



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Archive ouverte UNIGE

<https://archive-ouverte.unige.ch>

Thèse

1895

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Contribution à l'étude de la leucémie et de ses complications

de Roth, Georgy

How to cite

DE ROTH, Georgy. Contribution à l'étude de la leucémie et de ses complications. Doctoral Thesis, 1895.
doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:27126](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:27126)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27126>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:27126](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:27126)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
LEUCÉMIE
ET DE SES COMPLICATIONS

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M^{lle} G. DE ROTH

Médecin diplômé de la Confédération suisse



GENÈVE
IMPRIMERIE F. TAPONNIER

Rue de Carouge, 19

1895

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
LEUCÉMIE
ET DE SES COMPLICATIONS

A MA MÈRE

Hommage de respect et de reconnaissance

La Faculté de Médecine autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Le Doyen de la Faculté :

G. Julliard.

Genève, le 15 Juillet 1895.

INTRODUCTION

Il y a juste un demi-siècle, que Virchow¹ dans sa description de la leucémie a constitué le syndrome classique du « sang blanc ». Depuis lors, aucune année ne s'est écoulée sans nous apporter de nouveaux travaux sur cette curieuse maladie.

Néanmoins, malgré de patientes et nombreuses recherches, la pathogénie des altérations du sang n'a guère pu être éclaircie d'une manière satisfaisante, et le champ est resté libre à une foule de théories plus ou moins contradictoires.

Nous n'avons, ni l'intention de nous mêler à une controverse, ni la présomption de vouloir résoudre une question d'une si haute importance scientifique avec une simple étude clinique ; mais l'observation d'un malade leucémique, succombant à une complication assez rare, nous a semblé présenter suffisamment d'intérêt pour en justifier la publication.

Nous sommes heureux de pouvoir exprimer ici toute notre gratitude à M. le prof. Neusser, notre chef de clinique, qui a bien voulu nous confier ce travail.

¹ C'est bien à Virchow que revient l'honneur de la découverte, car Bennett, qui voulut lui disputer la priorité, avait fait de la leucémie ainsi que Piorry et Rokitansky une maladie pyémique en prenant les leucocytes pour des globules de pus. Barth et Donné ne publièrent qu'en 1856 leur observation faite en 1854.

PREMIÈRE PARTIE

Leucémie en général

En rangeant la leucémie parmi les maladies du sang dépendant d'une diathèse lymphogène, nous acceptons la définition de Wundertich, de Jaccoud et de Labadie-Lagrave, et en effet les diverses localisations du processus lymphadénique présentent par leur structure, leur malignité, la tendance rétrocessionnelle des productions auxquelles elles donnent naissance, des caractères communs suffisants pour nous permettre de n'en faire qu'une seule entité pathologique (Gilbert). Du reste les observations faites par des auteurs dignes de foi sur la transformation de la pseudo-leucémie en leucémie viennent à l'appui de cette assertion.

Nous distinguons donc :

1. *La leucémie ou lymphadénie leucémique.* 2. *La pseudo-leucémie ou lymphadénie aleucémique.* 3. *L'anémie pseudo-leucémique des enfants.*

Tandis qu'un certain nombre d'auteurs ne veulent point admettre que celle-ci soit autre chose qu'une leucémie véritable modifiée à vrai dire par les conditions propres à l'organisme infantile et par la manière particulière dont réagit ce dernier, von Jaksch lui attribue des symptômes particuliers.

Dans la leucémie d'une part le foie et la rate s'hypertrophient d'une façon uniforme en rapport à leur volume antérieur. Le premier se présente en outre toujours comme une tumeur massive aux bords arrondis ; dans l'anémie pseudo-leucémique au contraire il y a une certaine disproportion entre le volume du foie et de la rate ; le premier n'augmentant pas autant et offrant à tout moment de sa croissance, des bords nets et tranchants.

En dernier lieu à l'autopsie, le tableau typique de la leucémie : la réplétion des sinus lymphatiques et des formations folliculaires avec les éléments blancs ferait défaut.

La leucémie est caractérisée par une augmentation des globules blancs du sang, due à une néo-formation de tissu lymphoïde dans les organes considérés comme hématopoiétiques. Cette augmentation peut aller jusqu'à atteindre le chiffre des globules rouges. (Jakubasch, Guttmann) ou même jusqu'à le dépasser (Sörensen).

Le tissu lymphoïde une fois constitué demeure vivace ou rétrocede. A la suite d'oblitérations vasculaires il peut cependant se détruire ou s'éliminer (Gilbert).

D'après le siège occupé par les lésions lymphadéniques, nous reconnaissons trois types principaux :

I. *La leucémie myélogène.* — Chaque fois que la moelle osseuse est atteinte, les éléments sanguins présentent une grande variété: cellules de Cornil, myélocytes d'Ehrlich, cellules éosinophiles en grand nombre, leucocytes chargées de granulations graisseuses (Litten), hématies nucléées avec figures karyokinétiques multiples. Les formes de leucémie myélogène pure, malgré les assertions contraires de Meumann, n'ont été observées qu'exceptionnellement (Litten, Brodovsky, Leube) et encore ont-elles été contestées.

II. *La leucémie lymphatique.* — Le sang contient de petits globules blancs à noyau unique en quantité anormale, des leucocytes polynucléaires isolés, mais il ne présente ni cellules basophiles, ni cellules éosinophiles, point d'hématies nucléées et de figures karyokinétiques et même les myélocytes peuvent faire défaut.

Le cas de Wertheim présente la meilleure illustration de cette forme. Il a observé son malade pendant près de deux ans avant sa mort. Chez cet homme âgé de 47 ans, le début avait été marqué par la tuméfaction des ganglions de l'aisselle et du cou. A son entrée à l'hôpital ceux-ci formaient déjà des tumeurs assez volumineuses. La rate était également augmentée de volume.

A l'autopsie les ganglions bronchiques, médiastinaux et rétro-péritonéaux furent aussi trouvés tuméfiés. La rate avait 8 à 10 fois le volume normal. Le foie était notablement agrandi. Le sternum et les tibias offraient une coloration rouge grisâtre à la coupe (partie médullaire).

III. *La leucémie splénique* offre une prépondérance des grandes cellules à noyau unique (splénocytes). Cette

forme est la plus fréquente ; on la trouve soit isolée, soit plus souvent associée aux précédentes.

Dans quelques cas on a observé le passage d'une des formes à l'autre. A l'occasion de la transformation d'une leucémie splénique en leucémie lymphatique la proportion des globules blancs aux rouges, qui auparavant était de $\frac{115}{100}$ se changea en $\frac{43}{100}$. (Fleischer et Penzoldt.)

Remarque. La glande thyroïde semble également prendre une part active à la régénération du sang, d'après les observations du professeur Neusser ; cet organe se trouvant hypertrophié dans certains cas de chlorose en même temps que les os devenaient douloureux à la pression.

Le Dr Chwostek a également noté l'augmentation de volume de la rate et de la glande thyroïde dans la chlorose. Il serait peut-être possible de rattacher ce fait aux modifications du sang dans le myxœdème à la suite d'ingestion de lobes thyroïdiens, observées par Lebreton et Vaquez. Le nombre des érythrocytes était dans ces cas notablement augmenté et leur diamètre auparavant de 8 p. 40 était revenu à 7 p. 57 ; en outre on y trouvait des globules rouges nucléés. La leucocytose passagère qui s'est présentée en même temps était en partie constituée par de grandes cellules mononucléaires.

CHAPITRE PREMIER

Etiologie

En ce qui concerne la répartition de la leucémie sur le globe terrestre, ni le climat, ni la nationalité ne semblent influencer notablement la fréquence de la maladie. Mosler seul, qui met la leucémie en rapport direct avec la malaria, aurait observé un plus grand nombre de cas dans les contrées où celle-ci est endémique.

Bien qu'aucun état social n'ait été épargné, les classes pauvres en sont pourtant plus fréquemment atteintes. V. Limbeck a essayé de se renseigner sur la répartition géographique de cette maladie.

Nous reproduisons ici les chiffres qu'il a recueillis :

VILLES	Somme totale des malades	Cas de leucémie	sur 10,000
Würzbourg	22,750	2	0,14
Barcelone	59,940	1	0,17
Bruxelles	144,989	11	0,75
Trieste	84,360	7	0,83
Montpellier	33,976	6	1,76
Cologne	71,941	13	1,80
Klagenfurt	30,511	5	1,96
Kiel	29,958	6	2,03
Lemberg	46,365	10	2,18
Münich	93,367	21	2,24
Berlin	217,887	49	2,24

Fribourg en Brisgau	28,029	8	2,85
Bâle	28,741	9	3,13
Cassel	24,992	8	3,20
Breslau	83,479	28	3,35
Vienne	387,443	134	3,46
Insbruck	22,265	8	3,59
Zürich	18,915	7	3,07
Prague	136,412	55	4,03
Leipzig	55,745	25	4,49
Strassbourg	47,457	23	4,84
Graz	29,918	17	5,68
Marseille	92,125	54	5,86
Heidelberg	28,159	25	8,87
Stockholm	15,229	15	9,18
Rostock	16,172	16	9,89

Sexe. — Il semble établi que le sexe masculin montre une grande prédisposition pour la leucémie (d'après Ehrlich, 60 hommes pour 31 femmes ; H. Schröder a retrouvé une proportion analogue, 39 hommes, 18 femmes) et cela malgré le rôle important qu'on a attribué aux fonctions de l'appareil génital de la femme dans la genèse de la maladie. Mosler aurait observé le début de la leucémie après la brusque suppression des règles ; Quain et lui ont vu après des avortements répétés et de fortes métrorrhagies apparaître les symptômes d'une leucémie liénale. D'après ces auteurs, des troubles menstruels engendreraient parfois une tumeur aiguë de la rate. D'autres fois, la leucémie aurait débuté après les couches (Lender et Virchow) pendant la grossesse (Patterson) et après la menstruation (Schreiber). Sängner au contraire ne considère ces troubles de l'ovulation et de la conception que comme des résultats secondaires

ou même totalement indépendants de la leucémie; la lactation seule paraît avoir été incriminée avec peu de raison.

Age. — La fréquence de la maladie atteint le plus haut degré entre l'âge de 30 à 40 ans chez les hommes et 40 à 50 ans chez les femmes (Ehrlich). Toutefois elle se développe à tout âge; on a pu même la constater chez un fœtus (Sänger). D'autre part, on l'a observée chez un vieillard de 75 ans (Schömann).

Chez les enfants, la leucémie a été observée sous deux formes; la leucémie lymphathique appartient plus particulièrement à la première enfance (nourrissons), tandis que la forme liénale atteint plus fréquemment les enfants au-dessus d'un an.

Golitzinsky est d'avis que les enfants ne supportent pas sans succomber une augmentation du nombre des globules blancs dépassant la proportion de $\frac{1}{15}$. Mosler cependant a noté un cas où celle-ci était de $\frac{1}{6}$.

Ce qui est certain, c'est que la leucémie évolue plus rapidement dans l'enfance, s'accompagne plus souvent de fièvre et ne dure parfois que 2 à 3 semaines, en se terminant fréquemment par une pneumonie.

L'hérédité semble jouer un certain rôle. Sénator, Biermer et Mayer ont observé la maladie chez deux sœurs, Eichhorst chez un garçon et son cousin. Casatti cite le cas d'une fillette de 10 ans dont le père et la grand'mère étaient également leucémiques. Cameron nous rapporte l'histoire d'une femme accouchée pour la septième fois, dont la grand'mère, la mère, un frère et deux enfants présentaient la même maladie.

Toutefois, l'enfant d'une mère leucémique ne le

devient pas nécessairement, ce qui semble prouver que les leucocytes ne passent pas à travers la cloison placentaire (Sänger).

Le *rachitisme*. — Tandis que Sénator a reconnu que le rachitisme s'accompagne rarement de leucémie, Löschner, au contraire, considère cette dernière comme une des suites probables de l'hématose défectueuse dans le rachitisme. Golitzinsky, de même, admet une prédisposition spéciale des enfants rachitiques pour la leucémie, probablement à cause des affections concomitantes du tractus intestinal; qui conduirait à la leucémie intestinale par l'hyperplasie des plaques de Peyer et des glandes solitaires.

Ortner se range aussi à cette opinion; d'après cet auteur, les formes du rachitisme s'accompagnant de grosses tumeurs de la rate, de tuméfaction ganglionnaire généralisée et de douleurs ostéocopes constitueraient un stade intermédiaire entre le rachitisme et la leucémie. Comme Biermer, il insiste sur la possibilité d'une diathèse transmise par hérédité et qui donnerait lieu à des symptômes de rachitisme moins marqués chez les aînés, plus prononcés chez les cadets et se manifestant comme leucémie typique chez le dernier né.

Son intéressante observation d'un cas de leucémie infantile vient à l'appui de cette assertion; elle est en outre remarquable par le fait que c'est le premier cas publié de leucémie infantile chez un nourrisson du sexe féminin. Le diagnostic différentiel dans les cas douteux se basera du vivant du malade sur la présence dans le sang d'hématies nucléées et d'éléments blancs caractéristiques.

Le *paludisme*. — C'est Mosler, en premier lieu, qui rapporte plusieurs cas destinés à démontrer le rapport entre la malaria et la leucémie. Ce seraient surtout les formes irrégulières opiniâtres de la fièvre intermittente, qui se transformeraient peu à peu en leucémie liénale.

La *syphilis* aurait de même une influence sur la genèse de la maladie. Des faits observés par Mosler et d'autres semblent confirmer cette opinion. Le malade de Mosler était atteint de syphilis depuis trois ans lorsqu'une leucémie lymphatique débuta chez lui. Mosler suppose que la leucocytose, qui accompagne la syphilis, s'était transformée en leucémie, parce que l'altération des ganglions avait atteint de grandes dimensions et que dans le cours de la syphilis il s'était déclaré une splénite. En tout cas, la splénomégalie accompagnant la maladie vénérienne pourrait bien être de quelque importance.

La *tuberculose* et la *scrofule* présenteraient, selon Löschner, un terrain favorable à l'éclosion de la leucémie, comme faisant partie d'une classe de maladies qui s'accompagnent d'altération de la rate et des ganglions et empêchent par cela la formation et le transport des cellules normales. Löschner rapporte dans ses observations de leucémie infantile des cas qu'il considère comme des leucémies secondaires chez des individus tuberculeux. Mosler a observé le développement de la leucémie lymphatique chez des enfants qui avaient offert antérieurement des tuméfactions ganglionnaires nettement scrofuleuses, même suppurées. La lymphadénie leucémique avait débuté chez un de ces malades à la place même où la suppuration avait eu lieu.

Les *maladies intestinales* ont été incriminées comme jouant un rôle fâcheux, qui paraît s'expliquer par la découverte de Friedreich, concernant les cellules du tissu conjonctif de la muqueuse intestinale ; celles-ci, en effet, donneraient lieu par formation endogène à la production d'éléments incolores, passant dans les vaisseaux chyleux et de là dans la circulation. Dans la leucémie constituée, la transformation des éléments blancs en globules rouges serait empêchée dès l'origine de ces premiers par une altération encore inconnue.

Jusqu'à présent toutefois, l'influence d'un catarrhe chronique intestinal sur l'apparition de la leucémie est demeurée contestable ; et si l'on a vu quelquefois la leucémie se produire à la suite de la présence de l'ankylostome (Leube), c'était probablement moins l'effet de l'irritation locale, que de l'anémie consécutive.

Les maladies infectieuses. — Parmi celles-ci, les oreillons s'accompagnant d'orchite (Neusser), l'angine, l'influenza ont parfois eu la leucémie à leur suite. Ce sera surtout dans la description de la leucémie aiguë que nous aurons à en parler.

Irritations et traumatismes. Trousseau déjà a vu apparaître la leucémie à la suite d'otorrhée d'un coryza chronique et d'une fistule de la glande lacrymale. Ponfick, dans une observation que nous citerons plus loin, a vu chez un malade un abcès de l'amygdale précéder les tuméfactions ganglionnaires. La maladie, d'abord pseudo-leucémique, se transforma en leucémie véritable. Chwostek raconte un cas analogue, dans lequel une pharyngite chronique avait nécessité l'ablation de la plus grande partie de la luette. Huit jours plus tard,

engorgement des ganglions des deux côtés du cou. Neuf mois après, la leucémie était constituée. Tous ces cas méritent d'être pris en considération par l'irritation de la peau ou des muqueuses, comme cause provocatrice ou du moins prédisposante. Les traumatismes rentrent dans le même cadre, ce sont les fractures des os (Virchow), l'amputation d'une extrémité (Mursick) et d'autres lésions plus simples des os ou de la rate, un coup de pied de cheval dans celle-ci¹ (Ponfick), une chute sur cette région qui ont déterminé la maladie. Créde et Kocher ont vu apparaître la leucémie après la splenectomie. Dans deux autres cas d'extirpation de la rate, on n'a observé qu'une leucocytose passagère.

L'ostéomyélite, comme causant peut-être une irritation de la moelle, doit être rangée dans ce même chapitre.

Les *refroidissements*, cités comme cause banale, le sont peut-être moins qu'on l'a supposé. D'après les récits des voyageurs, les affections de la rate, si fréquentes dans les tropiques, devraient leur origine aux rapides changements de la température dans ces climats. Mosler rapporte l'observation d'un capitaine de vaisseau, qui, à l'occasion d'un naufrage, avait passé trois jours dans ses vêtements complètement mouillés. Une leucémie myélogène se déclara peu de temps après. Chez notre malade, les refroidissements, auxquels il était continuellement exposé en passant brusquement de la chaleur de l'intérieur de la fabrique à l'air froid

¹ Chez ce malade, qui avait succombé environ deux ans après le traumatisme à une leucémie liénale-médullaire, la rate avait offert, outre l'hyperplasie récente, des altérations périsplénitiques, qui avaient peut-être empêché le plus grand développement de cet organe et déterminé l'activité pathologique de la moelle osseuse.

du dehors, ne sont peut-être pas restés indifférents à l'évolution de sa maladie. En effet, il nous semble possible d'admettre des lésions dans un organe provoquées par le refroidissement en faisant intervenir avec Rossbach et Aschenbrandt la voie réflexe des vaisseaux. L'action du froid se manifeste aussi par une dissolution du sang, dont Afanasiëff a reconnu les propriétés inflammatoires et qui pourrait être considérée comme agent provocateur.

L'hémoglobinurie par action du froid produit, comme le pensent ces auteurs, les mêmes effets que les substances toxiques, à savoir, l'hypérémie veineuse et l'anémie artérielle dans la moelle épinière et le cerveau, ainsi que des thromboses dans les petites veines de tous les organes.

La présence de nerfs trophiques, non encore démontrés, du reste, faciliterait encore plus l'interprétation du mode d'action du froid.

La *fatigue* a été également invoquée comme cause de la maladie. Stinzing observa un cas aigu et mortel de leucémie chez un jeune homme de 16-17 ans, qui pendant toute une saison d'été avait servi de porteur dans des courses de montagne. C'est à la fin de l'été qu'il entra en traitement et succomba après quelques semaines à une leucémie constatée par l'examen clinique et anatomique : Stinzing croit que la fatigue excessive l'avait déterminée.

Les fatigues cérébrales, les soucis déprimants doivent également entrer en ligne de compte (Bamberger).

L'alcoolisme doit être aussi cité, quoique son rôle n'ait pas encore été déterminé d'une façon précise¹.

¹ Il est à propos de rappeler ici, que Bollinger qui a étudié la leucémie chez les animaux domestiques, tels que les chiens, les porcs et les

En dernier lieu nous allons examiner les maladies dans lesquelles les organes cytogènes sont déjà atteints et où la leucémie vient s'ajouter comme nouvelle manifestation pathologique. Ce sont l'anémie pernicieuse, la pseudo-leucémie et l'anémie pseudo-leucémique des enfants.

La leucémie à la suite de maladies de l'appareil hémato-gène.

La leucémie à la suite d'anémie pernicieuse. — Nous citerons ici l'observation de Litten bien qu'elle rentre dans le chapitre des cas de leucémie aiguë dont nous aurons à parler plus tard.

L'anémie pernicieuse se déclare chez une femme à la suite de la lactation, prolongée dans des circonstances défavorables. Quatre à cinq jours avant sa mort, l'examen du sang dénote l'apparition de nombreuses cellules blanches de grandeur anormale. La proportion des globules blancs aux rouges fut trouvée de $\frac{1}{4}$. Ni la rate ni les ganglions n'avaient augmenté de volume.

A l'autopsie la moelle osseuse se présenta colorée en gris avec des parties d'un aspect purulent. Des foyers plus petits étaient d'une consistance gélatineuse. Au microscope ces lésions se traduisaient par la présence de cellules médullaires, corpuscules lymphoïdes, globules granulees et cristaux de Charcot en grande quan-

chevaux, y a reconnu des formes identiques à celles de l'homme, mais n'a retrouvé aucune cause étiologique admissible.

Chez les chiens il a noté des lymphômes de la rate comme point de départ de la leucémie.

Nous ne citerons que pour mémoire les expériences du prince Tarchanoff sur la section des nerfs de la rate, qui n'ont pas abouti à un résultat conclusif.

tité. On n'y apercevait par contre ni cellules graisseuses ni hématies nucléées. Dans la rate les corpuscules de Malpighi furent trouvés hyperplasiés, les reins étaient pleins de lymphômes miliaires. Ce cas présente un intérêt particulier qui a donné lieu à beaucoup de discussions. L'état d'hyperplasie de la moelle osseuse s'accompagnant parfois d'augmentation de volume de la rate et du foie est bien connu dans l'anémie pernicieuse et se retrouve de même dans l'anémie splénique (Strumpell). Ces lésions sont absolument identiques à celles de la leucémie de sorte qu'on a été entraîné à parler d'une pseudo-leucémie myélogène.

Il ne faut toutefois pas oublier que ces lésions sont secondaires malgré l'avis de Cohnheim, qui a admis la possibilité d'une affection primaire de la moelle osseuse donnant lieu à l'anémie pernicieuse.

La transformation de pseudo-leucémie en leucémie compte à son actif plusieurs faits. Le cas de Penzoldt est particulièrement instructif à cet égard.

S., âgé de 41 ans, tailleur, se fait admettre à l'hôpital en février 1878. Plusieurs mois auparavant, des tumeurs avaient apparu au niveau du cou, puis dans l'aisselle gauche ; ces tumeurs augmentèrent de volume jusqu'à former des paquets de la grosseur du poing. L'examen du sang démontra son état parfaitement normal. Après un séjour de quelques mois, le malade quitta l'hôpital pour y rentrer au commencement du mois de mars de l'année suivante. A la fin de ce mois, on constata une augmentation évidente des globules blancs qui ne dépassaient cependant pas en nombre les globules rouges. Au mois d'avril la rate n'était pas

augmentée de volume du moins à la percussion, mais le sternum devenait douloureux.

L'autopsie confirma le diagnostic de leucémie lymphatique. La moelle osseuse était normale.

Le cas de Westphal est analogue : Un garçon de 14 ans présenta d'abord des ganglions tuméfiés ; tandis que la rate et le foie restaient de grandeur normale et que le sang n'offrait pas d'augmentation de leucocytes. La fièvre était modérée, 38°8. On traita le malade par « des injections arsenicales » (liqueur de Fowler) et après un court séjour à l'hôpital il peut retourner chez lui. Huit jours plus tard la température s'élève à 40° ; les ganglions tuméfiés grandissent rapidement, d'autres apparaissent et l'on constate l'augmentation de la rate et du foie et en même temps qu'un état leucémique du sang. La mort survient quelques jours plus tard.

Dans un cas de Troyer où le malade avait présenté tous les symptômes de la maladie de Werlhoff avec tuméfaction de la rate, l'on avait posé d'abord le diagnostic de pseudo-leucémie puis de leucémie ; cette dernière maladie fut aussi confirmée par l'autopsie.

Ces observations nous semblent suffisantes pour prouver qu'une stricte séparation des deux maladies n'est plus admissible, et si nous ne rencontrons pas plus fréquemment le passage de l'une à l'autre, (M. Lion vient de publier¹ un cas où la lymphadénie leucémi-

¹ L'observation de M. Lion se rapporte à un malade sans antécédents héréditaires pathologiques, non paludéen, qui sous l'influence des injections de liquide de Fowler recouvra toutes les apparences de la santé et put quitter l'hôpital. Le chiffre des globules blancs était redevenu normal.

Cet état de choses persista plusieurs mois, mais au bout de ce temps le malade revient à l'hôpital avec des accidents, qui auraient été certai-

que s'était transformée en lymphadénie aleucémique), on doit peut-être en chercher la cause dans le fait, que les malades atteints de pseudo-leucémie, succombent avant le développement de la leucémie, ou bien que l'importation de cellules dans le sang est entravée d'une manière encore inconnue (Fleischer et Penzoldt).

Troyer trouve une explication en admettant l'existence d'une fonction régulatrice des appareils hématopoiétiques sous forme d'écluses mécaniques ; ils seraient en état d'opposer une importation plus grande à une augmentation d'exportation. Dans la leucémie, la prolifération énorme des leucocytes à la suite de l'irritation microparasitaire conduirait à la tuméfaction des organes atteints, aussi longtemps que le mécanisme de la régulation fonctionne bien. Cette régulation peut devenir insuffisante par la seule suractivité de ces organes ; elle peut alors trouver un auxiliaire dans la puissance régulatoire de la membrane des vaisseaux et le superflu des cellules blanches peut se déposer à travers la paroi vasculaire dans les tissus environnants (métastase) jusqu'à ce que cette barrière devienne également incapable d'empêcher plus longtemps le passage des éléments blancs dans le sang.

En dernier lieu, la *transformation de l'anémie pseudo-leucémique des enfants en leucémie* si fréquemment observée (v. Jaksch) formerait à elle seule le trait d'union entre les deux formes de lymphadénie. Malheureusement elle ne nous fournit pas en même temps la révé-

nement rapportés à la tuberculisation du poumon, si l'examen des crachats ne s'était montré négatif.

Le chiffre des globules blancs était resté normal. Le malade ayant fini par succomber on trouva à l'autopsie une série de lymphômes disséminés dans les poumons.

lation sur ce processus, et la preuve indéniable de l'identité des différents types de lymphadénie simple avec les types correspondants de la lymphadénie leucémique ; une exception doit être faite pour la lymphadénie testiculaire qui jusqu'à ce jour n'a été rencontrée qu'à l'état aleucémique (M. Du Castel).

CHAPITRE II

Anatomie pathologique

Le *sang* leucémique offre une coloration particulière; il est plus pâle qu'à l'état normal; exposé à l'air il ne dépose que peu de fibrine et devient foncé après un temps assez court par suite de la rapide absorption d'oxygène par les leucocytes (Quincke).

Les globules blancs et rouges forment promptement des couches superposées. La coagulation se ferait d'une manière normale du moins dans le commencement de la maladie, mais la fibrine serait mal développée, plus molle que de coutume et incapable de contractions; au battage elle fournirait des grumeaux blancs et gras au toucher et non pas les longs filaments élastiques habituels.

L'idée de la réaction acide du plasma est abandonnée depuis Mosler. Tout au plus y a-t-il diminution d'alcalinescences par suite de la diminution d'absorption d'acide carbonique. L'absorption d'oxygène par contre est aussi grande qu'à l'état normal. Le poids spécifique du sang est moins élevé que de coutume en raison de la pléthore séreuse. La quantité de fer y est diminuée, l'hypoxanthine et l'acide lactique s'y rencontrent comme dans d'autres maladies, par contre l'acide formique, et

un acide organique particulier semblent appartenir en propre à la leucémie. On retrouve en outre la guanine, la leucine et un corps ressemblant à de la colle. Ossikowsky indique la présence de la créatine, Satkowsky celle de l'acide glycérophosphorique.

Nous avons déjà parlé de la richesse du sang en peptone. Kättnitz croit que la présence de celles-ci dans le sang et les organes, allant jusqu'à produire la peptonurie est due à un défaut d'assimilation des leucocytes et est aussi la cause de la cachexie.

Dans le sang d'un cadavre, ou dans le sang obtenu d'un vivant mais exposé dans une chambre humide pendant quelque temps, on peut retrouver des cristaux oktaédriques en forme d'aiguilles, lesquels ressemblent en tout point à ceux que Charcot a découvert dans les crachats d'asthmatiques.

Ces cristaux ont été considérés comme des produits de cristallisation du plasma. Ils diffèrent de la tyrosine par leur solubilité dans l'acide acétique et semblent être composés par une base organique combinée à l'acide phosphorique ou bien être identiques à la base de Schreiner C_2H_5N .

Ces cristaux ont été observés nageant dans le sérum ou renfermés dans les globules blancs, ils ont été également constatés en quantité énorme dans la moelle des os, où ils se trouvent déjà à l'état normal. Neusser les a vus dans le contenu d'un hématome. Westphal les a retrouvés dans le sang de la rate obtenu par une ponction exploratrice. On a constaté leur absence dans les cas de leucémie lymphatique.

La *rate* est souvent agrandie d'une façon énorme, mais presque toujours la forme générale de l'organe est

conservée ; ce n'est que rarement qu'elle forme une tumeur plate, mince et longue. Son poids, qui est en raison directe de l'augmentation de volume, peut être 15 à 50 fois plus grand qu'à l'état normal. Son aspect est rarement lisse, car elle contracte souvent des adhérences avec le diaphragme, les parois abdominales, l'épiploon et le lobe gauche du foie. En outre on trouve sur la surface des plaques d'un aspect cartilagineux, signes de péritonite locale.

La néo-formation ou plutôt l'hyperplasie s'étend à la totalité du tissu lymphoïde. La capsule est épaissie ; la surface de section lisse, brillante, laisse couler peu de sang. Le parenchyme est ferme, sec et cela d'autant plus que la maladie a duré plus longtemps. La coloration est ordinairement grisâtre ou d'un rouge-brun ; dans les cas anciens elle peut être couleur chair ou d'un brun pâle. Böttcher lui a trouvé dans un cas une apparence lardacée, qu'il considère comme une métamorphose régressive.

A l'œil nu on constate parfois des traînées blanchâtres, dues à la présence de trabécules fibro-celluleux, qui sont hypertrophiés ; d'autres fois on rencontre des infarctus hémorrhagiques ou fibrineux en forme de coins. Les follicules de Malpighi se présentent parfois sous un aspect blanchâtre ou sanieux (Waldeyer) et peuvent atteindre le volume d'une lentille et même d'une noix ; d'autres fois ils sont presque invisibles et dans ces cas toute la tuméfaction doit être mise sur le compte de l'hyperplasie des parties trabéculaires. Virchow a trouvé des éléments blancs en état de division plus nombreux dans les corpuscules de Malpighi, que dans les trabécules de la pulpe.

Rarement la rate est ramollie (Zumper), Virchow y a trouvé dans un cas une collection purulente, Cuffer un petit foyer de ramolissement dans la moitié supérieure de la rate indurée, tandis que la moitié inférieure était convertie en une vaste poche pleine de matière ramollie consistant en des débris de tissu splénique et de matière colorante provenant du sang.

Ganglions. — Dans ceux-ci la lymphadénie entraîne l'exubérance de la substance corticale aux dépens de la substance médullaire, sans modifications de la capsule et de ses prolongements (Gilbert).

Leur grandeur atteint parfois la dimension d'un poing d'adulte. Quelquefois ils sont ramollis, fluctuants. A la coupe ils laissent échapper un suc blanchâtre, légèrement rosé, composé de globules blancs et de globulins. On peut également y retrouver des infarctus hémorrhagiques ou leurs traces.

Recklinghausen a observé à l'autopsie d'un jeune homme de 18 ans des ganglions d'une coloration verte. Une des amygdales et les parties molles environnantes de l'autre présentaient la même coloration. Waldstein dans un cas d'anémie pernicieuse, — où les urines étaient vertes et où le sang ne devint leucémique que trois jours avant la mort — a trouvé une tumeur de couleur verte dans le médiastin avec un ganglion de la même coloration. Les ganglions mésentériques et la moelle osseuse qui était en même temps hyperplasiée offraient la même teinte.

Lymphadénie osseuse. — On trouve dans les os tantôt une lésion circonscrite simulant un ostéosarcome, tantôt une lésion diffuse entraînant à sa suite la raréfaction de l'os dont les aréoles contiennent la moelle.

Celle-ci peut se présenter sous deux formes principales : l'une correspondant à peu près au tissu lymphoïde normal de couleur rouge ou rouge grisâtre analogue à de la gelée de framboises ; c'est la forme lymphoïde, dans laquelle les grandes cellules normales sont remplacées par une foule de petits éléments de l'apparence de lymphocytes.

Dans la seconde, le tissu normal est transformé en une substance opaque analogue à du pus (c'est la forme pyoïde) qui renferme dans ses vastes aréoles de grandes cellules rondes à un ou deux noyaux ovalaires surnommées myélocytes. En général la moelle est rouge lorsque les vaisseaux sont nombreux, grise lorsque les éléments cellulaires dominant.

Le foie. — Selon Ranvier, dans les organes privés de tissu lymphoïde, la néo-formation se traduit par l'apparition de cellules rondes dans cet organe, les fibrilles se développent secondairement.

Les néo-formations lymphoïdes dans le foie ont été expliquées de deux façons différentes. Tandis que Klebs, Rindfleisch, Cohnheim, etc., font jouer un grand rôle à la diapedèse et à l'extravasation des globules blancs à travers les parois vasculaires, d'autres, comme Mosler, Granier et avec eux la plupart des auteurs, considèrent les productions lymphadénoïdes comme le résultat d'un travail de prolifération des cellules fixes du tissu conjonctif. (Dans un cas en particulier le foie avait l'aspect d'une cirrhose vulgaire (Mosler). C'est Bizzero qui a fourni les preuves de cette manière de voir. A la vue le foie est hypertrophié, de couleur grisâtre ou violacée. Il présente tantôt des infiltrations diffuses étendues, tantôt des foyers circonscrits de la

forme et de l'aspect de tubercules. Dans quelques cas la surface du foie devient granuleuse par les nombreuses nodosités grisâtres, qui la recouvrent et y proéminent. Elles offrent la plus grande ressemblance avec les follicules lymphatiques normaux, sont fixées aux ramifications de la veine porte et consistent en petites cellules rondes à grand noyau. Le réticulum interstitiel montre de plus grosses colonnes et de plus larges aréoles. Entre les corpuscules incolores qui remplissent ces dernières, on en trouve beaucoup en état de division karyokinétique. Les grosses tumeurs médullaires sont plus rares. Dickinson rapporte une observation où les lobules du foie étaient entourés de raies grisâtres représentant le tissu conjonctif interacineux ; les cellules du foie étaient infiltrées de graisse, le tissu conjonctif était plus étendu même dans les parties normales du foie.

H.-F. Muller et M.-B. Schmidt ont démontré l'analogie du foie avec le foie fœtal, par les capillaires distendus, les mitoses et les cellules géantes. Ces capillaires sont gorgés de leucocytes, dans lesquels on a constaté des granulations pigmentaires. Les cellules hépatiques sont sur un grand nombre de points écrasées, atrophiées et englobées dans une masse amorphe granuleuse (Variot). Une infiltration étendue a été notée par Recklinghausen.

Les reins. — Dans les reins la dilatation et la réplétion des capillaires par les globules blancs produit comme dans le foie la compression et l'atrophie des éléments parenchymateux. Böttcher a trouvé des proliférations de cellules dans les reins de telle façon qu'il se produisit un rétrécissement dans la lumière des canalicules urinifères. Par places ceux-ci semblaient

entièrement détruits. Les néo-formations ne furent observées que dans la substance corticale et à la base des pyramides de Malpighi. L'épithélium des canalicules avait disparu, tandis qu'il s'était maintenu dans les parties périphériques. Les « arteriolae rectae » étaient complètement dégénérées. Klebs, Freinkel, Friedreich et Wolffhügel ont décrit des faits analogues ; partout les néo-formations lymphadénoïdes semblaient avoir pour point de départ le tissu interstitiel (qui dans un cas contenait de nombreux kystes) ; elles s'étendaient vers la périphérie en même temps que le tissu conjonctif. Virchow a rencontré des tumeurs de la grosseur d'une cerise, Frühbringer a vu une néphrite interstitielle.

Capsules surrénales. — Vogel a trouvé les capsules surrénales transformées en une masse caséuse d'un jaune grisâtre, laquelle se présentait sous le microscope comme des gouttes isolées ou agglomérées. Entre celles-ci on apercevait par places des parties d'une coloration de rouille, évidemment des restes d'extravasation sanguine. Ces gouttes disparurent quand on ajouta de l'éther. La capsule gauche formait un kyste rempli de matière caséuse.

Organes digestifs. — Lorsque la lymphadénie frappe les amygdales de l'isthme du gosier, l'amygdale linguale, pharyngienne et la muqueuse laryngée elle donne lieu à de la tuméfaction, suivie d'ulcérations dans un certain nombre de cas.

La lymphadénie stomacale entraîne un épaissement considérable de la muqueuse ; celle-ci se plisse, offre l'apparence de circonvolutions cérébrales et ne tarde

pas à s'ulcérer. La cavité stomacale peut toutefois contenir du sang sans qu'on puisse voir des solutions de continuité à sa surface. Les tumeurs lymphadénoïdes retrouvées dans un cas étaient indépendantes des follicules préexistants. Les glandes gastriques avaient subi une atrophie notable.

Dans l'intestin grêle la lymphadénie se présente sous trois formes (Gilly) :

La forme folliculo-hypertrophique caractérisée par l'augmentation exclusive du volume des follicules clos isolés et de ceux qui se réunissent pour constituer les plaques de Peyer ; dans ce type les néoplasies ne s'ulcèrent pas (à l'exception d'un seul fait, Gilbert). Les formes hyperplasiques diffuses et néo-plasiques sont caractérisées, les premières par la production de plaques multiples, épaisses, disséminées sur toute la longueur de l'intestin ; les secondes par la production d'une seule plaque, siégeant presque toujours chez l'adulte au niveau du duodénum, chez l'enfant au niveau de la dernière partie de l'iléon ; ces plaques uniques ou multiples se développent dans la couche lymphoïde de l'intestin et aboutissent rapidement à l'ulcération.

La lymphadénie de l'intestin grêle, quelle que soit sa forme n'entraîne jamais le rétrécissement de ce conduit. Lorsque le gros intestin participe aux lésions, les follicules qui lui appartiennent s'hypertrophient plus ou moins notablement.

Thomsen a vu dans un cas la muqueuse gastrique présenter un aspect blanchâtre et des nodosités milliaires ; la muqueuse intestinale était également infiltrée, blanchâtre, hypertrophiée, les plaques de Peyer atro-

phiées étaient perforées par places comme si la substance eût été enlevée à l'emporte-pièce.

Friedreich a trouvé des vaisseaux lymphatiques engorgés de la grosseur d'un tuyau de plume qui portaient de plaques leucémiques et entraient dans un ganglion du mésentère.

Organes respiratoires. — La trachée est parfois le siège de petites nodosités blanchâtres, isolées ou confluentes jusqu'à former des infiltrations médullaires (Wolffhügel). Des altérations analogues ont été observées sur les bronches (Forster) et sur la partie postérieure de l'épiglotte et dans le larynx (Recklinghausen et Virchow).

La plèvre contient fréquemment des épanchements séreux ou sanguinolents et des adhérences plus ou moins étendues. Friedreich y a observé des productions lymphadénoïdes, qui avaient leur point de départ dans des cellules préexistantes du tissu conjonctif.

Les poumons sont souvent œdématiés, parfois congestionnés aux parties déclives. Des lymphômes miliaires peuvent s'y présenter, de même des cavernes simulant les lésions identiques de la tuberculose, mais formées par des bronches dilatées et ulcérées (Böttcher). Les capillaires sont distendus, quelquefois même obstrués par des globules blancs et cette obstruction devient le point de départ d'infarctus hémorragiques et de dégénérescence granulo-graisseuse du parenchyme.

Organes circulatoires. — On trouve un épanchement séreux ou sérosanguinolent dans le péricarde. La péri-cardite est rare. Sur le feuillet viscéral on a observé des nodosités en partie isolées en partie confluentes, mais

localisées au péricarde et au tissu conjonctif sous-séreux (Wolffhügel, Lamblet, Loschner, Virchow). Ces mêmes tumeurs blanchâtres se trouvent aussi sur les colonnes charnues (Ollivier et Ranvier). L'endocardite est rare. Les fibres musculaires du cœur sont le plus souvent atteintes de dégénérescence granulo-graisseuse ; les muscles papillaires peuvent en outre être atrophiés ; la dilatation est fréquente.

Cerveau et moelle épinière. — Les vaisseaux des méninges sont distendus par du sang pâle, par des caillots décolorés ou obstrués par des globules blancs. Dans la substance cérébrale on a cité des hémorragies, des infiltrations de nature lymphadénoïde ou de véritables tumeurs. Les cordons postérieurs ont été dégénérés (Lichthaim).

La peau. — La lymphadénie cutanée donne naissance à des tumeurs plus ou moins volumineuses, d'une coloration grisâtre sur laquelle se détache un piqueté rouge. Le tissu lymphoïde entraîne l'atrophie et la disparition des glandes et des follicules pileux.

Le *péritoine* peut être parsemé de nodosités lymphatiques et présenter une inflammation fibrineuse avec exsudation et hémorragies.

Les *muscles et aponévrosés* peuvent être occupés par des néo-formations lymphoïdes, mais cela est peu fréquent.

Dans *l'appareil génital* on a constaté dans la prostate (Coplaud) ces mêmes tumeurs.

CHAPITRE III

Pathogénie

Ce chapitre nous conduit tout d'abord à la question de la régénération du sang à l'état normal ; mais ici encore nous sommes en présence d'hypothèses diverses : nous citerons seulement les principales.

1. Les globules blancs se transforment en érythrocytes par imbibition d'hémoglobine. C'est la théorie admise par Kölliker et Neumann.

2. La production des éléments blancs et rouges se fait séparément. Les globules rouges doivent leur origine aux érythroblastes, les globules blancs aux leucoblastes. Ces deux espèces de cellules mères manquent toutes les deux d'hémoglobine, mais pour le reste présentent des caractères totalement différents. Les érythroblastes n'ont pas de mouvements amiboïdes, leur noyau contient la chromatine disposée en manière de filet, ils offrent la division mitotique (division indirecte par « fila »). Par contre, dans les leucoblastes, la substance chromatique se trouve entassée en paquet à l'intérieur du noyau. La division se fait d'une manière amitotique (division indirecte par « granula »). C'est l'opinion de Löwitt.

3. La production des globules blancs et rouges est due à une seule espèce de leucocytes à noyau unique. Ceux-ci forment, par division karyokinétique, des globules des deux sortes, de telle façon que les cellules-filles retournent à l'état de cellules-mères ou bien forment de nouvelles divisions karyokinétiques ou encore par imbibition d'hémoglobine se transforment en érythrocytes à noyaux, qui peuvent de nouveau se multiplier d'une manière mytosique. C'est la manière de voir de H.-F. Muller et Wertheim.

4. Hayem pense que les hémato blasts représentent les stades antérieurs des erythrocytes. (Il faut cependant observer qu'on n'a jamais retrouvé d'hémoglobine dans ceux-ci. Ranvier, d'autre part, suppose que ces hémato blasts sont des cellules endothéliales de la paroi vasculaire, tombées dans le torrent circulatoire.)

Finalement, il faudrait savoir si la multiplication des leucocytes se fait ou non dans le sang, comme l'ont affirmé Kottmann, Renaut, Biondi. H.-F. Muller, Wertheim et Bizozero sont arrivés à la conclusion que les mitoses retrouvées dans le sang n'y apparaissent que quand elles ont été expulsées des organes, où leur multiplication se fait normalement.

Il n'est donc pas étonnant, puisque le problème de la régénération du sang n'est pas résolu, que la nature et la pathogénie de la leucémie soient encore obscures. Nous nous bornerons donc à rapporter les théories émises à ce sujet.

Deux opinions principales sont ici en présence : Virchow et Neumann reconnaissent comme cause de la leucémie une altération primitive de la rate et des gan-

glions. La raison de l'augmentation des cellules blanches doit être cherchée dans une perturbation du développement des cellules spécifiques (leucocytes). Le sang est altéré par suite de l'hyperplasie d'une double façon ; d'abord dans sa composition chimique, car on y retrouve certaines substances du parenchyme, ensuite dans sa morphologie par les éléments cellulaires qui y ont passé.

Plus tard survient l'affection hétéroplastique des autres organes (par une espèce de métastase), ce qui entrave la transformation des globules blancs en globules rouges. Wertheim se range à cette manière de voir et admet qu'il y a production augmentée de cellules-mères incolores dans les organes hématopoïétiques, cependant la transformation de celles-ci en globules blancs et rouges ne se fait plus dans la proportion normale, mais a subi une altération en ce sens qu'il se forme plus de globules blancs.

Selon Virchow, on a lieu de croire que les porteurs décolorés de la discrasie transportent, comme condition de la métastase, la matière contagieuse et qu'une inoculation se produit, puis le processus évolue d'une façon analogue, là comme dans le premier organe atteint. Selon Mosler, ce sont probablement les lymphvités qui propagent le processus leucémique de l'organe atteint.

Klebs considérait les hématies nucléées comme des formes de passage entre cellules colorées et incolores, et y trouvait une confirmation de l'opinion de Virchow, que le sang leucémique doit sa composition, au point de vue morphologique, non seulement à un apport exagéré d'éléments incolores, mais aussi à une transformation incomplète de ceux-ci en érythrocytes.

Un second groupe a pour représentants principaux Löwitt et Biesadecky, lesquels, comme Griesinger et Donné, considèrent la leucémie comme une altération primitive du sang.

Löwitt suppose que la transformation des formes mononucléaires en polynucléaires est entravée. Dans la leucémie liénale, la transformation des petites formes en de grandes a encore lieu ; dans la leucémie lymphatique, elle fait défaut. En outre, la destruction des leucocytes serait entravée par suite de l'altération du plasma sanguin ou des globules blancs eux-mêmes. Il base cette théorie sur un cas de Leube-Fleischer où, malgré une leucémie confirmée pendant la vie, l'autopsie ne révéla aucune lésion leucémique.

Biesadecky, de son côté, déclare que les altérations leucémiques des organes sont la suite d'un simple dépôt de leucocytes amassés dans le sang ; il admet que les éléments blancs ne sont pas seulement hypertrophiés, mais que leur protoplasma est métarmophosé. En outre, il est d'avis que la transformation de ces leucocytes altérés en rouge, est sinon entravée du moins retardée. Il s'appuie sur le fait qu'il n'a jamais retrouvé ni de division de cellules, ni de formes jeunes dans les organes. En outre, il a vu un cas de leucémie où le sang était primitivement altéré ; les ganglions s'engorgèrent plus tard ; la rate, le foie et les reins s'atrophiaient et dans le chorion de la peau apparurent des tumeurs leucémiques.

Griesinger arrive à un résultat identique, qu'il appuie sur cette observation, que le sang de la veine splénique contient moins d'éléments blancs que le sang artériel. Il en résulterait qu'une partie a été détruite ou

retenue dans la rate. La première supposition est contraire à tout ce qu'on sait des fonctions de la rate, la seconde conduit à l'opinion que la tumeur de la rate n'est que la suite de la leucémie.

Pawlowsky est du même avis et prétend que le sang s'altère comme un tissu et que, de même que dans l'inflammation de certains tissus, une influence chimiotaxique attire les leucocytes vers le foyer attaqué, les bacilles de la leucémie jouent le même rôle et engendrent l'hyperplasie des organes hématopoiétiques et attirent les leucocytes dans le sang avant leur complète maturité.

Schwarz admet que l'état leucémique est déterminé en premier lieu par la perte ou la diminution de la faculté propre aux cellules de recevoir l'hémoglobine des érythrocytes décomposés et de se l'approprier à l'aide des propres éléments cellulaires.

Neumann développe une théorie toute nouvelle et dit que la leucémie est fondée sur une décomposition anormale des albumines, lesquelles ne donneraient plus les dérivés normaux, mais d'autres, dont les effets sur la nutrition amènent au plus haut degré une altération dans l'activité des organes surtout adénoïdes. Selon que l'un ou l'autre de ceux-ci est atteint, on retrouve leurs éléments spécifiques dans le sang. On aurait seulement à se demander si cette décomposition de l'albumine dépend d'une influence nerveuse ou se fait d'une manière analogue à une intoxication, comme celle produite par le phosphore, qui exerce une influence formative sur le tissu osseux.

Gottlieb, s'appuyant sur l'hypothèse de la transformation des cellules médullaires incolores en érythro-

cytes, croit que dans la leucémie aiguë l'organisme épuisé n'est plus en état d'effectuer cette transformation et que par suite les cellules médullaires arrivent comme telles dans la circulation.

Ebstein, plus encore Hinterberger inclinent à admettre l'infection comme cause étiologique de la leucémie aiguë en raison de la fréquence des tuméfactions ganglionnaires, leur localisation en rapport avec le point de départ de l'infection probable et leur prédilection pour le système digestif.

W.-P. Obrastow est le premier et le seul qui, outre l'origine infectieuse de la leucémie, admet aussi la contagiosité de celle-ci en se basant sur une observation où un aide-chirurgien qui avait soigné un malade atteint de la leucémie aiguë, se trouva attaqué quatre jours après la mort de ce dernier et succomba à la leucémie dix-sept jours plus tard.

En ce qui concerne la question de l'infection, nous rappellerons ici que différentes espèces de microbes ont été signalées. Des monadines furent trouvées par Klebs en 1886; Byron Bramoells découvrit dans les ganglions du cou, Mayes dans le sang, de nombreux corpuscules sphériques ressemblant à des microcoques ou à des spores. Stanislas Klein vit des cocci analogues au streptocoque pyogènes dans un cas de leucémie fébrile. Majocchi et Piotini des bacilles dans les vaisseaux du foie et des organes lymphatiques. Pawlowsky décrivit des bacilles à extrémités arrondies avec une ou deux spores.

Néanmoins, l'inoculation a toujours donné des résultats négatifs (Gilbert et Bollinger) et en outre la

multiplicité des espèces exclut par cela même l'existence d'un microbe spécifique.

Ponfik, qui reconnaît la cause de la leucémie dans une hyperplasie de l'appareil hématopoiétique admet que le processus morbide peut subir un arrêt passager ou durable sur un point de sa localisation, tandis qu'il peut se développer avec une intensité nouvelle sur un autre ¹.

Enfin, en dernier lieu, Gilbert pense que les lymphadénies puisent leur origine dans une activité morbide du protoplasma des cellules lymphatiques qui, une fois réalisée en des conditions encore impénétrables, placerait l'organisme en face d'une auto-infection par des éléments cellulaires non pathogènes à l'état normal.

La leucémie ne serait donc pas due à une cause unique, mais à des agents provocateurs d'ordre différent, dont le mode d'action ne nous est pas connu. De leur nature, ainsi que du siège qu'ils occupent, dépendront les symptômes prédominants, la marche et la durée de la maladie.

¹ Leube est d'avis que la leucémie consiste en une réduction de l'emploi des cellules blanches dans l'organisme, qui s'accompagnerait d'ordinaire d'une formation et exportation exagérées de cellules blanches dans les organes hématopoiétiques.

CHAPITRE IV

Symptomatologie

Nous aurons à distinguer entre la forme aiguë et la forme chronique. La *leucémie aiguë* a été décrite pour la première fois par Friedreich en 1857. Depuis ce temps, une vingtaine d'observations ont permis d'en préciser les caractères particuliers.

Hinterberger, dans son étude clinique sur ce sujet, sépare les cas observés en deux groupes. Le premier contient les leucémies aiguës apparaissant chez des malades primitivement atteints d'anémie pernicieuse. On en connaît six cas publiés par Litten, Gottlieb, Leube et Fleischer, Masius et Francotte, Waldstein (le cas de Litten a été interprété par Gravitz comme ostéomyélite). Selon Litten, il n'y aurait qu'une progression dans les troubles de la formation du sang et la leucémie ne serait pour ainsi dire que symptomatique d'un travail compensatoire de la moelle osseuse. Celle-ci n'offre en effet que les lésions de l'anémie pernicieuse et la tuméfaction de la rate et des ganglions font complètement défaut.

Dans la seconde partie des cas, la leucémie avait débuté par des ulcérations, processus gangréneux qui auraient pu offrir une porte d'entrée aux microbes, ce

qui a fait admettre la possibilité d'une infection déterminant la maladie.

Ici comme dans la forme chronique, on note la même prédominance du sexe masculin et on retrouve les mêmes types que dans celle-là (Engeist aurait observé une leucémie nugelogène pure).

Les symptômes du début sont également variables. Ce sont parfois des troubles digestifs, une autre fois des troubles respiratoires, des bronchites, qui inaugurent la scène. Dans quelques cas, la maladie était apparue pendant la gravidité (Palterson), ou à la suite de métrorrhagies. Chez un certain nombre de malades, la céphalalgie, la fièvre, la prostration simulent un état typhoïde, chez d'autres, les pétéchie, ecchymoses, et autres manifestations cutanées ont fait poser le diagnostic de maladie de Werlhof (Troyer); parfois aussi les altérations buccales ont fait penser au scorbut (Westphal. Fréquemment ce sont les hémorragies, parfois l'albuminurie qui signalent le début.

Parmi les symptômes observés dans le courant de la maladie, nous citerons l'hyperplasie des follicules du pharynx, celle des amygdales, des follicules de la langue avec ulcérations et stomatite (Immermann, Ponfick), des métrorrhagies et ménorrhagies (Friedreich, Immermann), une augmentation de la diurèse jusqu'à 4400 (Zumpe), des processus septiques et gangréneux (Friedreich, Immermann), même de la peau (Leube et Fleischer), des ulcérations du cœcum (Frankel), des gencives (Gaudier), la nécrose de l'épiglotte (Ebstein) et d'autres affections buccales gangréneuses (Hinterberger).

La durée de la maladie a été, dans un cas de Guttmann de quatre jours et demi ; plus fréquemment, elle s'étend à quelques semaines.

Un exemple qui démontre bien les différentes phases de la maladie en rapport avec l'infection primitive est le cas de Ponfick qui a trait à un jeune homme de 19 ans atteint d'une forte tuméfaction des amygdales ; après deux jours, ouverture d'un abcès purulent, peu après tuméfaction des ganglions maxillaires (du même côté se trouvait une dent cariée) puis d'autres ganglions se prennent ; la rate, le foie s'hypertrophient, puis les lèvres se gangrènent. Le sang devient leucémique et la mort advient huit jours plus tard.

Dans la *forme chronique* les malades sont souvent longtemps sans s'apercevoir de leur mal et se plaignent seulement de troubles mal définis ; la sensation de pesanteur dans le ventre est souvent la première cause qui conduit le malade chez le médecin, d'autres fois ce sont les tuméfactions ganglionnaires qui attirent d'abord son attention ou bien encore c'est l'anémie et la fatigue croissante qui l'obligent à rechercher des soins appropriés. La diathèse hémorrhagique peut également se manifester dès le début ou n'apparaître que plus tard dans le courant de la maladie.

La marche de celle-ci est tout ce qu'il y a de plus variable ; souvent on note des améliorations sensibles qui s'accompagnent de réduction dans le volume des tumeurs ; c'est ainsi qu'on a observé la diminution de la grosseur de la rate (Fleischer et Penzoldt) sans cause connue et d'autres changements à la suite de maladies infectieuses, ce dont nous aurons à parler plus tard.

Symptômes

Le sang. — L'altération de celui-ci est un des principaux symptômes de la maladie. On y trouve outre les formes qui rentrent dans sa composition normale d'autres que nous considérons à juste titre comme pathognomoniques de la leucémie.

L'augmentation des éléments blancs peut se montrer en laissant subsister la proportion habituelle de leurs différentes espèces ; dans d'autres cas la prépondérance d'une seule variété vient nous fixer sur l'organe particulièrement atteint. En général les éléments à noyau unique, c'est-à-dire les formes jeunes dominant dans le champ microscopique.

Nous diviserons les globules blancs en

I. *Leucocytes sans granulations.* Ce sont :

1. Les lymphocytes.
2. Les leucocytes mono-nucléaires.
3. Les splénocytes.
4. Les formes de passage.

II. *Leucocytes avec granulations.*

1. Leucocytes polynucléaires neutrophiles.
2. Myélocytes d'Ehrlich ou grandes cellules mono-nucléaires neutrophiles de la moëlle osseuse.
3. Cellules de Cornil constituées par un noyau pauvre en substance chromatique.
4. Grande cellule mono-nucléaire de la moëlle osseuse avec granulations éosinophiles.
5. Cellules éosinophiles.
6. Cellules basophiles.

Litten a rencontré dans un cas des grandes cellules blanches contenant de graisse, Hayem des corpuscules ressemblant à de la graisse.

Remarque. La proportion normale, qui est admise pour la répartition des leucocytes est la suivante :

64 % leucocytes polynucléaires.

28 % lymphocytes.

6 % grandes cellules mononucléaires (myléocytes).

1 % formes de passage.

1 % cellules éosinophiles.

Les cellules à granulations éosinophiles communément considérées comme des formes qui ont atteint leur maturité ont été longtemps considérées comme caractéristiques de la leucémie. Elles ont toutefois perdu de leur valeur pour le diagnostic, par suite de la découverte de leur présence dans le sang dans d'autres affections. Ainsi l'éosinophilie se retrouve également dans les maladies de la peau, parasitaires et autres, dans l'eczéma chronique, la pellagre et jusque dans la sérosité des bulles de pemphigus (Neusser). Les auto-intoxications intestinales, les parasites de l'intestin (tænia, échinocoques, anchylostomes, etc.) l'asthme bronchique, la tétanie, la néphrite aiguë hémorragique (un cas) peuvent s'accompagner également d'une augmentation de cellules éosinophiles. Leur apparition dans le sang précède la crise dans la pneumonie où plus fréquemment encore suit la défervescence. Elles disparaissent du sang pendant la durée d'autres affections inflammatoires (angine) pour y réapparaître avant l'abaissement de la température. En général elles font défaut dans les maladies tuberculeuses ou tuberculi-

santes comme la rougeole, tandis que leur nombre s'accroît dans la fièvre scarlatine. Exceptionnellement la granulation éosinophile a été retrouvée dans les lymphocytes.

D'après Lövvitt, Neumann et Cavafi les globules blancs des leucémiques auraient en grande partie perdu leur mobilité normale, surtout les grandes formes et ceux à noyau unique qui perdraient aussi leur propriété cytophagique. Ceci nous explique pourquoi, dans les abcès chez les leucémiques, on ne retrouve que les formes polynucléaires communes, c'est-à-dire celles chez lesquelles les mouvements amiboïdes sont conservés.

En ce qui concerne les globules rouges ils sont presque toujours diminués souvent jusqu'à 2 millions. (Laache a décrit un cas de leucémie avec chiffre normal d'erythrocytes). Il semble toutefois que les lésions de la leucémie n'intéressent les globules rouges que d'une manière secondaire. Laache a observé que le nombre des globules rouges, diminué à la suite d'hémorrhagies, remonte tout aussi vite au taux antérieur chez un leucémique que chez un individu normal, de même à la suite d'une cure arsenicale efficace, la diminution des leucocytes est relativement plus forte que l'augmentation des globules rouges.

La résistance des globules rouges serait diminuée (Wertheim) aussi envers les solutions salines (Limbeck). Maragliano et Castelli ont démontré un état granuleux des erythrocytes; d'après ces auteurs la poikilocytose serait un signe de dégénérescence et il s'ensuivrait une destruction plus intense que celle qui se fait normalement.

Henck a observé l'apparition par poussée de microcytes et en même temps une amélioration de l'état général. La formation en piles des hématies est conservée, la fibrine n'est pas augmentée.

Les hématies nucléées présentent exceptionnellement des mouvements amiboïdes. Leur nombre est variable et en aucun rapport avec le degré de l'anémie. Hayem nie même leur part active dans la régénération du sang. On en a retrouvé jusqu'à mille par centimètre cube offrant parfois des divisions karyokinétiques les plus diverses.

Remarque. Les microcytes ont été retrouvés dans le sang par Litten, dans un cas de tuberculose du poumon et de l'intestin, où l'autopsie révéla en même temps une atrophie rouge du foie. Un fait curieux à noter. Ces éléments ne se montrèrent qu'une seule fois dans le sang et disparurent rapidement sans plus jamais réapparaître avant la mort.

Avant Litten encore ces corpuscules furent remarqués par Traube chez des malades atteints de péliose rhumatismale et de scorbut.

Virchow, qui les a retrouvés chez des sujets sains, les considère comme des érythrocytes âgés sur le point d'une destruction prochaine.

D'après Vulair et Masius ce sont des éléments de transformation ; celle-ci se ferait dans la rate et la destruction complète aurait lieu dans le foie. Le malade qui avait fourni l'observation possédait une tumeur de la rate et une atrophie du foie. Eichhorst et Quincke les ont signalé dans l'anémie pernicieuse, Hayem d'une manière constante dans l'anémie chronique où ils s'accompagnent de cellules géantes.

Schulze les a reconnus pour des produits de division et d'étranglement des cellules rouges normales, après avoir exposé les préparations à une chaleur de 52° sur la table d'objectif.

Wertheim a observé dans le sang d'animaux soumis à la combustion de nombreux corpuscules arrondis et des globules rouges se divisant ; il les considère comme des produits de division des hématies.

Litten après une nouvelle observation de microcythémie très variable chez une jeune fille affectée d'ictère et de coliques hépatiques, penche à admettre que des changements dans la composition du sérum sanguin, au point de vue de sa teneur en sels, influent sur la forme des globules rouges et amènent leur déformation. La karyokinèse a été affirmée non seulement pour les globules rouges mais aussi pour les éléments blancs ; on la retrouverait dans les myélocytes ainsi que dans les cellules de Cornil aussi bien dans le sang que dans la moëlle osseuse, sous forme de monasters, de diasters ou de karyokinèse accomplie.

Les hémato blastes s'observent souvent en grande quantité. On en a compté jusqu'à deux millions par millimètre au lieu d'un demi-million (chiffre normal) Pruss.

La tumeur de la rate est un symptôme presque constant de la leucémie ; en effet sa grosseur est généralement notable. Cet organe peut s'étendre jusqu'au delà de la ligne médiane et en bas jusqu'à la région hypogastrique. Son bord crénelé, son mode de croissance, sa place dans l'hypochondre gauche la font aisément reconnaître. La consistance est ferme, à la palpation elle n'est pas sensible. La dimension reste à peu près

constante après avoir atteint un certain degré ; parfois l'augmentation de son volume se fait d'une manière assez rapide. La gêne occasionnée par la tumeur n'est généralement pas trop grande à part la sensation de pesanteur éprouvée par le malade. Les symptômes de périclépnie ne sont pas fréquents. La rupture de la rate est exceptionnelle.

Les ganglions atteints en premier lieu sont généralement ceux du cou et de l'aisselle, plus rarement ceux des autres parties périphériques ou les ganglions des cavités internes. La consistance de ces tumeurs est médiocrement dure, la peau qui les recouvre est mobile, ni colorée ni altérée d'aucune façon. D'après leur localisation ils peuvent occasionner les troubles les plus divers ; nous en reparlerons à propos de chaque organe en particulier.

L'accroissement de ces tumeurs se fait parfois par poussées accompagnées d'accès fébrile chez les femmes pendant la menstruation. Ils ne sont pas toujours indolores mais on n'y a jamais observé de processus inflammatoire ou de dégénérescence.

Thymus. — Dans les cas de persistance de cette glande, elle peut être le siège d'infiltration leucémique et même former le premier symptôme de la maladie ; son augmentation se traduit par le refoulement du manubrium et par une matité dans cette région ; elle pourra occasionner une grande dyspnée.

La *glande thyroïde* peut également atteindre un haut degré d'hyperplasie et s'accompagner de névralgies occipitales, de paresthésies et donner lieu à de la dyspnée, à des troubles de la phonation et de la dégluti-

tion, ainsi qu'à des symptômes du côté du grand sympathique cervical.

La moelle osseuse. — Les douleurs dans les os n'ont pas toujours la valeur qu'on a pensé devoir leur attribuer, car elles ont fait défaut dans des cas où les lésions de la moelle osseuse étaient fortement prononcées et au contraire se manifestaient chez des malades où la moelle a été trouvée intacte. Leur intensité est très variable. Un malade dont parle Neumann poussait tantôt de grands cris, tantôt de sourds gémissements et dans un cas rapporté par Mosler le malade ne pouvait pas même se faire passer une chemise ; chez celui-ci le sternum semblait se déformer sous la pression du doigt, la tête des côtes était gonflée ; un troisième accusait des douleurs en s'appuyant sur le dos d'une chaise (Chwostek).

Le foie peut être tuméfié par infiltration leucémique (cirrhosis lymphomatosa hepatis), sa surface est lisse, la consistance assez ferme. L'ictère n'apparaît que quand les glandes lymphatiques périportales engorgées compriment les canaux biliaires. Parfois cependant l'ictère est d'origine hépato-hématogène déterminée par des hématomés.

Organes respiratoires. — L'épiglotte, le larynx et la trachée sont souvent occupés par des nodosités lymphatiques ; en outre la compression de la trachée et des bronches par les ganglions environnants hypertrophiés pourra occasionner la sténose de ces conduits avec dyspnée consécutive.

D'autres fois cette dernière devra son origine à la compression du pneumogastrique, auquel cas on

pourra observer de véritables accès d'asthme, paroxystiques (Bamberger). La compression du nerf laryngé inférieur déterminera une paralysie des cordes vocales.

La prédisposition aux affections catarrhales est très grande ; la toux, due à l'irritation ou à la compression du nerf pneumogastrique est souvent un symptôme initial. L'on a noté la bronchite par la compression des veines bronchiques et pulmonaires, avec des crachats sanguinolents, dans lesquels on retrouve des cellules éosinophiles en masse ; des bronchiectasies même ulcérées peuvent se former par la décomposition des parties infiltrées et leur évacuation dans les bronches.

La pneumonie leucémique peut s'accompagner des mêmes symptômes que les infiltrations d'autre nature (élévation thermique vespérale, matité, souffle bronchique, râles et dyspnée). Par contre les lymphômes miliaires du poumon ne dénotent souvent leur présence par aucun indice.

L'œdème pulmonaire a été observé à la suite de la compression des veines broncho-pulmonaires par des ganglions tuméfiés déterminant les symptômes bien connus : catarrhe diffus, râles crépitants, crachats séreux.

La plèvre peut être occupée par des nodosités lymphatiques donnant lieu à une transudation parfois hémorragique ; on observe aussi des épanchements pleurétiques véritables qui occasionnent une forte dyspnée. Il ne faut toutefois pas oublier que cette dernière peut être due à l'élévation du diaphragme ou à son infiltration lymphomateuse.

Organes circulatoires. Le cœur. — Les palpitations sont souvent occasionnées par la compression du pneumogastrique et du grand sympathique ; si la fréquence du

pouls n'est pas considérable elle peut s'expliquer par les obstacles du côté de la respiration ; la circulation pulmonaire étant entravée, la déplétion du ventricule droit se fait plus difficilement et l'activité cardiaque en est augmentée.

L'arythmie du cœur peut être due à la compression du plexus cardiaque par des ganglions thoraciques hypertrophiés. Le pouls est en général régulier, parfois petit ; on observe alors de l'affaiblissement du second bruit de l'aorte et de la cyanose dans le cas de compression des veines pulmonaires par les ganglions hypertrophiés ; il en résulte une stase dans la circulation pulmonaire et une réplétion défectueuse du système aortique ; plus fréquemment le pouls est plein par suite de la pléthore séreuse. Cette « plethora vera leukaemica » (Bamberger) peut occasionner par elle seule la dilatation du cœur entier, tandis que la dilatation de cause anémique se localisera de préférence au ventricule droit.

La dégénérescence graisseuse du cœur est fréquente et conduit à un état de faiblesse passager ou durable du ventricule gauche qui se traduira par un reflux vers la circulation pulmonaire. La dégénérescence graisseuse des muscles papillaires et leur atrophie peut déterminer une insuffisance mitrale relative, avec pouls veineux négatif, une insuffisance tricuspidiennne avec pouls veineux positif et cyanose peut survenir par suite de la dilatation du cœur droit.

La cyanose et autres symptômes de congestion apparaîtront aussi dans les cas de compression de l'aorte et des veines caves.

L'endocardite bien que rare doit être notée, en n'ou-

bliant pas que l'anémie seule peut engendrer des souffles accidentels.

Organes digestifs. — La stomatite et la pharyngite leucémiques sont bien connues, les gencives peuvent être le siège d'hémorragies, d'ulcères et même de gangrène. La parotide est parfois aussi atteinte, de même les amygdales et les glandes sublinguales.

Les malades se plaignent souvent de pesanteur d'estomac, de renvois et de vomissements qu'on pourra attribuer à la compression de la rate.

Les troubles digestifs peuvent toutefois aussi être un symptôme initial. Si le malade est atteint de troubles dyspeptiques et de diarrhée, l'on pourra supposer une infiltration leucémique ou même des ulcérations gastro-intestinales. Ces dernières donnent lieu à des hémorragies sans autre symptôme caractéristique, sauf qu'elles ne sont pas suivies de sténose de l'intestin.

L'histoire de la lymphadénie intestinale leucémique ne repose que sur deux observations; l'une déjà ancienne de Béhier, l'autre de Rendu.

Dans la première la lésion de l'intestin se rapportait au type folliculo-hypertrophique, dans la seconde au type néoplasique. La première a été reconnue pendant la vie et a trait à un homme de 25 ans, chez lequel les premiers symptômes morbides se manifestèrent au mois d'août 1868, le malade pâlisait, faiblissait, perdit l'appétit et s'éteignit au mois de juillet de la même année.

A plusieurs reprises on avait constaté, pendant l'évolution des accidents, que le nombre des leucocytes était aussi considérable que celui des hématies et qu'elles appartenaient à la variété lymphatique. La rate et les

ganglions n'étaient pas agrandis et du côté de l'abdomen, l'on n'avait noté qu'un léger ballonnement.

L'autopsie permet de reconnaître que la leucocythémie et les troubles mortels se rattachaient à une lymphadénie intestinale de la variété folliculo-hypertrophique.

Abdomen. — L'ascite peut être causée par une infiltration leucémique des feuillets péritonéaux ou épiploïques ; elle a été une fois l'un des symptômes primordiaux de la leucémie, d'autres fois elle n'apparaît que lorsque la cachexie est déjà très avancée. Dans le premier cas elle pourra aussi devoir son origine à la compression de la veine porte ou d'une veine mésentérique par des ganglions hypertrophiés. On notera en même temps la «tête de méduse», la dilatation des veines épigastriques et mammaires externes.

L'obstruction des veines iliaques, intra-abdominales produira la dilatation des veines saphènes.

L'hypéremie du péritoine due à une irritation chronique causée par les nodosités lymphadéniques peut donner lieu à un épanchement par transsudation.

Une péritonite pourra se produire par suite du sang épanché dans le péritoine. Des symptômes analogues se présenteront dans le cas d'hémorrhagie du tissu sous-cutané et de la musculature.

Les reins. — On a rencontré la néphrite interstitielle chronique souvent sans albuminurie ; mais cette dernière peut être occasionnée, ou par l'anémie ou bien par des infiltrations lymphomateuses de la substance rénale, les urines elles-mêmes sont souvent en moindre quantité, leur poids spécifique est moyen, leur valeur en matière colorante est élevée. Parmi les parties consti-

tuantes de l'urine, l'acide urique est notablement augmenté. Horbaesewsky en a trouvé la raison dans la destruction de leucocytes.

L'excrétion de l'urée ne diffère pas de la normale, si ce n'est dans les stades avancés de la maladie, car dans la période de cachexie la décomposition de l'albumine organique est augmentée ; l'on observe parfois de l'hématurie. Cette dernière rentre dans les symptômes de la diathèse hémorrhagique.

Remarque. Il résulte des expériences de Horbaesewsky que l'action du sang suffisamment chaud sur la pulpe splénique en présence d'oxygène donne lieu à de l'acide urique ; cela est dû aux leucocytes et aux éléments lymphatiques contenus dans la rate, car ceux-ci seuls à l'exclusion des globules rouges contiennent l'acide urique dans les stades antérieurs, c'est-à-dire la nucléine et ses produits de décomposition : la xanthine et ses dérivés. L'acide urique et la xanthine semblent pouvoir alterner dans leur quantité relative dans les cas de leucémie myélogène, ce qui dépendrait de l'intensité des oxydations.

Dans les derniers temps une observation qui rentre dans les expériences de Horbaesewsky a été faite à la clinique Neusser par MM. Kolisch et V. Steyztal. Le malade en question succombant à une anémie grave pseudo-leucémique avait présenté pendant sa vie une brusque diminution des globules rouges dont le chiffre était tombé dans l'espace de 4 jours de 2.200.000 à 800.000. En même temps le taux de l'acide urique s'était abaissé d'une façon inattendue tandis que celui de la xanthine avait augmenté.

Diathèse hémorrhagique. — Les manifestations de la

diathèse dominant parfois le tableau d'une manière frappante surtout dans les cas où elles sont les premières à attirer l'attention du médecin, par exemple à l'occasion d'une extraction dentaire, d'une application de sangsues, d'épistaxis, etc. On a pu les observer dans presque toutes les parties du corps, les gencives, les voies digestives et respiratoires, le pancréas, les capsules surrénales, où elles étaient suivies de mort rapide, dans la capsule de Glisson et dans le système nerveux central et périphérique jusque dans les gaines des nerfs et des muscles dont elles peuvent déterminer la dégénérescence graisseuse.

Selon Bamberger les hémorragies seraient dues d'une part à la pléthore séreuse, d'autre part à la facilité des thromboses, l'augmentation des leucocytes créant dans la circulation un embarras qui peut aller jusqu'à l'arrêt et la coagulation.

Il arrive aussi que le sang sorte des vaisseaux, soit par la rupture des capillaires dilatés outre mesure, soit par la rupture des vaisseaux qui sont le siège d'une fluxion compensatrice, liée à la gêne ou à la stase du sang dans des vaisseaux connexes.

Ainsi s'explique l'hémorragie cérébrale (Olivier et Ranvier) et l'existence souvent constatée d'infarctus leucocytiques, de véritables apoplexies blanches dans le foie, dans la rate, les reins et les poumons (Gilbert). Ainsi s'explique encore la pathogénie de la rétinite leucémique, où se montrent juxtaposés des foyers d'apoplexie dus à la réplétion et à la distension des vaisseaux rétiniens par des leucocytes.

L'anémie à elle seule peut donner lieu à un certain nombre de troubles, tels que la céphalalgie, les palpi-

tations, les vertiges, l'œdème, peut-être aussi de la fièvre, de même qu'à une diminution de la fréquence respiratoire et à une augmentation dans la rapidité du pouls.

Remarque. L'anémie semble susciter dans les centres de la régulation thermique des modifications fonctionnelles qui portent plutôt sur la répartition du sang que sur les actes d'oxydation intraorganique. La fièvre se produit peut-être au moment où la déglobulisation est très accentuée (Hayem).

La *peau* du leucémique, généralement d'un blanc sale, dans les stades plus avancés d'un aspect cachectique, offre même parfois une coloration bronzée, rappelant celle de la maladie d'Addison ; dans ces cas la pigmentation anormale peut être due à la compression du plexus solaire par des ganglions mésentériques hypertrophiés, elle peut en outre présenter des infiltrations noueuses, des taches leucodermiques symétriques, des exanthèmes rappelant celui de la rougeole, des éruptions pemphigoïdes, une affection ressemblant au lichen ruber acuminatus, la leonthiasis leucémique de Philipart et finalement la lymphodermie pernicieuse (lymphodermia artis) décrite par Kaposi.

Le cas publié par Kaposi est un des rares faits que la lymphadénie cutanée présente à son actif. Chez ce malade les premiers phénomènes consistèrent dans l'apparition d'un eczéma squameux sec d'une part, humide, diffus, très prurigineux d'autre part, conduisant à un épaissement pâteux et à un gonflement progressif de presque tout le corps ; il fut suivi de tumeurs cutanées et sous-cutanées, dont quelques-unes s'ulcérèrent, puis survint l'hypertrophie des ganglions, de la

rate, des désordres graves de la santé générale et la mort. L'autopsie montra outre les lésions mentionnées, que la moëlle des os grisâtre, était à l'état embryonnaire et que les plèvres et les poumons étaient le siège de nodosités lymphadéniques. Le sang présentait surtout des cellules lymphatiques.

Même sans lésions cutanées apparentes et sans ictère, qui du reste n'est pas fréquent, la peau peut être le siège d'un prurit intense, excessivement pénible pour le malade.

Souvent sèche et rugueuse la peau présente parfois des sueurs, le plus souvent nocturnes et fréquemment localisées d'un seul côté (compression du sympathique). Parfois la transpiration ne se fait plus du tout, le malade souffre alors d'une sensation de chaleur interne fort pénible (Mosler). L'œdème peut se présenter, tantôt limité aux extrémités inférieures, tantôt sous la forme d'œdème local de la face, du bras ou des jambes et enfin comme une infiltration ferme et élastique du corps entier, due, selon Bamberger, à une transsudation séreuse dans le tissu conjonctif sous-cutané.

Système nerveux. — Les lésions du système nerveux offrent une grande variété ; on a constaté des modifications dans le caractère, les malades deviennent moroses, tristes, parfois lypémaniques ; on a noté du délire et des accès de manie aiguë ; mais en général le sensorium est normal et le coma n'est qu'une complication finale.

L'œil. — Les troubles de la vision sont fréquents, toutefois ils peuvent manquer absolument dans les cas où l'ophtalmoscope révèle des lésions déjà avancées. La rétinite leucémique (Liebreich) offre le tableau sui-

vant : la rétine est jaune pâle, les veines tortueuses, dilatées, d'une teinte violette pâle ; le long des vaisseaux, notamment des veines, se montrent des trainées blanchâtres fournies par des leucocytes accumulés dans les gaines périvasculaires. Les hémorragies rétiniennees se traduisent par la présence de macules jaunâtres entourées d'une auréole rose : la pupille forme une saillie considérable. On a noté la déformation en zigzag des images (métamorphopsie). Les éblouissements sont dus à l'anémie. La cataracte a été rencontrée (Eichhorst). Le corps vitré ainsi que la choroïde et l'iris peuvent être le siège d'hémorragies, de lymphômes ; les paupières, les glandes lacrymales peuvent receler des néoplasies lymphoïdes.

L'exophtalmie uni ou bilatérale, qu'on rencontre parfois, doit être mise sur le compte de la néo-formation lymphadénoïde dans le tissu adipeux rétrobulbaire, ou bien elle est un symptôme de stase excessive, due à la compression de la veine innominée par des tumeurs lymphoïdes ou à celle de la veine jugulaire, si l'exophtalmie est unilatérale. Même la compression du sympathique peut être en cause dans les cas où l'exophtalmie s'accompagne de mydriase ou d'inégalité pupillaire. Le myosis sympathique suivi d'amaurose subite d'un œil a été rapportée par Chwostek dans un cas à la compression du ganglion cervical supérieur. Les symptômes disparurent à la suite de l'application du courant électrique.

L'ouïe. — Dans les cas de surdité la cause a été retrouvée dans une hémorragie du labyrinthe, la surdité peut-être passagère ou devenir permanente, si une inflammation s'ensuit. La surdité peut en outre être due

à l'infiltration de la partie membraneuse du labyrinthe et à une exsudation dans les canaux semi-circulaires en y déterminant les symptômes de la maladie de Ménière ; toutefois les vertiges peuvent aussi se rapporter à des hématomés de la dure-mère (pachyméningite interne hémorrhagique).

En ce qui concerne les lésions cérébrales, elles devront leur origine aux lymphômes hétéroplastiques d'une part, aux hémorrhagies d'autre part. On rencontrera à leur suite des paralysies faciales périphériques et même les symptômes de l'ataxie, si la substance gélatineuse de Rolando et les commissures sont infiltrées ou bien s'il y a dégénérescence des cordons postérieurs (Lichtheim).

Les attaques apoplectiformes avec paralysie consécutive par suite d'hémorrhagie ne sont pas fréquentes, mais peuvent occasionner la mort subite.

Le *symptôme douleur* est représenté en premier lieu par les douleurs ostéocopes, dont nous avons déjà parlé. Les névralgies par compression sont fréquentes ; c'est une fois la sciatique, le nerf occipital et brachial, d'autres fois la région sacrée qui est atteinte, dans les cas où les ganglions mésentériques sont en jeu. Des paresthésies se voient également.

La *fièvre*, dont nous avons déjà parlé à propos de l'anémie, est plus fréquente dans les formes aiguës. Dans la forme chronique, elle apparaît généralement vers la fin ; exceptionnellement on rencontre une fièvre chronique récurrente et rarement des frissons.

Organes sexuels. — Nous avons déjà parlé des troubles de la menstruation ; on observe de l'aménorrhée aussi

bien que des métrorrhagies. Contre toute attente, les couches se passent normalement, parfois même il y a une amélioration à leur suite. Dans quelques cas, la leucémie avait conduit à une dégénérescence graisseuse du placenta sans que le fœtus fût leucémique. Une autre fois, à l'hydropisie du placenta et du fruit, qui était leucémique (Klebs). La grossesse en elle-même n'ayant pas nécessairement une influence fâcheuse, l'indication de l'avortement ne sera donc donnée que par le manque d'espace déterminé par la rapide évolution des tumeurs lymphadénoïdes. On a observé aussi le priapisme (Salzer).

Complications. — Une partie de celles-ci a une relation manifeste avec la maladie, comme l'ostéomyélite, les inflammations ganglionnaires; de même l'on comprend aisément que le leucémique soit enclin à l'érysipèle, aux phlébites, à l'œdème du poumon et à la pneumonie. En outre, nous citerons la polyarthrite rhumatismale avec péri et endocardite, l'artériosclérose, la néphrite chronique, l'empyème, la cirrhose du foie, la maladie d'Addison et le tabes.

Nous ne devons pas non plus oublier que les lymphadénies leucémiques peuvent subir la transformation sarcomateuse.

Diagnostic différentiel. — En premier lieu se présentera fréquemment la question de distinction entre la leucémie et la leucocytose, dont les éléments appartiendront généralement à la forme polynucléaire et n'offriront jamais le tableau varié et par cela caractéristique du sang leucémique, lequel en outre s'accompagne presque toujours d'une diminution des globules rouges.

Aussi longtemps cependant que l'examen du sang ne permet pas de lever tous les doutes, il a été souvent impossible de différencier la leucémie de différents états dyscrasiques tels que le rachitisme et la tuberculose.

Dans les leucémies aiguës débutant avec symptômes hémorragiques, fièvre, affections buccales, pétéchies ou autres manifestations cutanées, l'erreur avec le scorbut ou la maladie de Werlhoff a été presque fatale. De même dans les cas où les symptômes typhoïdes étaient très prononcés, la confusion avec la dothientérie était difficile à éviter. Il faut nous rappeler à cet égard que, dans la fièvre typhoïde, l'on trouve presque toujours la roséole, que l'intensité de la bronchite concomitante est en rapport direct avec l'intensité de l'affection typhoïde et que dans celle-ci il y a un rapprochement assez important entre les symptômes prédominants et les différentes phases de la maladie.

Dans les cas de cachexie malarique, d'amyloïde, de syphilis, de cirrhose, de maladie de Weilli et d'autres maladies du foie, ainsi que dans tous les cas de néoplasme des organes hématopoiétiques, où le diagnostic différentiel avec la leucémie s'impose, la préparation colorée du sang nous mettra toujours sur la voie. Dans l'ostéomyélite seule elle sera peut-être insuffisante à nous guider.

Remarque. — Selon Uthermann, V. Limbeck, H.-F. Muller, Neusser, les cellules médullaires sont caractéristiques de la leucémie. Ce dernier les a pourtant observées, mais seulement d'une manière passagère dans l'urémie, de même dans un cas d'ostéomalacie très avancée, puis dans un cas de kyste double de l'ovaire,

où elles disparaurent du sang après l'opération. Rille les a observés chez une femme anémique et syphilitique. Leuhartz dans la chlorose.

L'identité des cellules médullaires (myéloplaxes de Robin), du sang leucémique avec celles de la moelle osseuse, déjà soupçonnée par Cornil, a été définitivement établie par H.-F. Muller; Mosler, d'autre part, en faisant faire la ponction du sternum chez un malade atteint de leucémie myélogène, a retrouvé dans les parties enlevées les myelocytes du sang.

Biesadetzky suppose que les cellules médullaires se forment dans le sang. Lowitt que ce sont des leucocytes transformés dans le sang. Hayem en fait des leucocytes hypertrophiés, Gilbert les considère comme des formes vieilles attardées dans la circulation.

CHAPITRE V

Pronostic

Le pronostic de la leucémie est toujours mauvais, les quelques cas de guérison rapportés par différents auteurs ne pouvant entrer en ligne de compte.

Toutefois, bien que la terminaison fatale ne puisse être évitée, la durée de la maladie dépendra de la condition du malade. Il va sans dire que son état général, les complications, la fréquence, l'intensité des hémorragies et la faiblesse consécutive influenceront sur le pronostic. A part cela, l'examen du sang nous sera également précieux ; si l'anémie est fortement accentuée avec une faible valeur en hémoglobine, si le sang n'offre que peu ou point de symptômes de régénération, peu ou point de globules rouges nucléés ou seulement des mégalo blastses à noyaux dégénérés, beaucoup de karyokineses, s'il y a prévalence de formes mononucléaires, comme signe d'une nutrition défectueuse du sang (Ehrlich), le pronostic est nécessairement plus fâcheux.

Entre les différentes formes de la leucémie, la forme lymphatique est la plus maligne ; on y observe souvent une tendance à la dégénérescence du cœur (Ullmann). La mort est due, ou aux progrès de la maladie ou aux

hémorrhagies, ou aux diverses complications. Selon Eulenburg, la pneumonie amène la terminaison fatale dans 75 % des cas.

La rupture des capsules surrénales et de la rate auraient occasionné parfois la mort subite (Rokitansky).

En général, la durée de la maladie varie entre trois semaines à huit années.

CHAPITRE VI

Traitement

L'arsenic et le fer ont été fréquemment employés ces derniers temps et ont parfois obtenu quelques succès. Mosler cite le cas d'un jeune garçon qui aurait recouvré la santé après quelques semaines de traitement (voir aussi l'observation de Lion). L'arsenic a été injecté à doses énormes dans la rate. Kussmaul, encouragé par les succès obtenus par l'ergotine (Da Costa, Hammond), employa l'acide sclérotinique de la même façon, mais n'obtint qu'une polyurie passagère après chaque injection et la mort arriva assez rapidement. Les ponctions du tissu splénique faites pour en obtenir la résorption ne furent pas plus heureuses, avec ou sans courants électriques. La galvanisation de la tumeur splénique aurait fait diminuer celle-ci de volume (Botkin), selon Elias seulement d'une manière fictive. La transfusion du sang a été également suivie de mort par septicémie.

La splénectomie, qui aurait donné un succès complet à Franzolini, a été abandonnée bien que, d'après ce dernier, les chances fussent assez favorables, aussi longtemps que la rate est petite. Asch attribue les mauvais résultats de la splénectomie à ce que l'augmenta-

tion de pression obtenue par la suppression brusque de la circulation sur une surface capillaire aussi étendue que l'est la rate, amène à sa suite la rupture des artères, comme cela arrive de la même manière après la ligature d'un vaisseau important.

On a donc dû se borner à la médication interne : nous y ajouterons, sur la recommandation de Mosler, la quinine, la pipérine, l'huile d'eucalyptol et le sulfate de berbérine préconisé en dernier lieu.

D'autre part, les inhalations d'oxygène ont été favorables dans quelques cas.

On emploiera peut-être encore les douches sur la région splénique, et les frictions sèches sur tout le corps.

DEUXIÈME PARTIE

Leucémie et maladies infectieuses

Les complications avec les maladies infectieuses offrant un intérêt tout spécial, nous les traiterons à part. En effet, quelques-unes de ces maladies intercurrentes ont une influence favorable sur les symptômes de la maladie.

Nous rapportons ici comme exemples quelques-uns des faits rassemblés par Kovacs.

Kovacs rapporte lui-même un cas de leucémie médullaire liénale compliquée d'*influenza*. Pendant la durée de celle-ci et encore dans les premiers temps de la convalescence, la polymorphie des leucocytes diminua de beaucoup et se perdit même presque complètement par la disparition des grandes cellules mononucléaires. On ne retrouva plus de mitoses, ni d'hématies nucléées; par contre, on observa une augmentation progressive des leucocytes polynucléaires, lesquels disparurent de

nouveau avec le retour à l'état antérieur du malade et avec la réapparition des autres éléments caractéristiques dans le sang.

La somme totale des leucocytes se trouva diminuée dans cette première période, malgré l'augmentation des formes polynucléaires; pendant la seconde période, au contraire, elle s'accrut malgré la diminution de celles-ci. Le chiffre des érythrocytes ne montra que de faibles variations en rapport avec celui des globules blancs. Le nombre des cellules éosinophiles, très modéré dès le début, diminue en même temps que celui des autres leucocytes.

Ces variations dans le sang s'accompagnaient de changements dans le volume de la rate.

Eisenlohr, dans un cas de leucémie liénale médullo-lymphatique compliquée de fièvre pendant une période rappelant la fièvre typhoïde, a constaté la rapide diminution de la rate et des ganglions et le retour du sang à l'état normal. Ce cas présentait en outre comme particularité intéressante, l'apparition dans le sang, lors de la convalescence, d'éléments blancs de grandeur inusitée, qui disparurent après six jours, puis celle de microcytes, quelques jours avant la mort. A l'autopsie, on trouva des infarctus hémorrhagiques dans la moelle, et une affection singulière du périoste cartilagineux des côtes. Ce malade avait présenté une paralysie faciale bi-latérale.

Muller avait vu, à la suite d'un processus septique déterminé par une transfusion d'eau salée, la diminution des leucocytes et de la rate; dès le premier jour, les mitoses disparurent; il y eut réduction dans le nombre des cellules éosinophiles et augmentation des

cellules polynucléaires. Dans un autre cas analogue, les ganglions et la rate diminuèrent de volume et les leucocytes polynucléaires augmentèrent également.

Le cas le plus intéressant est celui de Henck, concernant une malade âgée de 25 ans, qui, à 18 ans, avait subi une atteinte de malaria d'une durée de trois semaines.

A l'occasion d'une grossesse et dès le début de celle-ci, la fièvre apparut journellement, sans toutefois revêtir le type intermittent. La malade s'affaiblit peu à peu, souffre de troubles respiratoires, de palpitations et de gonflement des pieds. Dans le huitième mois de la grossesse, naissance d'un enfant faible, le second jour, fortes métrorrhagies. Immédiatement après la délivrance, on constate du côté gauche une grosse tumeur d'une consistance ferme. Le foie est également augmenté de volume; les ganglions ne sont pas tuméfiés, les globules blancs sont très nombreux. En outre, on trouve de la poikilocytose et des granulations de Schultze. On pose le diagnostic de leucémie liénale. La température matinale varie de 38,5 à 39,5, celle du soir de 39,2 à 40,2. La fréquence du pouls est de 120 à 138.

Traitement : salicylate de soude, 5 gr. par jour.

Le jour suivant, la température n'est plus que de 38,2, la transpiration a diminué, les urines sont plus claires, la rate est plus petite. Le sang présente d'énormes quantités de microcytes et point d'hématies nucléées. Le nombre des globules blancs a diminué. Quelques jours plus tard, la rate a diminué de 9 cent. dans un des diamètres, de 6 cent. dans l'autre. Le nombre des microcytes s'est de nouveau abaissé. Pendant une période

d'apyrexie, tandis que l'état de la malade s'aggrave de plus en plus, la rate continue à grossir et le nombre des globules blancs s'élève jusqu'à atteindre une proportion de 1:3 globules rouges. A l'autopsie, on retrouve dans la moelle osseuse des altérations leucémiques.

Le second cas se rapporte à une leucémie liénale chez un homme de 36 ans, lequel, à son entrée à l'hôpital, présente une tuméfaction de la rate; le nombre des hématies est de 1,800,000. La proportion des éléments blancs aux rouges est de 1:50 (juillet).

Quelques jours plus tard, il se développe une pleurésie gauche s'accompagnant d'une élévation de température et d'une énorme transpiration; au premier août, la proportion des globules blancs aux rouges est de 1:9, au 7 août de 1:14. L'exsudat, reconnu purulent, augmente graduellement et l'on est forcé de faire la thoracotomie. La fièvre disparaît et le malade se trouve mieux. La nutrition s'améliore. A l'examen du sang, l'on retrouve des hémato blasts en masse. Le 27 octobre, la proportion des globules blancs aux rouges est de 1:26. La rate a diminué de 4 cent. Le 16 novembre, la proportion est de 1:30, les hématies sont au nombre de trois millions; l'état subjectif bon. La température normale.

Le 24 décembre, la proportion des globules blancs aux rouges est de 1:20 et de là jusqu'à la mort il reste de 1:13. Les microcytes étaient en petite quantité, point d'hématies nucléées.

L'autopsie montra une moelle normale, à l'exception d'un processus d'ostéosclérose, qui peut-être en avait empêché l'altération mais qui était sans rapport avec la leucémie. Dans la rate et le foie on retrouva des hématies nucléées.

L'arthrite rhumatismale, dont le malade avait souffert avant sa mort, resta sans influence sur le sang.

Pour expliquer les changements apportés dans le tableau de la leucémie chez tous ces malades par suite de l'agent infectieux on a émis différentes hypothèses.

Muller suppose que l'infection agit dans les organes hématopoiétiques sur la production des globules blancs et rouges. On pourrait se représenter que l'affection infectieuse ou septique détermine des altérations si étendues dans les canaux d'exportation des éléments blancs, que l'exportation de ceux-ci doit diminuer, ou bien ce qui est moins probable, que le virus agit comme irritant sur les organes de formation, affectés déjà d'une manière pathologique, par suite sur la production des globules rouges et blancs et particulièrement sur la diminution du nombre de ces derniers.

D'après Ortner au contraire ces variations des symptômes seraient dues au marasme général de l'organisme ¹.

En ce qui concerne l'augmentation des formes polynucléaires, Muller la considère comme une leucocytose véritable, qui devrait faire défaut dans les cas de leucémie compliquée de rougeole ou de fièvre typhoïde, maladies où l'on n'observe jamais d'augmentation des globules blancs.

Leucémie et tuberculose.

La tuberculose est une des complications qui n'a été retrouvée qu'avec une extrême rareté, du moins asso-

¹ Le professeur Neusser de son côté croit que les toxines des maladies infectieuses peuvent agir d'une façon chimico-toxique pour produire la paralysie des organes hématopoiétiques.

ciée à la forme myélogène de la leucémie (prof. Kundrat, communication orale), tandis que pour les formes lymphatiques, nous avons pu retrouver dans la littérature quelques observations que nous citerons ici. La première a été recueillie par H. Strongways.

Leucémie lymphatique. — Un jeune homme de 14 ans toujours en bonne santé, tombe malade à la suite d'un refroidissement. Depuis ce temps, il reste faible. Le développement corporel est retardé, les ganglions sont tuméfiés, il se plaint d'une toux opiniâtre et de diarrhée.

A son entrée à l'hôpital de Torbey il est âgé de 18 ans, mais en paraît 12 ; mal nourri, sa peau est d'un aspect sale, cachectique, sa face est celle d'un vieillard, les pupilles sont dilatées. Les organes génitaux sont petits, sans signe de puberté, l'intelligence est normale, les ganglions sous-maxillaires et cervicaux sont durs, très hypertrophiés et forment une chaîne continue autour du cou.

Les ganglions occipitaux, axillaires et inguinaux sont également agrandis, de même les ganglions mésentériques, le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

Dans le poumon il y a des signes évidents de tuberculisation avec cavernes.

L'urine a un poids spécifique de 1020. Le pouls est de 120. La proportion des globules blancs aux rouges de 1 : 15.

Les ganglions diminuèrent à la suite d'une bonne diète, de bains et de toniques. Quatre semaines plus tard le malade est atteint de *fièvre scarlatine* avec angine, mais sans exanthème. Une semaine plus tard survient une pneumonie secondaire, puis le dix-hui-

tième jour apparaissent des symptômes cérébraux, délire, convulsions et la mort arrive dans le coma, le dix-neuvième.

Autopsie. Ecoulement de l'oreille droite ; dans le cerveau, tuberculose des méninges avec exsudation purulente sous l'arachnoïde. Beaucoup de sérosité rougeâtre dans les ventricules et ramollissement de la base du cerveau. Le sommet droit du poumon est occupé par une caverne, la base du poumon gauche est carnifiée. Le cœur est normal ; dans le péricarde un peu de sérosité, dans l'aorte un coagulum décoloré. Le foie est peu agrandi, ressemble à de la noix muscade, la rate non hypertrophiée très ferme, présente 3-4 noyaux analogues à des tubercules de la grosseur d'un pois. Les capsules surrénales sont normales. Les reins augmentés de volume, un peu hyperémiés, presque normaux.

Vues au microscope les masses déposées dans le cerveau ressemblent à de véritables tubercules. Dans le foie il y a un commencement de dégénérescence graisseuse et autour de chaque lobule un cercle de fines gouttes de graisse. Les ganglions présentent des cellules normales, granulées, des cellules fines dont les noyaux ne deviennent perceptibles que par l'addition d'acide acétique.

Une autre observation faite par MM. Ollivier et Ranvier se rapporte à un homme de 40 ans atteint de leucémie et en même temps de tuberculose miliaire abdominale ; aux poumons se trouvèrent des tubercules anciens. Il avait présenté de l'ascite, des épistaxis et hémorrhagies internes à la suite d'une paracenthèse abdominale. Les ganglions mésentériques ramollis par

place étaient tuméfiés jusqu'à atteindre la grosseur d'une noix.

Nous allons indiquer ici les autres cas dans lesquels la tuberculose, venant se greffer sur un sujet leucémique, y a déterminé des modifications des symptômes leucémiques, comme nous les avons décrits plus haut à propos des autres maladies infectieuses.

Quinke rapporte un cas de leucémie où celle-ci disparut complètement par l'évolution d'une tuberculose miliaire aiguë constatée à l'autopsie. A la place des leucocytes apparurent d'énormes quantités d'hématoblastes et de protoplasma finement granulé, tandis que la tuméfaction de la rate diminua sensiblement.

Stintzing rapporte un cas analogue. Chez un malade venu le consulter, il constata une tuméfaction modérée de la rate, des ganglions hypertrophiés et une légère infiltration du sommet droit du poumon.

L'examen du sang dénota une leucémie légère 1 : 16. Le chiffre des globules rouges resta normal. Six mois plus tard le processus pulmonaire avait fait de grands progrès. On notait des cavernes dans le sommet du poumon, de grandes quantités de bacilles tuberculeux dans les crachats. La leucémie s'était améliorée ; la tuméfaction des ganglions avait diminué ; la rate restait dans le même état. La proportion des globules blancs aux rouges était de 1 : 150.

Le malade ayant passé l'été à Reichenhall, la phtisie était restée stationnaire. La leucémie n'avait pas progressé pendant cette année ; le cas prouve donc que la tuberculose chronique peut influencer la marche de la leucémie.

Un troisième fait a été observé par Henck, assistant à la clinique médicale du professeur Erb, à Heidelberg.

Auguste B., 35 ans, sans antécédents héréditaires, est affecté d'une tuméfaction considérable de la rate. La maladie a débuté il y a 15 mois. Depuis près de 4 mois il se trouve à la clinique. Le mal empire peu à peu. Au poumon droit il y a de la matité ; à l'auscultation on n'entend jamais rien de bien précis. Aux environs de la ligne maxillaire gauche quelques râles passagers, de même en arrière et à la base gauche du poumon. En avant, à gauche, dans la région splénique on perçoit des frottements, autour de l'ombilic également. Dans les derniers temps il y a un peu de laryngite et de trachéite avec expectoration muco-purulente ; sans bacilles de Koch.

Ce malade est soumis aux injections de tuberculine de Koch. Il n'offre jusqu'à la dose de 0,005 gr. aucune réaction.

De 0,01 gr. à 0,12 gr. après 19 injections, il y a chaque fois une réaction très prononcée avec manifestations analogues. Après les premières injections, le malade se plaignait de fortes douleurs abdominales dont il avait déjà antérieurement ressenti des atteintes. Plus tard une amélioration très nette se produisit dans l'état général.

Le malade se sent allégé, se lève même et peut se promener dehors sans aucun gêne, tandis qu'auparavant il était presque continuellement couché. La tuméfaction de la rate semblait un peu diminuée ; ce qui frappa le plus, ce fut l'examen du sang. La numération, commencée à la douzième injection (0,05 gr.), faite assez régulièrement le jour de l'injection est au moment

même de la défervescence (avec l'appareil de Thomas Zeiss).

Dose de Tuberculine	Proportion des globules blancs aux rouges	
	avant et après l'injection	
	Avant	Après
0,060	$\frac{1}{57}$	$\frac{1}{95}$
0,070	$\frac{1}{53}$	$\frac{1}{81}$
0,080	—	$\frac{1}{68}$
0,090	$\frac{1}{52}$	$\frac{1}{61}$
0,100	—	$\frac{1}{109}$
0,100	$\frac{1}{48}$	$\frac{1}{46}$
0,100	—	$\frac{1}{85}$

Remarque. Selon l'opinion du professeur Koch, l'effet fébrigène de la tuberculine consiste chez les personnes en bonne santé dans l'altération des globules blancs. On observe en outre une augmentation de toutes les formes, au troisième jour après la réaction il y a diminution des formes polynucléaires. On trouve alors dans le sang une grande quantité de ces leucocytes détruits avec protoplasma et noyaux effacés. L'augmentation des lymphocytes et des cellules éosinophiles paraît durer longtemps. La réaction de la tuberculine sur le sang se fait aussi sans fièvre; les cellules éosinophiles sont aussi augmentées.

Observation personnelle

Joseph H., âgé de 39 ans, marié, serrurier à Zuckmantel en Silésie, entre à l'hôpital dans le service du professeur Neusser, le 17 juillet 1894.

Le père du malade est mort de dysenterie, sa mère est en bonne santé, un frère serait tombé en démence à l'âge de 30 ans et meurt à l'hôpital quelques

semaines après son entrée. Deux de ses frères et sœurs seraient morts à l'âge de 21 et 24 ans d'une maladie de poumon. Une sœur paraît également être atteinte de tuberculose.

Le malade était toujours en bonne santé ; serrurier d'abord il entra en 1889 comme ouvrier dans une fabrique de bougies. Là, son emploi consistait à surveiller les chaudières où fondait la stéarine et à porter celles-ci à l'air pour en obtenir la réfrigération. La chaleur du feu l'obligeant à demeurer à demi-nu à l'intérieur de l'établissement, il s'exposait sans remettre ses vêtements à la basse température du dehors. C'est à la suite de ce travail qu'il prit froid et tomba malade. Ne souffrant toutefois que de points de côté, il négligea de se soigner sérieusement et ce ne fut qu'après une quinzaine de jours, que son état empirant le contraignit à se faire admettre à l'hôpital Rudolphe. Ici l'on constata une pleurésie et une pneumonie, on lui fit une ponction au flanc gauche, dans la ligne maxillaire antérieure à deux travers de doigt au-dessus du rebord costal, laquelle cependant n'amena aucun liquide. Il quitta l'hôpital un mois après sans être guéri et retourna chez lui. Là les douleurs diminuèrent par l'application de cataplasmes chauds, mais le malade commença à éprouver une sensation de pesanteur dans le bas-ventre, lequel augmentait en même temps sensiblement de volume. Peu à peu la respiration devint plus difficile, de sorte que le malade se fit admettre à la clinique Neusser de l'hôpital général en septembre 1893, où il resta à peu près 6 semaines. Passé ce temps il retourna chez lui sans toutefois être en état de reprendre ses occupations. Il maigrissait de plus en

plus, manquait d'appétit, le ventre grandissait toujours ; la fatigue augmentait, les extrémités se gonflaient et le malade se vit dans la nécessité de rechercher de nouveau les soins hospitaliers le 17 juillet.

Status praesens. — Le malade est de grandeur moyenne, d'une constitution assez robuste ; la peau est élastique, le pannicule adipeux a disparu. Le malade est dans le décubitus dorsal et accuse des douleurs lorsqu'il est couché sur le ventre ; point de céphalalgie, l'intellect est conservé.

L'examen de l'ouïe dénote une surdité incomplète à droite où le tictac de la montre n'est perçu qu'en appliquant celle-ci directement à l'oreille, tandis qu'à gauche le malade entend la montre à 20 centimètres.

La langue est légèrement chargée, les amygdales ne sont pas hypertrophiées ; le pharynx n'offre rien de particulier, les conjonctives et la muqueuse des lèvres sont pâles, les dents sont cariées, les gencives sont légèrement gonflées ; au côté gauche du cou, il y a un petit ganglion hypertrophié. Le cou est de longueur moyenne ; on y perçoit un pouls veineux négatif ; la sous-clavière est accessible à la palpation, de même l'aorte derrière la fourchette sternale ; les pupilles réagissent normalement

Le pouls est régulier, un peu accéléré, la radiale et la temporale sont légèrement sinueuses. la tension un peu plus forte que normalement. Les tibias sont douloureux à la pression.

Le *thorax* est assez bien conformé, la respiration régulière, un peu accélérée, du type costo-abdominal, — l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index gauche est fixée en extension à la suite d'une blessure ;

sur le bras gauche on voit plusieurs cicatrices dues à l'action corrosive de l'acide sulfurique.

Le poumon. — A la percussion en avant et à droite le son est clair jusqu'à la sixième côte, dans la ligne axillaire jusqu'à la septième côte ; en arrière jusqu'au bord inférieur de la neuvième côte ; dans la respiration les bords du poumon se déplacent partout promptement. A gauche, la sonorité normale s'étend jusqu'à la troisième côte, dans la ligne axillaire jusqu'à la sixième côte, en arrière jusqu'à la neuvième côte. Les bords pulmonaires sont également libres. A l'auscultation on note : au sommet gauche du poumon une inspiration rude, une expiration un peu soufflante. Au sommet droit, l'inspiration est accentuée, l'expiration haute ; quelques râles sibilants isolés pendant l'inspiration ; au dessus de la matité précordiale l'inspiration est rude, l'expiration distincte avec des râles humides et secs, qui se rencontrent aussi dans les autres parties principalement à la base du poumon droit.

Cœur. — Le choc se fait dans le cinquième espace intercostal gauche, dans toute la région précordiale on sent aussi des pulsations. La matité absolue s'étend jusqu'au bord gauche du sternum, la matité relative jusqu'au milieu de ce dernier ; vers le dehors elle ne dépasse pas la pointe du cœur, dans le troisième espace intercostal gauche on constate également un ébranlement de la paroi thoracique.

A l'auscultation : le premier bruit est dédoublé et s'accompagne d'un souffle postsystolique à la pointe ; il y a également dédoublement du second bruit ; à l'aorte les deux bruits sont bien frappés, le second bruit de l'artère pulmonaire est plus haut que celui de l'aorte.

Abdomen. — Celui-ci est notablement distendu, sa circonférence à la hauteur de l'ombilic et de 90 centimètres ; dans un point intermédiaire entre l'appendice xyphoïde et l'ombilic elle comprend 93 centimètres. La distance entre l'appendice xyphoïde et l'ombilic est de 18 centimètres, celle de l'ombilic à la symphyse de 14 $\frac{1}{2}$ centimètres.

A l'inspiration le mésogastre proémine en avant, le côté gauche est plus élargi que le côté droit. Les parois abdominales sont œdématisées, tendues ; les veines sont cutanées, dilatées. Le *foie* s'étend depuis la sixième côte (dans la ligne maxillaire droite) jusqu'à la hauteur de l'ombilic et de là à gauche vers l'insertion de la neuvième côte ; sa consistance est ferme, le bord mousse.

La rate. — A l'insertion de la neuvième côte une grosse tumeur déborde l'hypochondre gauche, s'étend jusqu'à deux travers de doigt de la crête iliaque et en arrière jusqu'à la ligne scapulaire ; en avant sa matité rejoint celle du foie.

Entre la crête iliaque et la rate on constate des deux côtés une matité qui disparaît par le changement de position du malade. Au-dessus de la tumeur de la rate on perçoit un frottement périsplénique.

Les *parties génitales* sont normales. Les extrémités inférieures sont œdématisées. L'urine est claire, jaune foncée, de réaction acide, d'un poids spécifique de 1024. La recherche de l'albumine, du sucre et de l'acétone reste négative. L'indican, les chlorures et les phosphates s'y trouvent en quantité normale.

Examen du sang. — Dans la préparation colorée : leucocytes polynucléaires en grande quantité, néan-

moins prépondérance de splénocytes et des formes de passage. Lymphocytes isolés. Hématies nucléées de grandeur normale. (Normoblastes).

Valeur en hémoglobine (Fleische) 50 %.

Globules rouges 3,520,000 par millimètre cube.

Globules blancs 400,000 par millimètre cube.

Proportions 1 : 8,8.

Valeur hématométrique = 0,71.

Comme médication on donne au malade du sulfate de berberine 0,40 gr. : 180,0 une cuillerée toutes les 2 heures.

19 juillet. Le malade a eu 5 selles diarrhéiques ; on administre de la teinture d'opium.

20 juillet. La diarrhée a cessé.

21 juillet. Fortes douleurs au flanc gauche ; elles prennent leur point de départ dans la région sacrée, s'irradient jusqu'à l'aisselle gauche, apparaissent vers 2 heures de l'après-midi et durent jusqu'à 4 heures du matin.

25 juillet. Dans la région axillaire droite jusqu'à la pointe de l'omoplate on entend des râles crépitants.

26 juillet. Même état. Berberine sulf. 0,20 gr. : 180,0.

27 juillet. Les douleurs osseuses ont beaucoup diminué, de même les douleurs décrites le 21 qui étaient presque constantes jusqu'à hier apparaissent avec une moindre intensité. Urines troubles.

30 juillet. L'examen ophtalmoscopique ne dénote rien de particulier.

4 août. Grandes douleurs au côté gauche et dans l'abdomen.

7 août. Le malade se trouvant mieux quitte l'hôpital.

Remarque. — Il n'avait jamais présenté d'élévation de température.

9 octobre. Troisième séjour à l'hôpital. Le malade raconte s'être trouvé assez bien pendant quelque temps après son départ ; mais depuis 3 semaines, des frissons journaliers suivis de chaleur vinrent aggraver son état ; sentant en même temps sa faiblesse s'accroître, il se résout à retourner à l'hôpital.

Etat au 9 août. Le malade a beaucoup maigri, la peau est pâle, décolorée. On retrouve des ganglions hypertrophiés dans les creux axillaires. Les fosses sous-claviculaires et les plis inguinaux. Les extrémités inférieures, les parties génitales, la paroi abdominale sont fortement oedématiées.

Les amygdales sont tuméfiées, le poumon rend un son mat à la percussion des deux sommets ; la respiration est un peu soufflante ; on note des râles sibilants.

L'état du cœur est resté le même.

Abdomen. — Les limites du foie et de la rate ne peuvent être déterminées, ni par la percussion ni par la palpation à cause de l'énorme distension des parois. Dans les parties déclives on peut constater un épanchement modéré. La circonférence de l'abdomen est de 98 centimètres à l'ombilic et de 96 centimètres à moitié distance entre l'ombilic et l'appendice xyphoïde. La distance entre ces deux derniers points est de 20 centimètres. L'urine est claire, le réaction acide ; le poids spécifique = 1016, les phosphates sont diminués ; pour le reste rien d'anormal.

Pas de bacilles de Koch dans les crachats.

L'examen du sang donne le même tableau qu'auparavant.

Traitement : Solution d'eau oxygénée 2,0 gr. : 180,0.
Diurétin, 5,0.

10 octobre. Le malade ne peut dormir à cause des douleurs qu'il ressent partout. Le sternum, les côtes et la colonne vertébrale sont douloureux à la pression. La toux provoque une forte expectoration.

14 octobre. Grande gêne respiratoire ; le malade passe ses nuits dans un fauteuil. Les bruits cardiaques semblent mal frappés. La matité précordiale dépasse la pointe du cœur.

Température : 37°,6.

18 octobre. Les veines de la partie inférieure du thorax sont fortement dilatées surtout à gauche.

20 octobre. La circonférence de l'abdomen a augmenté d'un centimètre à la hauteur de l'ombilic. Matité dans les parties postérieures et inférieures du poumon. Râles crépitants. Le malade se plaint de grande faiblesse. L'après-midi la température s'élevait à 39°,2.

31 octobre. L'examen du sang donne :

Globules rouges 4,200,000.

Globules blancs 525.000.

Les préparations colorées montrent comme toujours des myélocytes, des cellules polynucléaires et éosinophiles en même nombre qu'auparavant, beaucoup de normoblastes avec mitoses typiques et atypiques. Basophilie périnucléaire très prononcée.

Remarque. — Au Congrès des sciences naturelles de l'automne 1894, M, le professeur Neusser a fait part de curieuses altérations observées par lui dans le sang de sujets présentant des symptômes de diathèse uratique.

Dans des préparations de sang traitées par la solution tri-acide d'Ehrlich on aperçoit à l'entour des noyaux des leucocytes, des points plus foncés, que M. Neusser considère comme des productions nucléaires (une espèce de karyomégalie) dues à une nutrition exagérée. Ces formations ne se rencontrent pas dans la phtisie, si ce n'est dans les formes fibreuses avec tendance à la guérison.

8 novembre. Le malade succombe rapidement sans avoir présenté une aggravation particulière de son état.

Le diagnostic clinique fut :

Leukämia spleno-medullaris. Thrombos valomitralis cordis active dilatati, hydrothorax dexter, Bronchitis. Atheros arter. periph. et aortae ascendantis. Tumor lienis chronic. Ascites anasarca.

Le diagnostic anatomique :

Leukämia lienalis et myelogenes. Tuberculosis chronica lienis et glandul-bronchial. Tuberculosis miliaris pulmonum. Endocarditis recens valo-mitralis.

Le corps est celui d'un homme grand, fort et robuste, amaigri, très pâle, presque sans taches cadavériques sur les parties déclives. La face est légèrement gonflée ; les muqueuses décolorées. Le cou gros et court. Le thorax large et bien voûté, son ouverture inférieure notablement élargie. L'abdomen modérément distendu, fluctuant. Les parties génitales externes et les extrémités inférieures oedématisées. La peau de la tête est pâle, le crâne ample, les parois minces, les méninges de même. Les veines sont remplies d'un sang épais, noir. La substance cérébrale est anémiée, pénétrée de sérosité. Les ventricules sont étroits, les vaisseaux de la base du cerveau ont de minces parois.

A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule un demi-litre environ d'un liquide séreux, clair. La glande thyroïde est petite. Dans le pharynx se trouve un liquide séromuqueux ; les muqueuses du pharynx, de la cavité buccale, de l'œsophage, du larynx et de la trachée sont pâles. Les poumons sont exempts d'adhérences, modérément gonflés, anémiés dans les parties antérieures ; plus riches en sang aux parties postérieures ; le parenchyme est étroitement parsemé de nodosités grises, miliaires isolées et disséminées partout régulièrement. Leurs vaisseaux contiennent des caillots mous d'un blanc jaunâtre, non adhérents. Les ganglions du hile du poumon sont hypertrophiés et présentent un amas de grosses granulations grises, qui les font apparaître grossièrement granulées à la coupe. Quelques-uns sont ratatinés, envahis par un tissu cicatriciel à lacunes et pigmentés de noir.

Dans le péricarde la quantité de sérosité est augmentée ; le péricarde est pâle, ténu ; le cœur est grand, ses cavités élargies et remplies de caillots mous gélatineux, rosés et sanieux ; les valvules sont fines, la musculature pâle, d'un jaune graisseux. La tunique interne des grands vaisseaux est mince et fine.

Le rapport normal des viscères abdominaux est altéré de façon que le foie énormément hypertrophié a refoulé le diaphragme en haut et dépasse le rebord costal de plus d'une largeur de main et que d'autre part, la rate notablement augmentée de volume a, en sortant avec sa partie inférieure de dessous l'hypochondre, déplacé le colon descendant et la courbure du colon transverse en avant.

Le foie d'un poids de 5052 gr. de conformation et de

consistance normales, laisse apercevoir à travers sa capsule fine et lisse son parenchyme, coloré en bleu pâle, par places en gris pâle ; sur la coupe le foie apparaît anémié d'un gris brun, les lobules proéminents 2 à 3 fois plus gros que de coutume, d'une coloration gris brun, difficiles à distinguer les uns des autres.

Les canaux biliaires sont étroits, la vésicule biliaire est vide.

La rate pèse 2,500 gr., remplit l'hypochondre gauche et refoule le colon descendant en avant ; elle est d'un rouge bleuâtre, d'une consistance ferme avec de nombreux épaissements cicatriciels d'un blanc nacré, avec des rétractions de la capsule, laquelle pour le reste est fine et bien tendue. A la coupe son parenchyme est dense, d'un rouge foncé. Les trabécules du stroma sont écartés à de larges distances par la pulpe, qui est épaissie, d'apparence homogène et ne proémine pas à la coupe.

Outre les rétractions cicatricielles de la surface qui, d'une part, se propagent en forme de coins à l'intérieur, d'autre part se terminent en un tissu cicatriciel ramifié et dans lequel se trouvent intercalés des noyaux caséux, l'on trouve aussi, implantés dans le tissu de la pulpe, d'assez nombreux nodules caséux de la grosseur d'un grain de chenevis, nettement limités, épars, un de la grosseur d'une cerise au milieu de la rate même, se composant seulement à la périphérie de substance caséuse, au centre d'un tissu nécrosé ressemblant à un infarctus.

Les reins, sont de forme et de situation normales, sont un peu ramollis, décolorés et contiennent dans la substance corticale des nodosités miliaires d'un gris

jaunâtre : la muqueuse du bassin et des calices est pâle ; la vessie est distendue et contient un demi-litre d'urine claire ; la muqueuse est pâle. La prostate petite, de même les vésicules seminales, qui sont remplies d'un liquide clair. Les testicules et l'urètre sont normaux.

L'estomac et les intestins n'offrent rien de particulier. Les ganglions du mésentère sont petits. La moelle osseuse du sternum et du fémur droit est de consistance gélatineuse, de coloration grise et fait saillie sur la coupe.

Epicrise

L'histoire du malade, qui fait le sujet de cette observation, présente plusieurs particularités intéressantes, sur lesquelles nous désirons insister.

Nous voyons un homme d'une constitution robuste, sans antécédents pathologiques héréditaires ou personnels, tomber malade assez rapidement après plusieurs années d'un travail pénible, qui l'exposait à des refroidissements continuels. Son mal est pris pour une pleurésie, dont le traitement reste naturellement sans résultat. Plus tard seulement la leucémie est démontrée par l'examen du sang, qui dénote le type splénomédullaire. Son état présente des rémittences, lesquelles par plusieurs fois lui permettent de quitter l'hôpital, mais en général on constate une aggravation continue des symptômes morbides. La rate grandit peu à peu jusqu'à occuper la plus grande partie de l'abdomen, lequel d'un autre côté recèle un foie volumineux. La dyspnée augmente, une fièvre irrégulière qu'on ne peut expliquer par aucun changement appréciable dans les organes du malade, l'affaiblit encore plus et amène rapidement sa fin.

L'autopsie révèle une complication surprenante.

La rate et les ganglions bronchiques et pulmonaires sont le siège d'un processus tuberculeux ancien, lequel avait probablement passé inaperçu pour le malade même, mais néanmoins avait été sans nul doute le point de départ de la tuberculose miliaire aiguë, qui était venu se greffer contre toute attente sur un sujet leucémique.

Dans les observations citées plus haut dans lesquelles la tuberculose était venue compliquer la leucémie, nous avons vu qu'elle altérait singulièrement le tableau de la leucémie en ce sens, que les malades montraient une amélioration des symptômes principaux et ceci était aussi le cas pour le malade de Quincke, qui présente le plus d'analogie avec le nôtre.

Nous manquons malheureusement de détails précis sur les altérations retrouvées chez ce patient. En particulier, on ne nous dit rien sur l'existence d'une tuberculose antérieure du sujet. Si cela n'était pas le cas, il nous est peut-être permis de supposer que la raison pour laquelle notre malade a réagi d'une autre façon vis-à-vis de la tuberculose miliaire, se trouve dans les lésions tuberculeuses anciennes retrouvées à l'autopsie.

Chez notre malade atteint de tuberculose dans sa jeunesse, il devait régner une certaine accoutumance aux produits tuberculeux et par cela la nouvelle infection aiguë surajoutée n'avait pas eu chez lui, l'effet d'un irritant nouveau, lequel comme chez le malade de Quincke aurait pu déterminer un changement dans le fonctionnement de la rate et des ganglions et par là influencer favorablement la marche de la leucémie.

Ce qui éveille encore tout particulièrement notre

intérêt c'est l'état de la rate et la présence d'infarctus anciens multiples dans celle-ci. En effet il y aurait lieu de se demander si ces derniers siégeant dans un organe hématopoiétique d'une si haute importance n'aurait pas pu avoir une influence prépondérante dans la genèse de la maladie ?

Par une coïncidence singulière, un second malade leucémique ayant succombé à une tuberculose miliaire dans cette même clinique avait présenté également selon une observation inédite de M. Knöpfelmacher des infarctus anciens de la rate. Malheureusement nous n'avons pu recueillir des renseignements plus précis.

Les *conclusions* que nous tirons de cette étude peuvent être résumées comme suit :

1. La leucémie faisant partie des maladies de la diathèse lymphogène peut s'allier comme celle-ci à d'autres affections morbides.

2. La tuberculose est une des complications qu'on peut rencontrer au cours de la leucémie.

Elle est compatible, même avec la leucémie médullaire.

Elle n'entraîne pas nécessairement à sa suite, les améliorations dans les symptômes leucémiques observées par divers auteurs.

3. La présence d'infarctus dans les organes hématopoiétiques n'est peut-être pas sans exercer une influence sur la genèse de la maladie.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ASCH. Zwei Fælle von Milzextirpation Sængers Archiv, 1888.

AUDEOUD. Notes sur l'anémie pseudoleucémique du premier âge. Revue médicale de la Suisse romande, 1894.

ADDINEEL HEWSON. American journal, 1852, cité d'après Schmidt. Jahrbuch, 1878.

BARD. De la leucocythémie considérée comme le cancer propre du sang. Lyon médical, 1888, LVII.

BESADECKY. Leukæmische Tumoren der Haut und des Darmes mit einigen Bemerkungen über den leuk. Prozess selbst. Wien. med. Jahrbücher, 1870.

BIONDI. Studio sui corpuscoli bianchi di un leucemico. Archivio per le scienze mediche, Vol. VIII.

BIZOZERRO, J. Sul midollo delle ossa. Napoli, 1869.

BIZOZERRO. Ueber die Natur der secundären leukämischen Neubildungen. Virchow's Archiv. Bd 99, 1885.

BÖTTCHER. Untersuchungen über die rothen Blutkörperchen der Wirbelthiere. Virchow's Archiv. Bd 36, 1886.

BÖTTCHER. Ueber die Neubildungen in Leber und Nieren bei Leukämie. Virchow's Archiv. Bd 14, 1858.

BÖTTCHER. Nachträgliche Mittheilung über die Entfärbung rother Blutkörperchen und über den Nachweis von Kernen in denselben. Virchow's Archiv. Bd 39, 1867.

BOLLINGER. Beiträge zur vergleichenden und experimentellen Pathologie der constitutionellen und Infections Krankheiten. Die Leukæmie bei Hausthieren. Virchow's Archiv. Bd 59, 1874.

CARL. HERZOG V. BAYERN. Untersuchung eines Gehirns bei Leukæmie. Von Buhl's Mittheilungen.

BÉHIER. L'Union, 99. 10 août 1869.

BAMBERGER. Kleinere Klinische Mittheilungen über leukämische Plethora und Plethora überhaupt. Wien, Klinische Wochenschrift, No. 14, 1888.

- BAMBERGER. Dyspnœ bei Leukæmie. Allg. Wiener med. Zeitung, 1886.
- BRAMWELL. Remarcable lesions of the nerve centres in Leukocythæmia. Brit. med Journal, 1885.
- BLAU. Ueber Erkrankungen des Gehörorgans bei Leukæmie. Zeitschrift für klin. Medizin, 1885.
- BOTTKIN. Contractilitæt der Milz, 1879.
- BIERNER. Ein Fall von Leukæmie. Virchow's Archiv. Bd 10, 1861.
- BUSS. Aitiologie der multiplen Sklerose. Archiv für klinische Medizin. Bd 44.
- COHNHEIM. Virchow's Archiv. Bd 40.
- CREDE. Archiv für klinische Chirurgie. Bd 28.
- CUFFER. Bullet. sociét. anat. 1876.
- CADAFV. J. Amoeboid movements of the blood corpuscles in leukaemia. The lancet, Vol. II, 1880.
- CHWOSTECK. Zur Casuistik der Leukæmie. Allg. Wiener und Zeitung, 1877.
- CHAPELLE. De la leucocythémie dans ses rapports avec le traumatisme. Thèse de Paris, 1880.
- CORLIEUX DE CHARLY. Gazette des hôpitaux, 1861.
- CASATTI. Rivista clinica, 1872.
- CAMERON. The influence of leucemia upon pregnancy and labour. The american journal of medical science, 1882.
- CHAUVEL. Tumeur lymphomatique (lymphadenome de la face, hémorragies rétinienes). Leucémie. Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie, 1877.
- DICKINSON. Transaction of the pathol. Soc. of London, XXI, 1870.
- DOUSELT. Ein Fall von Leukæmie lienaliis. Inaug. Dissert. Greifswald, 1867.
- EBSTEIN. Ueber d. acute Leucæmie und Pseudoleucæmie. Deutsches Arch für klinische Medizin. No. 44, 1889.
- EULENBURG. Real encyclopædie Artikel Leukæmie.
- ESCHERISCH. Hydrämische Leucocytose. Berl. klin. Wochenschrift. Jahrg. 1884.
- EICHHORST. Ueber acute Leukæmie. Virchow's Archiv. Bd 130, 1892.
- EICHHORST. Handbuch der spec. Pathologie und Therapie, 1887.
- EBERTH, C.-J. Zur Histologie des Blutes. Virchow's Archiv. Bd 43, 1868.
- EHRlich. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Gesam. Mittheilungen. I. Theil. Berlin. Hirschwald, 1891.

EISENLOHR. Leukämia lienalis-lymphatica medullaris mit multiplen Gehirnnervenlehmungen. Virchow's Archiv. Bd 73, 1878.

ENGLISCH. Acute Leukämie. Anzeiger der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, 26 janv. 1877.

FRIEDLANDER. Ein Fall von multiplen leuk. Neubildungen des Gehirns und der Retina mit den klinischen Erscheinungen eines Hirntumors. Virchow's Archiv. Bd 78, 1879.

FLEISCHE UND PENZOLDT. Klinische-pathologische anatomische und chemische Beiträge zur Lehre von der lienalmyelogenen sowie der lymphatischen Form der Leucæmie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd 26, 1880.

FRIEDREICH. Ein neuer Fall von Leukämie. Virchow's Archiv. Bd 12, 1857.

FRANKEL. Zeitschrift für klin. Medizin. Bd III. 1881.

GILBERT. Pathologie du sang. Traité de médecine publié sous la direction de MM. Charcot, Bouchard, Brissaud. Paris, 1892.

GRIESINGER. Zur Leukämie u. Pyämie. Virchow's Archiv. Bd 5, 1853.

GRAUCHER. Gazette médicale de Paris, 1876.

GRAVITZ. Deutsche med. Wochenschrift, 1890.

GUTTMAN. Ueber einen Fall von Leukämia acutissima. Berliner klinische Wochenschrift, 1891.

GOTTLIEB. Wiener med. Blätter 1890 und 1886.

GOTTSTEIN. Ueber den Meniereschen Symptomencomplex. Zeitschrift für Ohrenheilkunde. Bd IX.

GOLITZINSKY. Ein paar Worte über die Leukämie der Säuglinge. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1861.

GALLASCH. Ein seltener Befund bei Leukämie Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd 7, 1874.

HOFFMANN. Constitution's Krankheiten, 1893.

HAYEM. Du sang et des ses altérations anatomiques. Paris, Masson, 1889.

HENCK. Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichen Blut resp. Rückenmarksbefund. Virchow's Archiv. Bd 78. 1879.

HINTERBERGER. Ein Fall von acuter Leukämie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd 48, 1891.

HORBACOWSKY. Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugethier Organismus. Aus den Sitzungsberichten, der k. k. Academie der Wissenschaften in Wien. Math. naturwissenschaftliche Classe XCVIII Bd, 1889.

JAKUBASCH. Beiträge zur Harnanalyse bei lienaler Leukæmie Virchow's Archiv. Bd 43.

JACCOD. Leçons de clinique médicale, 1874. Diathèse lymphogène.

V. JAKSCH. Ueber Leukämie und Leucocytose im Kindes alter Wiener klinische Wochenschrift, 1889.

V. JAKSCH. Ueber Leukämie und Leucocytose im Kindes alter Wiener med. Presse, 1882.

V. JAKSCH und LUZET. Archives générales de médecine. Mai 1891.

JÄGER. Ueber Functionen der Milz. Inauguraldissertation. Strassburg, 1880.

IMMERMANN. Deutsches Archiv für klin. med. Bd XIII.

ISAMBERT. Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales. Tome II, article Leucocythémie.

KAHN, Hermann. Ueber Leukämie. Inaug. Dissert. Würzburg, 1861.

KAPOSÍ. Ueber eine neue Form von Hautkrankheit. Lymphodermia perniciosa zugleich ein Beitrag zur Pathologie der Leukämie. Med. Jahrbücher der Gesellschaft der Wiener Ärzte, 1885.

KLEBS, G. Prager med. Wochenschrift, 1878.

KOLISCH und v. STEYSKAL. Ueber die durch Blutzerfall bedingten Veränderungen des Harns. Berlin, 1895.

KOTTMANN. Die Symptôme der Leukämie. Diss. Bern, 1871.

KÖTTNITZ. Peptonurie bei lien. Leukämie. Berlin klin. Wochenschrift, 1890.

KOVACS. Zur Frage der Beeinflussung des leuk. Krankheitsbildes durch complicierende Infections Krankheiten. Wiener klin. Wochenschrift, 1893.

KUSSNER. Zwei Fälle von Leukämie. Berlin klinische Wochenschrift, 1876.

LAACHE. Die Anämie Christiania, 1883.

LEBRETON et VAGUEZ. Modifications du sang dans le myxoedème. Semaine médicale, 1893.

LEUBE. Specielle Diagnose der inneren Krankheiten, 1889.

LEUBE und FLEISCHER. Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Virchow's Archiv, Bd 83.

LEYDEN. Beitrag zur Lehre von der acuten Leukämie. Inaug. Dissert. Berlin.

LION. Lymphadenie leucémique transformée en lymphadénie aleucémique. Semaine médicale, 1895.

V. LIMBECK. Grundzüge einer klinischen Pathologie des Blutes, 1892.

LÖSELMER. Ueber Leukämie der Kinder. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1859.

LICHTHEIM. Bericht der 62. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Heidelberg, 1889.

LITTEN. Ueber einen in medulläre Leukämie übergehenden Fall von pernicioser Anämie nebst Bemerkungen über die letztere Krankheit Berlinerlin. Wochenschrift, 1877.

LITTEN. Perniciöse Anämie od. Pseudo-Leukämie ebenda.

LITTEN. Zur Pathologie des Blutes. Ibid., 1883.

LITTEN. Zur Lehre von der Leukämie. Verhandlungen des 11. Congresses für inn Medizin. Herausgegeben von E. Leyden, E. Pfeiffer, Wiesbaden, 1891.

LÖWITT. Ueber die Bildung rother u. weisser Blutkörperchen. Sitzungsbericht der K. Acad. der Wissenschaft zu Wien. Bd 92, 1885. Bd 88, 1883.

LÖWITT. Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Bd 95, 1887.

LANG. Vorlesung über Pathologie und Therapie der Syphilis. Wiesbaden, 1884.

LEBER. Ueber einen seltenen Fall von Leukämie mit grossen leuk. Tumoren an allen 4 Augenlidern und mit doppelseitigem Exophtalmus. Archiv für Ophthalmologie. Bd XXIV, 1878.

MONTI und BERGGRUN. Die chronische Anämie im Kindesalter, 1892.

MARAGLIANO und CASTELLINI. Riv. ital. gen. di chim. med., 1890.

MULLER, H.-E. Zur Frage der Blutbildung. Sitzungsberichte der Kaiserl. Academie der Wissenschaften in Wien. Bd 98, 1889.

MULLER, H.-F. Zur Leukämie Frage, zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Zellen und der Zelltheilungen des Knochenmarks. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd 48, 1891.

MULLER, H.-F. Ueber Lymphämie. Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Deutsches Archiv für kl. Medizin. Bd 50. 1892.

MULLER, H.-F. Die Morphologie des leuk. Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukämie. Centralblatt für allg. Pathologie und patholog. Anatomie. V Bd, 1894.

MÖSLER. Pathologie und Therapie der Leukämie. Berlin, 1872.

MOSLER. Klinische Symptome der medul. Leukämie. Berliner klinische Wochenschrift, 1877 und 1876.

MOSLER. Ueber Pseudoleukämie als Vorstufe sehr rasch verlaufender Leukämie. Virchow's Archiv, Bd CXIV.

MOSLER. Deutsche med. Wochenschrift, 1890.

MOSLER. Virchow's Archiv, XXV und LXXV, 1879.

MOSLER. Ueber Stomatitis und Pharyngitis leukæmica. Virchow's Archiv. Bd XLII, 1868.

MARCHAND. Contribution à l'étude de la leucocythémie dans ses formes latentes.

MAYER. Victor. Ueber Leukämie. Inaug. Dissert. Stuttgart, 1889.

V. MURSICK. New-York med. therapeutic Journal 1868.

- NAUMANN. Deutsches Archiv für kl. Medizin.
- NAUMANN. Ueber leukämische Knochenaffectionen. Berlin klinische Wochenschrift, 1880.
- NAUMANN. Centralblatt für medicin. Wissenschaft, 1868 und 1869.
- NAUMANN. Archiv für Heilkunde. Bd XI.
- NAUMANN. Ueber Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd 3.
- NEUSSER. Ueber Anämien mit besonderer Berücksichtigung der Differenzialdiagnose. Allg. Wiener med. Zeitung, 1890.
- NEUSSER. Klinische hämatologische Mittheilungen. I. Theil. Wiener klinische Wochenschrift, 1892.
- NIEMAYER. Handbuch der Pathol. und Therapie.
- OBRAZOW. Zwei Fälle von acuter Lenkämie. Deutsche med. Wochenschrift, 1890.
- ORTNER. Leukämie und Pseudoleukämie. Wiener klinische Wochenschrift, 1893.
- ORTNER. Leukämie im Kindesalter. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1891.
- PATTERSON. Edinburg med. journal, 1870.
- POLLITZER. Intern. otol. Congress zu Basel. Zeitschrift für Ohrenheilkunde, Bd IX.
- PAWLOWSKY, A. Zur Lehre von der Aetiologie der Leukämie. Deutsche med. Wochenschrift, 1892.
- PONFICK. Ueber die sympatischen Erkrankungen des Knochenmarks bei inneren Krankheiten. Virchow's Archiv, Bd 56.
- PONFICK. Weitere Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Virchow's Archiv. 67 Bd, 1876.
- PRUSS. Centralblatt für klinische Medizin. Bd 8.
- QUINCKE. Referat der Münchener med. Wochenschrift, 1890.
- RIEDER. Beiträge zur Kenntniss der Leucocytose. Leipzig. 1892.
- RILLE. Ueber morphologische Veränderungen des Blutes bei Syphilis und einigen Dermatosen. Wiener klinische Wochenschrift, 1893.
- RIEGUER. Ueber einen Fall von Milz-Extirpation Berliner klinische Wochenschrift, 1884.
- V. RECKLINGHAUSEN. Tageblatt der Naturforscherversammlung in Strassburg, 1885.
- V. RECKLINGHAUSEN. Virchow's Archiv, 30.
- V. RECKLINGHAUSEN. Ueber leuk. Erkrankungen und ihre Beziehung zu Haut und Herzaffectionen. Deutsche med. Wochenschrift, 1888.
- SCHWARTZ. Ueber die Wechselbeziehungen zwischen Hämoglobin und Protoplasma nebst Bemerkungen zur Frage vom Wechsel der rothen Blutkörperchen in der Milz. Inaugural Diss. Dorpat, 1888.

SENATOR. Zur Kenntniss der Leukämie und Pseudoleukämie im Kindesalter. Berlin klinische Wochenschrift, 1882.

SENATOR. Ein Fall von Leukæmia acutissima mit centripetalem Venenpuls. Berlin klin. Wochenschrift, 1890.

SÄNGER. Ueber Leukämie bei Schwängern und angeborene Leukämie. Archiv für Gynæcologie. Bd 33.

SALZER. Berlin klin. Wochenschrift. 1879.

SCHREDER. Zwei Fälle von Leukämie. Inaug. Dissert. Rostock, 1857.

SCHÖEMANN. Ueber Leukæmie in verschiedenen Lebensaltern. Inaug. Diss. Greifswald, 1887.

SCHMUTZIGER. Beiträge zur Kenntniss der Leukämie. Archiv für Heilkunde, 1876.

SØRENSEN cité d'après Hoffmann. Schwalbes. Jahresbericht für 1876.

SPILLING. Ueber Blutuntersuchungen bei Leukämie. Inaug. Dissert. Berlin, 1886.

STICKER. Beitrag zur Pathol. und Therapie der Leukämie. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd XIV.

STILLING. Ueber diffuse leukäm. Infiltration der Nieren. Virchow's Archiv. Bd 80, 1880.

STINTZING. Referat Münchner med. Wochenschrift, 1890.

STRONGWAYS, H. Leukæmia lymphatica. Hanntell medical times Gazette, 1863.

TARCHANOFF, Fürst. Ueber die Innervation der Milz und deren Beziehungen zur Leucocythämie. Pflügers Archiv. Bd 8, 1874.

THOMSEN. Leukämisches Blut. Inaug. Diss. Würzburg, 1885.

TROUSSEAU. Cliniques de l'Hôtel-Dieu, Paris, 1861.

TROJE. Ueber Leukämie und Pseudoleukämie. Berlin. klinische Wochenschrift, 1892.

TROJE. Deutsche med. Wochenschrift, 1892.

UHLE. Ein Fall von lienaler Leucämie. Virchow's Archiv, Bd 5, 1853.

UTHEMANN, W. Zur Lehre von der Leukämie. Inaug. Dissert. Berlin, 1887.

VIRCHOW. Virchow's Archiv. Bd 5.

VIRCHOW. Die krankhaften Geschwütsle. Berlin, 1864-1865.

VIRCHOW. Cellularpathologie, 1891.

VANLAIR et MASJUS. De la microcythémie. Bruxelles.

VOGEL, J. Ein Fall von Leukæmie mit Vergrößerung der Milz und Leber. Virchow's Archiv. Bd 3, 1851.

VOGEL, J. Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. Erlangen, 1854.

WOLFFHÜGEL. Zur Kenntniss leukämischer Neubildungen. Inaug. Diss. Würzburg.

WALDEYER, W. Diffuse Hyperplasie des Knochenmarks, Leukämie. Virchow's Archiv, Bd 52.

WALDSTEIN. Ein Fall von progressiver Anämie mit darauffolgender Leucocythämie mit Knochenmarkserkrankung und einem sogenannten Chlorom (Chlorolymphom). Virchow's Archiv. Bd 91, 1883.

WERTHEIM, E. Zur Frage der Blutbildung bei Leukämie. Prager Zeitschrift für Heilkunde. Bd XII, 1891.

WESTPHAL, A. Ueber das Vorkommen der Charcot-Leyden'schen Crystalle im Gewebssaft des Lebenden. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd 47, 1891.

WESTPHAL. Ueber einen Fall von acuter Leukämie. Münchner med. Wochenschrift, 1890.

WESTPHAL. Ueber einen in acute Leucämie übergehenden Fall von Pseudoleukämie. Inaug. Diss., Greifswald.

ZIEMSEN. Handbuch des spec. Pathol. und Therapie. 8 Bd, 1875.

ZUMPE. Archiv für Heilkunde. 1878.