

N^o 698

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année scolaire 1927-1928 — N^o 144

Contribution à l'étude
de la leucémie myéloïde

chez les animaux

(Étude anatomo-clinique)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 4 JUIL 1928

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Germain JULLIARD

Vétérinaire Sous-Lieutenant

Né le 15 Février 1904 à LA CLUSE (Ain)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1928

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année scolaire 1927-1928 — N° 144

Contribution à l'étude
de la leucémie myéloïde
chez les animaux
(Etude anatomo-clinique)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le **4 JUIL 1928**

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Germain JULLIARD

Vétérinaire Sous-Lieutenant

Né le 15 Février 1901 à LA CLUSE (Ain)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1928

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur..... M. CH. PORCHER.
Directeur honoraire. M. F.-X. LESBRE.
Professeur honoraire M. ALFRED FAURE, ancien Directeur.

PROFESSEURS

| | |
|--|------------------|
| Physique et chimie médicale, Pharmacie, Toxicologie.. | MM. PORCHER |
| Botanique médicale et fourragère, Zoologie médicale, Parasitologie et Maladies parasitaires..... | MAROTEL |
| Anatomie descriptive des animaux domestiques, Téra- tologie, Extérieur | TAGAND. JUNG |
| Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des denrées alimentaires et des établis- sements classés soumis au contrôle vétérinaire... | BALL |
| Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Clinique, Sémiologie et Propédeutique, Jurispru- dence vétérinaire | CADEAC |
| Pathologie chirurgicale des Equidés et des Carnas- siers, Clinique, Anatomie chirurgicale, Médecine opératoire | DOUVILLE |
| Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire. Clinique, Médecine opératoire, Obstétrique..... | CUNY |
| Pathologie générale et Microbiologie, Maladies micro- biennes et police sanitaire, Clinique..... | BASSET LETARD |
| Hygiène et Agronomie, Zootechnie et Economie rurale. | |

CHEFS DE TRAVAUX

MM. AUGER. MM. TAPERNOUX.
LOMBARD.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Dr FAVRE, Professeur à la Faculté de Médecine, Chevalier de la Légion d'Honneur.

Assesseurs : M. le Dr V. BALL, Professeur à l'École Vétérinaire, Chevalier de la Légion d'Honneur.

M. le Dr DOUVILLE, Professeur à l'École Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DU PROFESSEUR A. CHAUCHEAU

*créateur des chaires d'anatomie pathologique
des Ecoles Nationales Vétérinaires*

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

A MA NIÈCE

À MES ONCLES

À MA TANTE

À TOUS MES PARENTS

À MON PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR FAVRE

À MES JUGES

M. LE PROFESSEUR V. BALL.
M. LE PROFESSEUR DOUVILLE.

A M. EDOUARD FOUCHIER
Vétérinaire à Saint-Maixent-l'École

Il a été notre premier conseil-
ler dans la pratique de la méde-
cine vétérinaire et a su nous
faire aimer notre profession.

À MES MAITRES DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

À MES MAITRES DU COLLÈGE DE NANTUA

À MES CAMARADES DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

À TOUS MES AMIS

Avant-Propos

La question des leucémies est une des plus intéressantes des deux médecines. Malheureusement, elle est encore bien obscure étiologiquement.

Les leucémies ont fait l'objet de travaux assez nombreux en pathologie comparée, et sous l'inspiration de notre Maître, M. le Professeur Ball, deux thèses ont déjà été consacrées à l'étude de la leucémie lymphatique.

La leucémie myéloïde nous a paru devoir constituer un sujet de thèse, et malgré la pauvreté de la bibliographie concernant cette variété de leucémie, nous avons décidé de mettre au point la question, ayant eu l'occasion d'en étudier deux cas, grâce à l'obligeance de M. le Professeur Ball.

Notre reconnaissance va d'abord à *notre Maître, M. le Professeur V. Ball*, le savant et dévoué Professeur d'anatomie pathologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon. Nous le remercions sincèrement pour toutes les marques d'intérêt qu'il nous a prodiguées, pour ses conseils éclairés, pour nous avoir fourni les directives nécessaires à la conduite de notre travail. Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour sa

complaisance jamais lassée, pour toutes les facilités qu'il nous a données dans son laboratoire et sa bienveillance sans cesse renouvelée. C'est de tout notre cœur que nous lui disons : « Merci ».

Nous exprimons à *M. le Professeur Favre* notre profonde reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence du jury de notre thèse.

Nos remerciements iront à *M. le Professeur Douville* qui a bien voulu accepter de faire partie du jury.

Que tous *nos Maîtres de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon* trouvent ici l'expression de tout notre respect et de notre sincère reconnaissance pour leur précieux enseignement.

Contribution à l'étude
DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE chez les ANIMAUX
(Etude Anatomo-clinique)

Introduction

Les travaux de notre Maître, M. le Professeur Ball, ont le plus largement contribué à l'individualisation et aux classements des formes de la leucémie en général, et de la leucémie myéloïde en particulier, chez les animaux.

En Pathologie comparée, la leucémie myéloïde a été souvent confondue avec la leucémie lymphatique sous le nom désuet de *lymphadénie*.

Les publications sur la leucémie myéloïde, en vétérinaire, sont plutôt rares et nous avons pensé qu'à l'occasion d'une mise au point de cette variété de leucémie, il ne serait pas dépourvu d'intérêt de faire connaître les constatations histologiques personnelles que nous avons pu faire.

Notre étude sera précédée, pour la compréhension plus facile de la partie vétérinaire, d'un court exposé général sur la *leucémie myéloïde* chez l'homme.

Après un historique de la leucémie myéloïde en pathologie comparée, nous nous livrerons à des considé-

rations générales sur cette affection. Nous traiterons successivement : la symptomatologie, le diagnostic, la marche et l'évolution, l'anatomie pathologique générale, le pronostic, le traitement, l'étiologie et la pathogénie de la maladie. Enfin, nous relaterons plusieurs observations personnelles de leucémie myéloïde.

Comme apport original, nous compléterons les données histopathologiques actuellement connues.

Définition

Rappelons que la leucémie est une affection du sang et des organes hématopoïétiques caractérisée par un bouleversement de la formule sanguine consécutivement à l'atteinte de ces derniers.

On distingue deux variétés de leucémie : la *leucémie lymphoïde ou lymphatique* et la *leucémie myéloïde ou myélogène*. En outre, on décrit des *formes aiguës* et des *formes chroniques*.

Pour mémoire, disons que la leucémie lymphoïde a pour caractéristique la présence de *leucocytes mononucléaires* et surtout de *lymphocytes* en nombre plus ou moins augmenté dans le sang.

La leucémie myéloïde qui fait l'objet de notre travail se distingue de la précédente par l'existence, dans le sang, de *myélocytes*, éléments souches des polynucléaires de celui-ci et provenant de la moelle osseuse et des organes hématopoïétiques en général, suivant la conception de Dominici.

Considérations générales sur la leucémie myéloïde chez l'homme

A. — Forme chronique

La leucémie myéloïde est caractérisée par une modification de l'état général, une hypertrophie considérable de la rate et une augmentation considérable des globules blancs entraînant de profondes modifications de la formule leucocytaire.

C'est une affection assez fréquente, et de toutes les formes de leucémie, c'est elle qui est le plus souvent rencontrée, bien qu'elle soit souvent ignorée ou confondue avec d'autres affections.

Maladie de l'âge adulte, elle sévit plus fréquemment chez l'homme que chez la femme.

L'étiologie de la leucémie myéloïde se réduit à des hypothèses encore mal étayées. Comme causes prédisposantes on accuse la tuberculose et la syphilis. Ménérier et Aubertin insistent sur la fréquence du paludisme dans les antécédents de la maladie; d'autres auteurs insistent sur celle des troubles intestinaux. Quant aux sujets atteints de leucémie myéloïde, ils attribuent

parfois cette affection à un traumatisme de la région splénique.

La pathogénie est indéterminée; le rôle des microbes, considérés comme spécifiques, n'est pas confirmé.

La maladie s'installe de façon insidieuse. On ne peut en déterminer exactement le début qui remonte toujours à des semaines, des mois ou des années.

Le malade se plaint d'un état général défectueux, il se fatigue facilement, s'anémie, maigrit, mais ne peut localiser son mal, ou bien il perçoit une sensation de gêne, de pesanteur dans le flanc gauche et peut même y noter une tuméfaction.

A la période d'état, les symptômes sont nets, classés en symptômes spléniques et en symptômes divers.

SYMPTÔMES SPLÉNIQUES. — La rate est hypertrophiée. Elle peut peser plusieurs kilogrammes, mais la splénomégalie est régulière. Dans les cas extrêmes, elle peut atteindre la fosse iliaque gauche, et occuper une grande partie du côté droit. On sent très bien cet organe, à la palpation on le perçoit sous forme d'une tumeur étalée très superficielle, peu douloureuse. Le malade éprouve seulement une sensation de gêne.

SYMPTÔMES DIVERS. — Dans la leucémie myéloïde, en général, on n'observe pas d'adénopathies. Mais quelquefois il peut en exister de légères. Exceptionnellement, on peut en noter de volumineuses, lors d'une évolution rapide ou à la fin de la maladie.

Il peut exister de la douleur dans les membres, due à la reviviscence de la moelle, des troubles intestinaux.

Le foie peut être hypertrophié d'une façon régulière (*leucémie spléno-hépatique*).

D'une façon générale, tous les organes peuvent être lésés. On peut observer des lésions rénales avec oligurie et albuminurie.

Le système nerveux peut être atteint et présenter des névrites. On a signalé la surdité, la rétinite d'origine nerveuse.

L'état général est souvent atteint. On note de l'anémie, de la fièvre, de l'amaigrissement.

Quant aux complications, elles sont nombreuses et très graves.

La marche de cette affection est ordinairement chronique. Elle dure en moyenne de 2 à 4 années. L'évolution est régulièrement progressive, mais peut s'arrêter spontanément ou par des moyens thérapeutiques, pour un certain temps du moins.

La mort arrive par cachexie ou est amenée par les complications.

Le symptôme le plus important est l'état du sang.

L'*examen hématologique* est la clef du diagnostic. On note : 1° une augmentation du nombre des globules blancs, dont la proportion peut être 1/10 des globules rouges au lieu de 1 pour 800; 2° la présence en grande abondance d'éléments normalement cantonnés dans la moelle osseuse (*myélocytes* et *globules rouges nucléés*).

Le sang est très pâle par suite de l'anémie qui est intense, mais il présente toujours ses caractères normaux de coagulation et de rétractilité du caillot. On note enfin la présence de cristaux de Charcot-Robin

dans le sang des exsudats hémorragiques et même dans celui recueilli par piqûre.

Pour le diagnostic, il est facile dans les formes typiques grâce à la splénomégalie et aux altérations du sang, ces dernières permettant de différencier la leucémie myéloïde de la leucémie lymphatique. Il faut éliminer le paludisme chronique, la tuberculose de la rate, et la maladie de Banti.

A l'autopsie, les lésions consistent dans une reviviscence du tissu myéloïde dans tous les organes hématopoïétiques (moelle osseuse, rate et tissu ganglionnaire). Il y a aussi, soit des lésions d'irritation ou de dégénérescence, soit des lésions passives par dépôt de globules blancs.

La moelle osseuse est ferme, rougeâtre, on y remarque des myélocytes, des mononucléaires non granuleux, des polynucléaires, des globules rouges nucléés et des mégacaryocytes.

La rate est hypertrophiée, les corpuscules de Malpighi peuvent avoir disparu et des lésions de sclérose apparaître, si la maladie est ancienne.

Les ganglions lymphatiques subissent la transformation myéloïde partielle ou totale.

Le foie est hypertrophié, sans cirrhose et présente une grande infiltration de leucocytes.

Le traitement peut être hygiénique et retarde l'issue fatale (repos, vie au grand air).

Le traitement le plus efficace est la *radiothérapie* ou encore la *radiumthérapie*. Tous les deux donnent des résultats très intéressants, mais on a toujours des récurrences dans un délai plus ou moins rapproché.

L'efficacité du traitement diminue avec le nombre des récurrences.

On a essayé le *Thorium X*, mais il perd rapidement ses propriétés (1 à 2 jours) et son emploi est rendu difficile.

Le *Benzol* peut être utilisé en injections hypodermiques qui sont fort douloureuses. Maintenant on l'administre par la bouche en capsules gélatineuses contenant chacune 0 gr. 50 de benzol et 0 gr. 50 d'huile d'olive à raison de 2 capsules après chaque repas (dose initiale), puis de 3 et 4 capsules.

L'action leucolytique du benzol ne porte que sur les globules blancs anormaux et surtout sur les myélocytes.

Les *métaux colloïdaux* en injections intra-musculaires semblent donner des résultats, bien qu'ils soient moins efficaces que le benzol.

B. — Leucémie myéloïde aiguë

Sous le nom de *leucémie aiguë* on désigne, chez l'homme, les cas de leucémie à marche rapide. La formule hématologique dans la leucémie aiguë appartient à la variété lymphoïde ou à la variété myéloïde. C'est ce qui semble résulter des opinions quelque peu contradictoires émises en pathologie humaine, en ce qui concerne cette affection. Rappelons que chez l'homme, la leucémie aiguë est caractérisée par des signes cliniques donnant à la maladie l'allure d'une infection gén-

rale à marche aiguë, progressive et fatale, avec une formule hématologique spéciale.

Ebstein et Fraenkel qui ont individualisé la leucémie aiguë (1889-1895) la considèrent comme une forme spéciale de *leucémie lymphoïde*. D'autres auteurs admettent deux variétés de leucémie aiguë, comme pour les leucémies chroniques (Bradfort et Schaw-Gilbert et Weil-Besançon et Labbé, etc.).

Aubertin (1905) la rattache à la *leucémie myéloïde*. Certains auteurs ont avancé que la leucémie aiguë pouvait bien n'être que la première manifestation apparente d'une leucémie chronique antérieurement restée inaperçue. L'origine infectieuse de la leucémie aiguë paraît vraisemblable à bien des auteurs et notamment à Lerreboulet et Boulanger-Pilet.

La marche aiguë, rapide, ne signifie pas forcément qu'il s'agit d'une maladie infectieuse. Si l'on adopte la théorie néoplasique, que nous soutiendrons du reste, on peut expliquer ces cas aigus à la manière de ce qu'on a appelé les *cancers aigus*, c'est-à-dire à marche très rapide.

La leucémie aiguë serait la forme la plus fréquente chez l'enfant.

Le début s'annonce en général brusquement par de la céphalée, de la fièvre et des frissons. D'autres fois on observe une angine, une stomatite ou du purpura. Il n'est pas rare que le début ait été précédé d'une période d'affaiblissement, d'amaigrissement et d'anémie, période qui peut passer presque inaperçue. Aussi, est-il logique de penser que la leucémie aiguë, dans ces cas, correspondrait à la phase aiguë terminale d'un processus

chronique non soupçonné. Ainsi, dans la *forme bucco-pharyngée à type scorbutique*, les accidents buccaux attirent l'attention. On observe de la stomatite, de l'angine, avec hémorragie, ulcérations et dépôts pseudo-membraneux sur les gencives, la muqueuse bucco-pharyngée et les amygdales. On peut rencontrer des érythèmes et du purpura. Souvent, de prime abord, la maladie est confondue avec l'angine de Vincent, l'angine diphtérique et le scorbut.

Dans d'autres cas, la fièvre, la prostration ou le délire, les troubles respiratoires et cardiaques, l'oligurie et l'albuminurie dominant la scène, et on note des hémorragies, des érythèmes et du purpura.

Parfois on observe une pleurésie hémorragique.

La splénomégalie est peu accusée comme du reste les adénopathies cervicales, inguinales et axillaires. Ces adénopathies peuvent faire défaut ou se montrer tardivement.

L'évolution de ces signes est rapide. Le malade meurt par syncope ou dans le coma, ou du fait d'une infection secondaire (broncho-pneumonie, érysipèle, etc.).

La durée de l'affection est de 4 à 6 semaines en moyenne, très rarement de quelques mois. On a observé des cas mortels en 1 à 2 semaines et même foudroyants, en 2 à 4 jours.

Les *signes hématologiques* consistent dans une *hyperleucocytose* comme dans les leucémies chroniques. Cette leucocytose peut être peu marquée et même faire défaut. On a trouvé 100.000 à 1 million de globules blancs par millimètre cube de sang. D'autres fois on en compte

40.000 à 60.000. Cette leucocytose est très manifeste, surtout à la fin de la maladie.

Le sang renferme des cellules à noyau arrondi, dense, à protoplasma non granuleux, fortement basophile, plus grand (10-15 μ) qu'un lymphocyte. Leur nombre est de 40 à 60 %, mais il peut s'élever à 95 % ou tomber à 10 %.

La nature exacte de ces cellules n'est pas élucidée avec certitude. Pour les uns, elles appartiennent au tissu lymphoïde et représenteraient la forme jeune des lymphocytes auxquels elles donneraient naissance par réduction du protoplasma et de leur noyau. Ces cellules seraient des grands lymphocytes ou *lymphoblastes* des centres germinatifs des follicules lymphatiques des ganglions.

Pour les autres, ces cellules seraient des éléments de la moelle osseuse, donnant d'abord les myélocytes, puis les polynucléaires. Ce sont les *myéloblastes*, *myélocytes orthobasophiles* ou *myélogonies*.

En somme, les auteurs ont fait de la leucémie aiguë soit une variété de leucémie lymphatique, soit une forme de leucémie myéloïde.

Le nombre des globules rouges est plus ou moins diminué.

Anatomo-pathologiquement, on constate une splénomégalie et une hypertrophie variable des ganglions lymphatiques.

Histologiquement, ces organes sont envahis par des grandes cellules mononucléaires typiques et de nombreuses figures de caryocinèse. Dans la moelle osseuse,

on trouve des myélocytes granuleux, des hématies normales et nucléées.

Le diagnostic de la leucémie aiguë, n'est que très rarement posé. Cette affection n'est qu'exceptionnellement soupçonnée, en l'absence d'examen hématologique. Elle est confondue avec les affections buccales, le scorbut, le purpura et les diverses septicémies. L'examen du sang lève tous les doutes.

Quant au traitement, il est purement symptomatique; pour diminuer les souffrances et essayer de retarder l'issue fatale de la maladie (toniques cardiaques, antithermiques, analgésiques, etc.).

Les traitements des leucémies chroniques sont ici inefficaces.

Historique de la leucémie myéloïde

En pathologie comparée, les leucémies sont restées longtemps inconnues des praticiens. Elles ont été mises en évidence par les observations de Bouley, Nocard, Leblanc, Weill, Cadiot et enfin par notre Maître, M. le Professeur Victor Ball, qui a étudié la question à différentes reprises et a montré que chez les animaux, on retrouvait les deux variétés de leucémie avec les diverses formes rencontrées chez l'homme.

Découvertes en 1832 par Hodgkin qui signale, chez l'homme, des polyadénites coexistant avec une hypertrophie de la rate, les leucémies furent étudiées en 1845 par Bennett et Virchow. Le premier dit que dans cette affection, la mort arrive « par accumulation de matière

purulente dans le sang ». Mais Virchow montre la nature de cette matière purulente qui serait constituée par des leucocytes, et pour affirmer ce caractère, il propose de remplacer le terme de *leucocythémie*, employé par Bennett, par celui de *leucémie*.

Après ces premiers travaux les communications vont se succéder; aussi, nous bornerons notre énumération à ceux concernant la leucémie myéloïde.

C'est en 1867 que Ranvier a constaté, chez l'homme, des lésions de la moelle osseuse dans la leucémie. En 1871 Neumann observe chez un chien des lésions identiques. D'après lui: « la moelle peut à elle seule produire la leucémie, ou contribuer du moins à l'hypergénèse des leucocytes dans le sang ». C'était la *leucémie myéloïde*.

Pour Colin, une seule leucémie existait: la *leucémie lymphatique*. La leucémie splénique n'existait pas plus que la leucémie intestinale et la leucémie myélogène.

En 1884, L. Villain et V. Bascou ont signalé un cas de leucocythémie, lequel, d'après les symptômes qu'ils décrivent, doit être rapporté à la leucémie myéloïde. « C'était un cas très remarquable de leucocythémie chez un bœuf en très bon état de graisse et de chair, expédié en morceaux à la criée des Halles à Paris. » Les muscles étaient blancs, comme ceux d'un veau de première qualité. Le sang était très aqueux, pâle, de couleur chocolat (?). Les globules blancs étaient en aussi grand nombre que les hématies. Pas d'adénopathies. On se trouvait donc en présence de la leucémie myéloïde ou de la leucémie lymphatique typique. Malheureusement, le foie et la rate n'ont pas

été examinés et la nature des globules blancs n'a pas été précisée.

Dans son *Traité d'anatomie pathologique des animaux domestiques*, le professeur Kitt parle très brièvement des leucémies. Il signale le nombre considérable de leucocytes dans le sang qui est pâle, gluant, l'abaissement du poids spécifique et la diminution des hématies, de 7 à 8 millions par millimètre cube leur nombre tombe à 2 millions. Il montre la forme anormale des leucocytes (forme embryonnaire), le protoplasma hyalin, l'égalisation du nombre des globules blancs et rouges, l'existence de petits cristaux dans le sang, l'anomalie des ganglions lymphatiques de la rate, de la moelle osseuse, dont l'hyperplasie représente le résultat de la leucémie (leucémie lymphatique, liénale, myélogène).

En 1904, Wolff rapporte une observation de leucémie myélogène chez un veau âgé de 8 mois et pense à l'origine congénitale de l'affection.

Pollmann, en médecine humaine, avait déjà relaté un cas de leucémie myélogène chez un enfant de 2 semaines.

Dans la même année, P.-Emile Weill et A. Clerc déclarent ne pas connaître de cas se rapportant à la leucémie myélogène chez le chien (juillet 1904).

En 1905, les mêmes auteurs, en signalent un cas chez un chien fox-terrier anglais, âgé de 10 ans, et ils rapprochent ce cas d'une autre observation faite, en collaboration avec le professeur Cadiot, en novembre 1904. Ils se demandent si la réaction polynucléaire du sang est due à l'irritation de la moelle envahie par le lympho-

dénome agissant comme cancer; ou bien si une infection secondaire viendrait bouleverser une formule leucocytaire du même type que la néoplasie. Ils ne pensent pas que cette dernière hypothèse soit la bonne.

Le professeur Cadéac croit aussi à l'origine infectieuse des lymphadémies, avec hypergénèse des éléments lymphatiques dans les organes lymphoïdes et leur apparition dans les organes qui en sont normalement dépourvus.

En 1906, le professeur G. Moussu, dans son *Traité des maladies du bétail*, pense que les cas dans lesquels il y a leucémie vraie, sans adénie, sont très rares, beaucoup plus que ceux qui s'accompagnent d'hypertrophie ganglionnaire. Il s'agit là d'une leucémie myélogène ou myélocythémie.

A cette époque la question des leucémies en général, et en particulier celle de la leucémie myéloïde, est fort complexe, parce qu'ayant donné lieu à peu de recherches.

En 1912, ce chapitre de pathologie allait être simplifié. A cette époque, notre Maître, M. le Professeur V. Ball, dans un article ayant pour titre: « *Les Leucémies* », met la question au point. Après avoir rappelé les variations de terminologie concernant l'affection, il distingue en pathologie comparée, comme en médecine humaine, deux variétés de leucémie: la *leucémie lymphatique* ou *lymphoïde* et la *leucémie myéloïde* ou *myélogène*. Ceci surtout au point de vue anatomo-pathologique.

Pour lui, la leucémie myélogène se rencontre surtout chez le porc, souvent chez le chien, quelquefois chez le

chat, et le diagnostic doit se faire par l'examen du sang qui montre une myélocythémie. Dans cette forme de leucémie, les ganglions lymphatiques ne sont en général pas hypertrophiés. Mais il peut y avoir de l'adénie consécutive à l'envahissement des ganglions par du tissu myéloïde. La rate est volumineuse. Son parenchyme est rouge foncé et sa consistance plus ferme. Sur les surfaces de section, les corpuscules de Malpighi peuvent être hypertrophiés. C'est la forme *folliculo-hypertrophique*. Au microscope, il existe de la sclérose de la rate, des amas de myélocytes avec des mégacaryocytes et quelques cellules géantes (polycaryocytes).

Notre Maître relate un cas de leucémie myéloïde chez un chien de 10 mois, mort d'une gastro-entérite aiguë. Ce genre de leucémie peut donc exister dès les premiers mois de la vie. Puis il cite une deuxième observation se rapportant à un chien de 12 ans, avec hypertrophie générale des ganglions lymphatiques superficiels. La rate et le foie étaient le siège de formation de tissu myéloïde.

Dans ce même article, il donne sur l'étiologie et la pathogénie des leucémies une opinion que nous avons adoptée et que l'on trouvera plus loin.

Fontaine et Huguier, dans leur *Nouveau Dictionnaire Vétérinaire*, mentionnent que les leucémies ne sont souvent que des trouvailles d'autopsie.

Maurice Piettre, dans son ouvrage sur *l'Inspection des viandes*, n'en parle qu'au sujet des viandes cachectiques. Il dit que les animaux de boucherie atteints de leucémie sont cachectiques et toujours saisis, pour ce motif, par les vétérinaires inspecteurs d'abattoirs.

En 1917, Ellermann pense à la nature infectieuse de la leucémie des poules. Il fait connaître le résultat de quelques inoculations et dit qu'il est possible d'augmenter la virulence de l'infection par des passages successifs chez la poule. De plus, il signale des cas d'immunité naturelle spontanée à cette maladie qui serait l'œuvre d'un virus filtrant.

En 1922, Brodin et Moussu, s'occupant des leucémies, constatent que les inoculations ont échoué et montrent que le traitement arsenical donne des résultats passagers. L'amélioration ne dure pas, des rechutes se produisent toujours.

Hutyra et Marek, en 1922, dans leur traité de pathologie décrivent la leucémie des mammifères et des poules et distinguent la leucémie lymphoïde et la leucémie myéloïde.

Enfin en 1924, le professeur V. Ball et L. Auger, dans une étude intitulée : « *Classification générale des splénomégalies. Etude spéciale des leucémies et des splénomégalies leucémiques.* » présentent la question sous un jour nouveau. Ces auteurs font un tableau clinique et anatomo-pathologique de la leucémie lymphatique et de la leucémie myéloïde. On y trouve la description des *formes typiques* et celle des *formes anormales* des leucémies désignées sous le nom d'*états paraleucémiques*. Ces deux auteurs montrent que les splénomégalies humaines ont chacune leur représentant en pathologie comparée et pensent que, vraisemblablement, dans un avenir plus ou moins rapproché, les splénomégalies dites *primitives* seront constatées chez nos animaux.

Tous les auteurs avant 1912 ont négligé l'étude histologique des lésions. C'est notre Maître qui, dans un premier travail, fit une mise au point claire et précise et une individualisation des leucémies chez les animaux.

En 1924, en collaboration avec M. L. Auger, il compléta ce premier travail par une nouvelle étude à laquelle nous emprunterons largement pour l'édification de notre thèse, car il constitue une belle mise au point de la vaste question des leucémies et renferme une conception pathogénique nouvelle d'après laquelle ces affections seraient *des cancers du sang*. C'est actuellement la théorie qui prévaut en médecine humaine, et celle que nous avons faite nôtre.

Considérations générales sur la leucémie myéloïde chez les animaux

Les deux variétés de leucémie connues chez l'homme se retrouvent chez les animaux. Contrairement à ce qu'on observe en médecine humaine, en pathologie comparée, sauf chez le porc, la leucémie myéloïde est plus rare que la leucémie lymphatique. Elle se rencontre surtout chez le porc, souvent chez le chien et plus rarement chez le chat, mais elle existe aussi chez les herbivores où elle est encore mal connue.

En thèse générale, chez les animaux, la leucémie myéloïde est, comme chez l'homme, une affection de l'âge adulte, et les statistiques signalant les leucémies en font foi. Mais il n'en est pas moins vrai que des cas de leucémie myélogène ont été rencontrés sur de jeunes animaux et même âgés seulement de quelques mois. Ainsi, la maladie a été observée chez un chien âgé de 10 mois, chez un veau de 8 mois, ce qui peut faire penser, dans ces cas, à l'origine congénitale de la leucémie.

En pathologie comparée, comme en médecine humaine, on distingue une *forme aiguë* et des *formes chroniques* de leucémie myéloïde.

La leucémie myéloïde, quelle que soit sa forme, se distingue d'une manière générale par l'importance de la *splénomégalie* et par l'absence d'*adénopathies* apparentes, externes et profondes. La formule hématologique est spéciale et nous y reviendrons à propos des signes hématologiques de l'affection. Mais faisons remarquer tout de suite, que la formule sanguine est plus ou moins modifiée suivant les cas, à l'instar de ce qu'on observe dans la variété lymphoïde de la leucémie.

Il existe, en effet, des *formes typiques, métatypiques* et *atypiques* de leucémie myélogène, ces deux dernières formes se rapportant aux *états paraleucémiques* et *aleucémiques* apparentés avec la leucémie myéloïde.

Ajoutons que la formule hématologique de la leucémie myéloïde peut, avec le temps, dans les formes métatypiques et atypiques, devenir plus caractéristique.

A. — LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGUE CHEZ LES ANIMAUX

En pathologie comparée, la *leucémie myéloïde aiguë* est à peine individualisée. On ne la trouve, en effet, que signalée et très brièvement décrite, par Cadiot, Lesbouyries et Ries, dans leur *Traité de Médecine des animaux domestiques* (1925).

Nous ne pouvons guère que reproduire les lignes de ces auteurs concernant cette forme de leucémie: « La leucémie aiguë, quelquefois rencontrée chez le chien, est vraisemblablement plus fréquente qu'on ne le suppose. Accusée par de la fièvre, par des phénomènes hémorragiques notamment au niveau des muqueuses, par de l'anémie très marquée, elle est caractérisée au point

de vue cytologique, par une énorme hyperleucocytose de cellules indifférenciées. Elle évolue en quelques jours et se termine généralement par la mort. A la coupe des organes hématopoïétiques, les capillaires apparaissent bourrés de mononucléaires. Dans le tissu conjonctif interstitiel on trouve des amas de cellules rondes. »

Malheureusement une telle description, surtout en ce qui concerne la formule hématologique de l'affection, manque totalement de précision, pour ne pas dire plus. De nouvelles recherches dans ce sens sont désirables pour éclairer cette partie si obscure des leucémies, en pathologie comparée.

B. — LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

La forme chronique de la leucémie myéloïde est celle que l'on rencontre le plus souvent et qui est aussi la mieux connue, bien que encore incomplètement étudiée, chez les animaux. On l'a surtout observée chez le chien et chez le porc, plus rarement chez les autres espèces. Disons tout de suite que dans cette variété de leucémie on peut rencontrer une *splénomégalie* considérable qui en représente le caractère anatomique dominant dans certains cas.

Signes cliniques

Cliniquement, la leucémie myéloïde présente une analogie plus ou moins grande, suivant les cas, avec la leu-

cémie lymphoïde. D'une manière générale, la leucémie myéloïde se caractérise en effet par des *adénopathies* multiples externes et internes plus ou moins apparentes, mais généralement moins marquées que dans la leucémie lymphoïde. Ces adénopathies peuvent passer inaperçues, du fait de leur très faible degré, ou même faire défaut.

La *splénomégalie* est au contraire constante, très marquée, mais malheureusement il n'est pas facile d'en faire le diagnostic. Nous reviendrons sur cette lésion à propos de l'anatomie pathologique générale.

Ajoutons que, comme dans la leucémie lymphoïde, on peut rencontrer un degré variable d'*hépatomégalie*.

D'une manière générale, les signes cliniques sont les mêmes dans les deux variétés de leucémie. L'examen du sang permet de les différencier.

Pour la facilité de notre exposé, nous diviserons les symptômes en signes généraux et locaux, auxquels nous ajouterons les signes hématologiques.

A. — *Signes généraux*

CHEVAL. — La leucémie myéloïde constitue la variété de leucémie la plus rare chez les solipèdes. La période de début présente les mêmes signes que la leucémie lymphatique. Les forces diminuent graduellement. Les malades présentent des signes d'anémie, ils sont nonchalants, moins sensibles à l'excitation du fouet et de la voix. L'essoufflement apparaît au moindre effort, les sueurs se montrent sur diverses parties du corps. Les

poils sont rudes, piqués, les muqueuses pâles, les battements du cœur sont accélérés. Des troubles digestifs peuvent survenir (diarrhée). Puis avec les progrès de la maladie, la démarche est plus pénible, les malades titubent, ne peuvent se déplacer et tombent dans le marasme.

CHIEN. — Au début de l'affection, on signale chez cet animal, de l'amaigrissement, de la faiblesse, de l'anémie et de l'essoufflement. Dans tous les cas de leucémie myélogène observés par nous, chez le chien, les commémoratifs concordent tous. Au début, le premier signe qui attire l'attention consiste dans de la faiblesse générale. L'animal devient paresseux, asthénique et présente de l'essoufflement lié à l'anémie. Puis apparaissent des troubles de l'appétit, de la dyspnée, des palpitations, de la faiblesse du pouls, de la pâleur des muqueuses, signes qui précèdent ou accompagnent l'hypertrophie des ganglions et de la rate.

Avec les progrès de la maladie, l'amaigrissement et la faiblesse s'accroissent; les sujets deviennent cachectiques et meurent. On peut observer des troubles digestifs consistant en des vomissements ou de la diarrhée qui peut être sanguinolente.

CHAT. — Les ouvrages vétérinaires ne renferment pas de description clinique de la leucémie myéloïde chez le chat. Mais en nous rapportant au travail de notre Maître, le Professeur Ball, nous savons qu'elle existe chez cet animal. Comme chez les autres animaux, les débuts sont lents, insidieux et la maladie n'est reconnue qu'à un stade très avancé, et dénoncée par un amai-

grissement progressif, de l'anémie, de la faiblesse générale, de l'essoufflement, parfois de la cachexie se terminant par la mort.

PORC. — Les débuts sont des plus insidieux. L'amaigrissement est plus ou moins rapide et l'anémie très profonde. Quand les animaux ne sont pas sacrifiés, ils deviennent rapidement cachectiques. Chez cette espèce, l'affection n'est guère que soupçonnée et le plus souvent reconnue seulement à l'autopsie.

Cette forme de leucémie est la plus fréquente chez les porcs, et il faut dire que devant les *signes d'alarme* et principalement l'amaigrissement, les propriétaires font abattre leurs animaux.

BOVIDÉS. — La leucémie myéloïde chez les bovidés n'est pas moins grave que la variété lymphatique. Elle présente un début insidieux, avec des symptômes identiques à ceux du cheval et des autres espèces. L'évolution de la cachexie finit par attirer l'attention, et, comme la raison économique prime tout, les animaux sont abattus avant que le diagnostic précis soit posé.

B. — *Symptômes locaux*

a) **ADÉNOPATHIES.** — Constantes dans la forme typique de la leucémie lymphoïde, elles manquent souvent dans la leucémie myéloïde, mais peuvent néanmoins exister. Elles peuvent être superficielles ou profondes. Les adénopathies *externes* (hypertrophie des ganglions sous-glossiens, parotidiens, prépectoraux, précuraux et inguinaux) sont les plus fréquentes chez le cheval et le

chien. Elles sont facilement perceptibles à la vue et à la palpation. Les ganglions sont parfois volumineux, assez fermes, symétriques, indolores et n'adhèrent pas à la peau. Ces adénopathies multiples et symétriques constituent un signe clinique des plus importants et doivent faire penser tout de suite à une leucémie. Malheureusement ce signe manque souvent, comme du reste dans certaines formes de la leucémie lymphoïde.

Les adénopathies *internes* constituent le plus souvent des trouvailles d'autopsie. M. le Professeur Ball a cité un cas chez un chien dans lequel l'examen sur le vivant ne décelait pas d'hypertrophies ganglionnaires externes notables, alors qu'à l'autopsie les ganglions lymphatiques profonds étaient hypertrophiés.

Cependant sur les sujets des grandes espèces l'exploration rectale peut déceler l'hypertrophie des ganglions sous-lombaires, alors que chez les petits animaux, la palpation de l'abdomen permet parfois de reconnaître des altérations analogues de ces mêmes ganglions ou de ceux du mésentère. L'hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques ou médiastinaux peut être soupçonnée lorsque les malades présentent des accès de toux ou de suffocation. Chez les bovidés, les adénopathies médiastinales peuvent provoquer de l'œdème du fanon.

b) **SPLÉNOMÉGALIE.** — L'hypertrophie de la rate existe toujours, et en présence de sujets atteints d'adénopathies externes multiples il est indiqué de la rechercher, chez les petits animaux comme chez les herbivores : cette splénomégalie est difficilement appréciable. Elle

peut être décelée par la percussion de l'hypocondre gauche qui donne une matité d'étendue variable et éveille une sensibilité plus ou moins accusée. Quelquefois l'hypertrophie de la rate pourrait être reconnue par la palpation ou simplement décelée par une déformation de l'hypocondre gauche et du flanc. Cependant souvent elle ne peut être diagnostiquée sur le vivant et passe inaperçue ou est soupçonnée par suite des symptômes généraux.

Dans certains cas, la splénomégalie existe sans adénopathies, on est alors en présence de la forme *liénale* de la leucémie myélogène.

c) HÉPATOMÉGALIE. — L'autopsie des sujets atteints de leucémie myéloïde montre que le foie est souvent hypertrophié à un degré variable, mais qui peut être considérable.

L'hépatomégalie signalée pour la première fois par M. le Professeur V. Ball, dans la leucémie myéloïde, chez le chien, le chat et le porc, et à l'autopsie, ne semble pas avoir été reconnue cliniquement. Cependant, chez le chien le foie hypertrophié est perçu à droite à la palpation et à la percussion, débordant largement les limites qu'il atteint normalement.

Dans une observation personnelle, recueillie sur un chien, nous avons pu percevoir nettement le foie, sous la forme d'une masse dure analogue à une tumeur, sans rapporter cette hépatomégalie à sa véritable cause. De plus, dans ce cas, l'hypertrophie du foie était telle que le ventre en était déformé, arrondi et nous fit penser à l'*ascite*, diagnostic qui fut vite démenti par une ponction exploratrice sans résultat.

Chez les chevaux, l'hépatomégalie ne peut être soupçonnée que s'il existe des signes secondaires vagues (douleurs abdominales, sudation, ictère, muqueuses pâles, pouls faible, accéléré, etc.), et elle constitue une trouvaille d'autopsie.

Chez les sujets atteints de leucémie myéloïde, cette hypertrophie du foie est plus ou moins marquée, nous en ferons l'étude complète au chapitre de l'anatomie pathologique générale.

C. — *Signes hématologiques*

En présence d'un animal offrant les symptômes cliniques précédents, on doit songer à la leucémie. Aussi convient-il de pratiquer l'examen histologique du sang afin d'asseoir le diagnostic de leucémie et de préciser la variété.

Ainsi que le fait remarquer Agasse-Lafont, « quelle que soit la forme de leucémie, on ne peut établir un diagnostic de certitude sur les seules données cliniques ». Cette affirmation, vraie en médecine humaine, l'est aussi en pathologie comparée.

Pour pratiquer l'examen hématologique, on s'adresse aux lèvres, par piqûre à la lancette.

Une goutte de sang recueillie sur un fragment de papier buvard blanc donne une tache moins rouge que normalement. Pour mesurer le degré d'*anémie*, on peut aussi utiliser l'*Hémoglobine-Scala de Tallquist* qui comprend un carnet de carrés de papier buvard blanc *ad hoc*, ainsi qu'une table de mesure.

Dans les leucémies, le sang recueilli par saignée est pâle, décoloré. Il ne teint plus en rouge les corps plongés dans sa masse et se coagule lentement. Le caillot se prend en trois parties: une partie inférieure rouge violacée, formée par l'accumulation des globules rouges, une supérieure, formée de fibrine, et une moyenne, formée de leucocytes et de globules affectant l'aspect d'une matière puriforme grisâtre (Cadéac). Ces caractères constituent une indication pour l'examen histologique du sang en vue de dépister la leucémie.

Technique. — Etaler sur une lame, en couche mince, une goutte de sang obtenue par piqûre, puis fixer à la chaleur, en passant, rapidement, 3 fois la lame dans la flamme d'un bec de gaz ou d'une lampe à alcool. Colorer à l'hématéine pendant 15-20 minutes. Puis après lavage à l'eau ordinaire (séjour de 10 minutes), colorer à l'éosine en solution aqueuse à 1 % pendant 2 minutes; laver très rapidement à l'eau et laisser sécher, au besoin chauffer légèrement pour hâter l'évaporation de l'eau. Pour examiner la préparation à l'immersion, il est inutile de la monter dans du baume du Canada. Cet examen du sang montre presque toujours des modifications pathognomoniques. Dans cette maladie, il révèle la *myélocythémie*, c'est-à-dire la présence anormale de myélocytes égarés de la moelle osseuse où ces cellules existent à l'état normal et sont la souche des leucocytes polynucléaires du sang.

Les myélocytes sont des éléments assez volumineux, de forme arrondie, polyédrique ou anguleuse, à gros noyau rond et clair. Leur protoplasma renferme des

granulations spécifiques ou est capable d'en élaborer (granulations neutrophiles, basophiles, acidophiles).

On constate un bouleversement de la formule leucocytaire. Il existe une leucocytose très marquée. Les globules blancs sont en très grand nombre. D'après E. Weill et A. Clerc, l'examen quantitatif du sang d'un chien atteint de leucémie myélogène, révélait la proportion de 165.000 leucocytes pour 4.420.000 globules rouges, soit un rapport $\frac{G B}{G R} = \frac{1}{36}$.

La formule hémoleucocytaire montrait que sur 100 leucocytes, 93 étaient des polynucléaires neutrophiles non granuleux et 7 des mononucléaires non granuleux. On rencontrait en outre sur chaque lame, 2 ou 3 *hématies nucléées*, de très rares éosinophiles et quelques mononucléaires non granuleux.

Dans un autre cas on comptait 1.500.000 globules rouges et 3 hématies nucléées pour 100 leucocytes. Sur 100 leucocytes, 88 étaient des polynucléaires, 5,6 des mononucléaires non granuleux, 4 des grands mononucléaires basophiles non granuleux, 2 des myélocytes neutrophiles. Le taux des éosinophiles n'était que de 0,4 %.

Ce qui caractérise donc ces examens hématologiques, c'est la présence d'hématies nucléées dans le sang et de myélocytes granuleux en proportion appréciable. De plus, il y a une grande *polynucléose* atteignant le taux de 88 à 93 %, fait non observé en médecine humaine où le chiffre de 5,0 % est exceptionnel.

Dans les cas typiques, il n'est pas nécessaire de faire la numération des globules blancs à l'aide d'un *héma-*

timètre. Il suffit de jeter un coup d'œil sur une préparation de sang coloré à l'hématéine éosine, pour voir que les leucocytes sont très nombreux. On peut compter jusqu'à 220.000 leucocytes par mm³ au lieu de 10.000 (L. Brodin). Ce sont les polynucléaires qui ont augmenté de nombre, alors que les mononucléaires ont diminué. La formule leucocytaire est bouleversée. En effet, dans le sang normal de chien on compte :

| | |
|--------------------------------------|------|
| Polynucléaires | 65 % |
| Lymphocytes et grands mononucléaires | 33 % |
| Eosinophiles | 2 % |

Ces chiffres, comparés à ceux de E. Weill et A. Clerc, montrent bien que l'examen du sang est un moyen sûr de diagnostic. En plus des polynucléaires qui augmentent de nombre, on voit dans le sang des éléments anormaux : myélocytes et globules rouges nucléés. L'augmentation des globules blancs est formidable, leur proportion avec les globules rouges qui est de 1 pour 665 chez le chien, à l'état normal, peut s'élever jusqu'à 1 pour 20; à mesure que le nombre des premiers augmente, le nombre des seconds diminue.

Dans la leucémie myéloïde, comme dans la leucémie lymphatique, le sang subit des modifications pathognomoniques, permettant un diagnostic facile de la maladie au praticien avisé et averti qui saura orienter ses recherches dans ce sens.

Diagnostic de la leucémie myéloïde

Disons, de suite, que le diagnostic de la leucémie myéloïde aiguë est difficile, cette affection pouvant être confondue avec le *purpura infectieux hémorragique* (absence de cellules indifférenciées) et avec l'hémophilie (sang cytologiquement normal). Celui de la leucémie myéloïde chronique est plus aisé, sans, pour cela, être très facile à première vue.

En présence d'un animal qui présente les signes d'alarme suivants : anémie, amaigrissement et essoufflement, le clinicien doit penser à la leucémie, rechercher immédiatement la splénomégalie et pratiquer l'examen hématologique. La splénomégalie constante et parfois considérable permet de poser le diagnostic lorsqu'on se trouve en présence des signes cités plus haut, et, surtout sans adénopathies. .

La symptomatologie d'alarme précédente et l'hypertrophie de la rate incitent à pratiquer systématiquement l'examen histologique du sang. Cet examen montre une augmentation considérable du nombre des globules blancs, en particulier des polynucléaires (polynucléose) et la présence de *myélocytes*, non granuleux ou granuleux (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) pareils à ceux de la moelle osseuse normale. On trouve

aussi des hématies nucléées comme dans la leucémie lymphoïde, mais c'est la myélocythémie qui est caractéristique.

Mais si la leucémie myéloïde n'est pas en général accompagnée d'adénopathies, il peut se faire que dans certains cas les ganglions soient hypertrophiés. C'est alors le rôle de l'examen hématologique de préciser le diagnostic. Le nombre des globules rouges diminue à mesure que les globules blancs augmentent. Il existe une anémie plus ou moins marquée suivant les cas.

Nous reproduirons, enfin, les conclusions d'un article récent d'Agasse-Lafont sur le diagnostic des leucémies. « Le nombre total des globules blancs, d'une part, la formule leucocytaire, d'autre part, tels sont les deux éléments suffisants pour établir un diagnostic de leucémie. A la vérité, l'un peut à la rigueur suffire. Au-dessus de 100.000 globules blancs, il ne peut s'agir que de cette affection. D'autre part, des adénopathies accompagnées de mononucléose presque exclusive, ou une *splénomégalie chronique* avec éosinophilie et une leucocytose abondante permettent d'affirmer une leucémie lymphatique dans le premier cas, myéloïde dans le second. » Sans l'examen du sang, la maladie restera sans doute ignorée chez des animaux ne présentant pas les signes cliniques suffisants, en dehors des symptômes d'alarme.

ÉTATS PARALEUCÉMIQUES APPARENTÉS A LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

Comme dans la variété lymphoïde, il existe également des états paraleucémiques apparentés à la leucémie

myéloïde. Ils sont caractérisés par de l'*anémie*, de la *splénomégalie* et de la *myélocythémie*, mais la leucocytose n'est jamais aussi marquée que dans la leucémie myéloïde typique.

En pathologie humaine, ces états sont décrits sous différents noms : *leucémie myéloïde frustrée* ou *splénomégalie myélémique*, *myélomatose subleucémique* ou *aleucémique*, *splénomégalie avec anémie* et *myélémie*.

En pathologie comparée, bien que non individualisés, ces états se retrouvent en réalité à travers les descriptions de la *lymphadénie*, dans laquelle ils sont confondus avec la *leucémie myéloïde* et la *leucémie lymphatique*. Ces états pourront être individualisés par le praticien vétérinaire, quand il le voudra, avec le concours des laboratoires d'anatomie pathologique.

Mais nous ne méconnaissons pas les difficultés du diagnostic de ces états paraleucémiques, car la formule leucocytaire peut n'être que légèrement modifiée ou ne pas l'être du tout (*aleucémie* ou *état aleucémique*).

Faisons remarquer aussi que ces formes aleucémiques ou subleucémiques, finissent avec le temps par donner des formules hématologiques plus caractéristiques et que par conséquent des examens hématologiques répétés, périodiques, s'imposeront dans ces cas.

Diagnostic différentiel

La leucémie myéloïde peut être confondue avec diverses affections.

Tout d'abord la *leucémie lymphatique* est l'affection la plus facile à confondre avec la leucémie myéloïde.

Bien entendu, nous parlons des *formes ganglionnaires* ou à *prédominance splénique*, en particulier. Nous savons que la leucémie myéloïde peut être accompagnée d'adénopathies externes et internes et que l'existence de la splénomégalie ne suffit pas pour la distinguer de l'autre variété de leucémie. L'examen hématologique dans la plupart des cas permettra le diagnostic.

La *tuberculose pulmonaire* ou *viscérale* peut prêter à confusion. La splénomégalie, la tuberculination et l'examen du sang, confirmeront ou infirmeront le diagnostic. Les *polyadénites tuberculeuses* doivent aussi se différencier.

La leucémie myéloïde est à distinguer du *cancer* viscéral ou ganglionnaire, au stade de la cachexie plus ou moins avancée. Le *cancer ganglionnaire primitif* est une rareté et localisé à une région. Quant aux adénopathies cancéreuses externes secondaires, elles seront reliables à un cancer externe ou à un cancer viscéral.

Enfin, certaines splénomégalies, d'origine parasitaire, notamment la *splénomégalie tropicale* ou *Kala-Azar*, affection rare et observée chez le chien, dans le bassin méditerranéen, à Marseille et en Tunisie, etc., peuvent être confondues avec la leucémie myéloïde. Dans le Kala-Azar, la recherche du *Leishmania Donovanii* par ponction du foie aidera le diagnostic.

Ajoutons que la splénomégalie parasitaire de la *Piroplasmose* sera rarement diagnosticable, mais l'hémoglobinurie, l'ictère dans cette maladie, sont des signes importants pour le diagnostic différentiel.

Quant à l'*adénie éosinophilique prurigène* ou *Lymphogranulomatose*, affection classée dans les lymphadénies infectieuses, et individualisée par Dubreuilh, en 1905, en pathologie humaine, elle est encore inconnue chez les animaux, ce qui ne veut pas dire qu'elle n'existe pas.

A titre documentaire, rappelons que Buntings et Yales, en 1917, ont soutenu l'identité étiologique de la lymphadénie leucémique ou non de la lymphogranulomatose et même du chlorome et de la lymphosarcomatose. Cette affection est caractérisée par des hypertrophies ganglionnaires généralisées, du prurit, des métastases de tissu granulomateux dans les viscères (foie, rate, poumon, peau), leucocytose, éosinophilie hématique, neutrophilie, diminution des lymphocytes du sang, splénomégalie, fièvre continue, intermittente ou rémittente à grandes oscillations. Histologiquement dans les organes envahis, par exemple dans les ganglions, on trouve une hyperplasie lymphocytaire, des leucocytes éosinophiles très nombreux, ou des lésions de *granulome*: lymphocytes en nappe ou disséminés parmi les mononucléaires, plasmazellen en nombre augmenté, leucocytes polynucléaires, leucocytes éosinophiles en grand nombre. Enfin des cellules de Sternberg ou *grandes cellules libres* apparaissent à la fin du processus. Ce sont de grandes cellules à un seul noyau volumineux, assez clair, régulier ou non, ou multinucléées, rappelant des mégacaryocytes ou des myéloplaxes.

Enfin, les lésions ont une tendance à évoluer vers la sclérose d'où l'hypothèse de la nature inflammatoire de la maladie.

Marche et évolution

La leucémie myéloïde débute insidieusement, si bien qu'on ne peut en préciser la phase initiale. Lorsque le diagnostic peut être posé, la maladie est déjà constituée depuis un temps impossible à déterminer. Nous parlons bien entendu de la forme chronique de l'affection. Quant à la forme aiguë, lorsqu'elle attire l'attention, n'est-elle pas tout simplement, suivant la conception de certains auteurs, qu'une poussée de la maladie déjà installée, mais latente? Nous ne saurions l'affirmer, mais le fait est possible.

La leucémie présente une marche progressive, et plus ou moins lente, exception faite pour la forme aiguë qui présente une évolution rapide, dont la durée peut n'être que de quelques jours (Nocard, Cadiot, Lesbouyries et Ries). Chez quelques leucémiques, la maladie présente de courtes rémissions, pour reprendre ensuite sa marche fatale. Dans tous les cas, on voit s'installer la cachexie qui aboutit à la mort dans le marasme. Le dénouement fatal peut être abrégé du fait de complications intercurrentes (broncho-pneumonie, tuberculose, thrombose). La rupture de la rate signalée chez l'homme n'a pas encore été observée en pathologie comparée.

Anatomie pathologique générale

Les lésions de la leucémie myéloïde intéressent en thèse générale, la rate (*splénomégalie*), le foie (*hépto-*

mégalie) et, d'une manière inconstante, les ganglions lymphatiques et les autres organes lymphoïdes.

a. — ADÉNOPATHIES. — Dans certains cas, la leucémie myéloïde coexiste avec des adénopathies externes et internes, rappelant la leucémie lymphatique ganglionnaire ou typique. Ces adénopathies sont, en effet, régionales comme dans la leucémie lymphoïde. En somme, ces cas constituent, en quelque sorte, la *forme ganglionnaire* de la maladie.

Le plus souvent, les adénopathies ne sont guère appréciables quand elles existent, ou elles font manifestement défaut. Il s'agit des formes anormales, mais courantes. C'est surtout à la période finale ou dans les formes rapides de la maladie que les ganglions sont le plus hypertrophiés.

Les ganglions hypertrophiés sont grisâtres, ou gris-jaunâtres, de couleur rose vineuse ou violacée, de consistance ferme et indépendants les uns des autres. Parfois, leur tissu est très mou (E. Weill et A. Clerc).

L'hypertrophie des ganglions est due à leur envahissement par du *tissu myéloïde*.

Au microscope, on constate que le dessin histologique des ganglions a disparu. Les coupes ont un aspect plus ou moins uniforme. Les sinus lymphatiques péri-folliculaires et médullaires sont oblitérés par le tissu myéloïde. Les follicules lymphoïdes ont disparu ou sont en voie de disparition, plus ou moins farcis eux-mêmes par le tissu myéloïde, suivant le degré de transformation.

Par places, dans les coupes histologiques, on aperçoit de petits foyers hémorragiques.

En somme, le tissu myéloïde se substitue et remplace, tout en se multipliant, le tissu lymphoïde. A la place du tissu lymphatique, on trouve des colonies de myélocytes émaillées de *mégacaryocytes* (cellules géantes à noyau unique et bourgeonnant) et de *polycaryocytes* (cellules géantes ordinaires), avec des *hématies nucléées*, c'est-à-dire un tissu nouveau comparable à celui de la moelle osseuse.

b. — SPLÉNOMÉGALIE. — L'hypertrophie de la rate, ou splénomégalie, représente la lésion dominante de la leucémie myéloïde. La splénomégalie n'est pas caractéristique de cette affection, puisqu'on peut la rencontrer dans la variété lymphoïde de la leucémie, mais elle est un élément précieux pour le diagnostic.

La première description de cette splénomégalie myéloïde est due au Professeur V. Ball (1912). Dans des publications ultérieures, notre Maître a insisté sur le degré énorme et l'importance de la splénomégalie pour le diagnostic anatomique, en faisant remarquer que les splénomégalies colossales ne s'observent pas dans la leucémie lymphatique.

Dans la leucémie myéloïde, la rate est, en effet, généralement très hypertrophiée. Chez l'homme, la rate peut atteindre le poids de 7 kilogrammes au lieu de 150 à 200 grammes. Chez les animaux leucémiques, la rate est aussi très volumineuse. Chez le porc elle peut être énorme. Dans un cas recueilli par P. Didier et étudié par notre Maître, la rate pesait 5 kgs, mesurait 1 m. 20 de

long, 20 cm. de largeur et 10 cm. d'épaisseur, alors que, normalement, la rate du porc mesure 30 cm. de longueur, sur 6 cm. de largeur à l'extrémité la plus large et son poids moyen est de 200 grammes.

Dans cette splénomégalie, les bords de la rate sont élargis et arrondis, de couleur rouge foncé et de consistance nettement augmentée, ferme. Sur des surfaces de section, le parenchyme splénique offre une coloration générale rouge sombre, avec des marbrures grisâtres très apparentes « ou tout au plus des follicules tout à fait insignifiants ». (Hutyra et Marek).

Dans les coupes histologiques de la rate examinées à un faible grossissement, on constate des lésions nettes de *sclérose générale*. On aperçoit aussi des petits foyers hémorragiques et des îlots de *tissu myéloïde* avec *cellules géantes* éparses.

A un fort grossissement, le parenchyme splénique apparaît envahi par du tissu myéloïde disposé en îlots. Ceux-ci sont formés de myélocytes, avec un certain nombre de mégacaryocytes (cellules géantes à noyau multilobulé) et quelques cellules géantes ordinaires (myéloplaxes) analogues à celles de la moelle osseuse. On remarque aussi des hématies nucléées.

Ce sont surtout les caractères microscopiques qui différencient la splénomégalie myéloïde de la splénomégalie lymphatique, principalement lorsque la première est peu marquée ainsi que le signalent E. Weill et A. Clerc, en 1905, dans un cas de leucémie myéloïde. « où les dimensions de la rate semblaient aussi augmentées, mais l'organe ne présentait pas l'hypertrophie élective qui caractérise la leucémie myéloïde de l'homme ».

c. — HÉPATOMÉGALIE. — Dans la leucémie myéloïde, le foie est presque toujours hypertrophié, mais d'une manière variable, plus ou moins nette suivant les cas, ainsi que l'a montré le Professeur V. Ball. Mais d'une manière générale, on peut dire que l'hépatomégalie est modérée.

L'organe est rouge foncé, rouge brun, uniforme ou avec des nuances vineuses ou orangées. Contrairement à ce que l'on peut observer dans la leucémie lymphatique, le foie peut ne point présenter de nodules gris brillants (Hutyra et Marek) ou alors être volumineux, pâle et semé, à la coupe, de petites taches blanches. (E. Weill et A. Clerc). La surface de l'organe est moins lisse que normalement, et sa consistance semble augmentée, bien qu'il n'existe pas de cirrhose ni ictère.

Au microscope, on constate que beaucoup de vaisseaux sanguins du foie sont engainés de *myélocytes* formant des sortes de petits *myélomes*. Dans le sang des capillaires radiés congestionnés, on peut voir des myélocytes. Par places, les cellules hépatiques sont atteintes de *dégénérescence granulo-graisseuse* ou de *surcharge grasseuse*.

Hutyra et Marek signalent aussi des *myélocytomes* et la disparition des cellules hépatiques ainsi que la dilatation des capillaires sanguins et du tissu myéloïde qui détruit la structure du foie.

d. — AUTRES ORGANES LÉSÉS. — Les reins et les autres organes peuvent être aussi le siège de transformations myéloïdes. Mais ces lésions ont rarement été signalées chez les animaux. E. Weill et A. Clerc, sur un

chien, montrent que le processus de transformation n'était qu'ébauché au niveau des reins dont les épithéliums paraissaient normaux.

Enfin chez les sujets atteints de leucémie myéloïde, la moelle osseuse peut être *rouge*, alors que chez l'adulte, à l'état normal, elle est jaune. Dans certains cas, elle peut être rouge et un peu diffluyente (E. Weill et A. Clerc).

D'après Hutyra et Marek, la moelle osseuse, dans le cas qui nous occupe, peut ou bien se comporter comme dans la leucémie lymphatique, ou bien apparaît parfois couleur réséda, purulente, molle comme de la gelée.

Dans ce chapitre nous aurions pu exposer les modifications histologiques du sang. Mais pour éviter une répétition inutile, nous ne l'avons pas fait, les altérations hématologiques ayant déjà été décrites à propos des signes cliniques.

Pronostic

D'après les données cliniques précédentes, il est clair que le pronostic de la leucémie myéloïde est particulièrement sombre. Il est, en effet, celui de toutes les leucémies qui, ainsi que nous l'avons dit, sont mortelles à échéance plus ou moins longue.

La thérapeutique est, d'autre part, impuissante contre la leucémie. Ainsi que nous le verrons au chapitre du traitement, on obtient parfois des survies plus ou moins longues, mais jamais de guérison.

Knuth et Du Toit ont parlé de leucémie dans des troupeaux et signalé que des animaux dont le sang était

nettement leucémique ne présentaient au point de vue clinique aucun signe de leucémie.

A notre avis, cette observation n'a aucun rapport avec la leucémie et a trait à une autre affection indéterminée, car la leucémie ne s'observe que par cas isolés.

Traitement

Le traitement de la leucémie myéloïde, il ne faut pas se le dissimuler, est quelque peu illusoire. Toutefois, les médications toniques et reconstituantes (fer, arsenic, sels de chaux, iode) sont indiquées et peuvent rendre des services, alliées ou non à un traitement hygiénique, mais les résultats favorables ne sont que passagers.

Une bonne hygiène est nécessaire, soit qu'elle agisse directement sur la maladie, soit pour empêcher les complications qui sont toujours graves chez les leucémiques.

D'après Hutyra et Marek, l'arsenic est de tous les médicaments celui qui s'est révélé le plus efficace. Il s'administre sous forme de *liqueur de Fowler*, à doses croissantes, pendant une semaine ou deux et retarde la formation du tissu producteur de leucocytes. La médication arsenicale doit être continuée pendant des mois avec des interruptions. Pour Cadiot, Lesbouyries et Ries, l'administration du médicament, acide arsénieux ou liqueur de Fowler, doit être continué jusqu'à l'apparition des signes d'empoisonnement. Alors on diminue

la dose, mais on la maintient un peu en deçà de la limite toxique et, au besoin, on traite les phénomènes d'empoisonnement, par l'opium, les laxatifs et les diurétiques.

Les médications *cacodyliques* et *arrhéniques*, plus actives et moins dangereuses que le traitement par l'acide arsénieux, méritent la préférence. On prescrira le cacodylate de soude et de fer en injections hypodermiques (20-50 cg. par jour, pour les grands animaux; 1 à 5 cg. pour les petits) sous la forme suivante : cacodylate de soude ou de fer, 50 cg., eau distillée, 100 grammes. Vingt jours par mois, une injection hypodermique de 5 centimètres cubes pour le chien. L'arrhénal s'administre par la voie digestive aux doses quotidiennes de 1 à 3 grammes chez les sujets des grandes espèces; de 1 à 8 milligrammes pour les petits. Administré pendant cinq à dix jours consécutifs, suivis d'un repos égal, le traitement peut être continué pendant des mois.

L'*atoxyl* utilisé à la dose de 2 à 5 grammes chez le bœuf, n'a pas donné de meilleurs résultats que les autres préparations arsenicales. (Cadiot, Lesbouyries, Ries).

Rips et Krüger signalent une guérison dans un cas, et Abenroth dans deux cas de leucémie myéloïde chez le cheval, après des injections intraveineuses de *Salvarsan*. Ces guérisons nous paraissent bien douteuses, et sans doute ne s'agissait-il pas de cas de leucémie. Ces faits sont en contradiction avec l'opinion de Sergeant, Ribadeau, Dumas et Babonneix, d'après laquelle l'arsenic peut donner une légère amélioration de l'état

général, avec augmentation du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine, mais la splénomégalie et la leucocytose, malgré l'assertion de quelques auteurs, ne paraissent guère influencées par son emploi.

Un médicament qui mérite d'être employé, parce qu'il a donné, chez l'homme, des résultats intéressants, est le *benzol* ou *benzène* qui est expérimentalement un destructeur énergique de leucocytes. C'est un poison de la moelle osseuse qui détermine de l'anémie aiguë aplastique, et qui est utilisé contre les maladies où la moelle est hyperplasique et dont la leucémie myéloïde est le type. Sous l'influence de ce médicament, dans la plupart des cas, on note une diminution considérable des leucocytes, en même temps que la diminution du volume de la rate et l'amélioration de l'état général.

Le benzol peut se donner en injection hypodermiques qui sont très douloureuses. Il peut aussi être administré par la bouche, contenu dans des capsules de gélatine avec un poids égal d'huile. Chez un chien de 15 kgs on pourrait prescrire des capsules gélatineuses contenant 0 gr. 10 de benzol et 0 gr. 10 d'huile d'olive, à raison de deux capsules après les repas (dose initiale), puis 3 et 4.

On peut aussi le donner dans du lait, du sirop de groseilles à la dose de XXX à L gouttes par jour.

Koranyi a obtenu des résultats favorables avec le benzol (3-5 gr. par jour avec le même poids d'huile dans des capsules de gélatine). A la fin de la deuxième semaine, diminution rapide du nombre des leucocytes avec augmentation de celui des globules rouges, ceci chez le cheval.

A noter que les myélocytes sont les plus sensibles à la toxicité du benzol qui n'atteint pas les globules blancs des individus normaux.

Dans le traitement par le benzol, des précautions sont à prendre, car on peut avoir des accidents. En effet, Neumann et Mühlmann ont observé chez l'homme de la nécrose du foie, de même Papenheim chez le lapin. C'est pour cela que l'on conseille de l'administrer par doses faibles et longtemps continuées, plutôt que par doses fortes et intermittentes. Chez les malades soumis au benzol, il faut faire de nombreux examens hématologiques pour éviter une trop grande destruction des leucocytes et, de plus, il faut surveiller les urines, car l'apparition de l'*albumine* exige la suppression de la médication.

Le *thorium X* dérivé du thorium est aussi utilisé en médecine humaine. Mais ses effets sont moins nets que ceux du benzol, et il ne garde ses propriétés que peu de temps après sa fabrication (1 à 2 jours), ce qui en rend l'emploi difficile.

Jusqu'à présent, les meilleurs résultats ont été obtenus par la *radiothérapie*, méthode applicable seulement aux petits animaux.

La *radiumthérapie* ou *curiethérapie* peut également être utilisée.

Tous ces traitements n'aboutissent qu'à une amélioration momentanée de la maladie. Des rechûtes se produisent et l'efficacité du traitement diminue chaque fois, de même que les chances de succès, sont d'autant plus restreintes que l'anémie est plus prononcée, ce qui a fait dire à Chauffard que « si l'état des globules blancs

dicte le diagnostic, celui des globules rouges commande en partie le pronostic ». Mais il est un fait, c'est que tous ces traitements ralentissent la marche de la maladie et produisent même des améliorations de longue durée. Aussi peuvent-ils entrer en ligne de compte, surtout lorsqu'il s'agit d'animaux de luxe.

Signalons aussi, pour mémoire, que chez l'homme la *transfusion du sang* s'est révélée efficace. De même les métaux colloïdaux ont chez les leucémiques une action favorable, mais malheureusement passagère.

Pour terminer, disons que toutes les interventions chirurgicales doivent être proscrites. Appliquées à certaines modalités de la maladie, surtout aux tumeurs ganglionnaires, elles n'ont donné que de mauvais résultats. Toutefois, Tiegler a préconisé la *splénectomie* comme seul traitement, chez l'homme. Cette opération pourrait évidemment être faite chez les carnivores, mais c'est un traitement palliatif.

Etiologie et Pathogénie de la leucémie myéloïde

En médecine humaine, comme en pathologie comparée, l'étiologie et la pathogénie des leucémies sont encore incertaines. Diverses hypothèses ont été avancées par les médecins et on les retrouve en vétérinaire, mais la plupart sont actuellement abandonnées. Aujourd'hui, l'hypothèse qui rallie le plus de suffrages est celle qui rattache la leucémie à un cancer des organes hématopoiétiques et du sang.

A. — THÉORIE MICROBIENNE. — On sait que dans les leucémies il peut exister de la fièvre ou simplement des poussées fébriles. Cette fièvre du début semble créer une analogie entre les leucémies et les maladies infectieuses, fait qui a conduit de nombreux auteurs à faire des recherches bactériologiques et de multiples essais de transmission aux animaux. Beaucoup d'entre eux ont recherché des microbes spécifiques : Bollinger, Ellermann, Mosler, Roques, Chatin, Cadiot, Nocard.

Lucet aurait trouvé un microbe épais, isolé ou en amat anaérobie. Il est sans action sur le cobaye, mais injecté dans la veine d'un lapin, il l'aurait tué en dix

jours, amenant de petits tubercules dans le foie, la rate, les reins et les poumons.

Le professeur Roques pensait que la lymphadénie ganglionnaire aleucémique avait une origine tuberculeuse, et que ce serait une réaction « défensive exagérée, exhubérante, morbide des ganglions lymphatiques vis-à-vis d'une infection bacillaire menaçante ».

D'après Ellermann, la leucémie des poules serait due à un virus filtrant. En collaboration avec O. Bang, par des passages successifs, il aurait augmenté la virulence du virus. Cette hypervirulence se serait traduite par une durée moins longue de la maladie. Par inoculation du filtrat, il aurait rencontré des animaux immunisés naturellement.

Chez l'homme, Klesch et Vaillard cités par Pautet, auraient isolé, du sang d'un leucémique, un bacille spécial qu'ils ont retrouvé, après la mort du sujet, « dans le suc des tumeurs lymphoïdes ».

Les essais de transmission de la leucémie sont certainement plus nombreux qu'on ne le pense; mais les résultats étant le plus souvent négatifs, les expérimentateurs n'ont pas fait connaître ceux qu'ils ont obtenus.

En 1895, Cadiot dans son Rapport de commission à la Société Centrale de Médecine Vétérinaire, cite que « l'inoculation sous-cutanée, ou par voie digestive, n'a rien donné à M. Nocard. Même insuccès dans les expériences de Bollinger et Mosler ». Au cours des études de pathologie comparée qu'il a faites avec MM. Gilbert et Roger, maintes fois ils ont vainement tenté la transmission de la lymphadénie du chien au chien et du cheval au cheval par injection intrapéritonéale ou

intraveineuse. Un vieux cheval qui avait reçu dans la jugulaire et le péritoine près de 200 centimètres cubes d'une émulsion concentrée de matière lymphoïde et qui fut sacrifié au bout de deux mois ne présenta rien à l'autopsie.

Le 17 juin 1895, M. Delbet, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, annonça qu'il avait trouvé un bacille spécial dans le sang de la rate, chez une femme atteinte de lymphadénie généralisée. Il injecte à un chien des doses massives et répétées de cultures pures de ce bacille. Ces injections étaient faites dans le tissu conjonctif et dans le péritoine. Trois mois après le chien était sacrifié, et, tous les ganglions mésentériques, thoraciques, prévertébraux, axillaires, inguinaux étaient considérablement hypertrophiés. L'ensemencement des ganglions donna des cultures pures de bacille inoculé.

E. Weill et A. Clerc, en 1905, disent n'avoir pas trouvé de microbes sur les frottis de la rate d'un chien atteint de leucémie myélogène, mais qu'en revanche l'inoculation à deux cobayes les fit mourir en une quinzaine de jours. Dans le sang de l'un d'eux, on put cultiver un petit coccus qui semblait avoir causé la mort de l'animal par infection banale, sans avoir produit de lésions leucémiques.

Löwit croit que la leucémie est causée par des hématozoaires. *Hæmæmæba leucæniæ magna intranuclæaris* ou *parva* libres dans le plasma sanguin ou inclus dans le protoplasma des leucocytes à l'état de corpuscules arrondis ou de fuseaux libres, ces hématozoaires seraient voisins des piroplasmes. (*Encyclopédie Cadéac*, tome V).

Le Professeur Cadéac dit que si la « *lymphadénie* » a l'allure d'une maladie infectieuse, elle ne se comporte pas comme une maladie spécifique. Elle semble être due à des infections multiples. « Elle nous apparaît comme un rideau derrière lequel se cache une infection microbienne sans qu'il soit possible de spécifier la nature de cette infection. » Ces maladies infectieuses engendreraient une hypertrophie permanente du tissu lymphoïde qui continuera à évoluer pour son compte quand la maladie infectieuse aura cessé.

Comme caractères propres à la « *lymphadénie* » et aux maladies infectieuses, Cadéac dit qu'on peut citer : la fièvre lors des poussées ganglionnaires, la régression de certaines tumeurs, la gravité variable des différentes formes de la maladie, la cachexie avec hémorragies abondantes, la diarrhée intense et l'albuminurie.

Or dans les leucémies, il n'y a jamais régression spontanée, sauf sous l'influence de la radiothérapie et elle n'est que passagère et tous les autres caractères ne sont pas absolument spéciaux aux maladies infectieuses. Le Professeur Cadéac parle aussi de l'immunité des chèvres et moutons contre les leucémies, immunité « faisant pressentir l'intervention des germes infectieux dans son développement ». Mais nous pensons que ces espèces ne sont pas plus immunisées contre la leucémie que contre la tuberculose, opinion qui, tôt ou tard, sera démontrée par l'anatomie pathologique.

D'après Hutyra et Marek, la leucémie serait une maladie toxi-infectieuse due à un virus filtrant. La coexistence de la leucémie et de la tuberculose sur un malade ayant été observée en médecine humaine, on s'est

demandé si la tuberculose ne serait pas une cause prédisposante à la leucémie. On ne le pense pas. (Sergent, Babonneix, Ribadeau, Dumas).

Ménétrier et Aubertin insistent sur la fréquence du paludisme chez les leucémiques.

D'autres pensent à la fréquence de quelques troubles intestinaux dans les antécédents des leucémiques. Nanta a défendu l'origine tuberculeuse d'un certain nombre de leucémies aiguës.

P. Weill et Costes, sans donner de conclusions fermes, superposent la tuberculose à la leucémie.

De Jong et Wolff signalent des cas de leucémie à prédominance splénique, le premier chez un veau de 5 semaines, le second sur un veau de 2 mois, et pensent à une affection d'origine congénitale. De même, Pollmann, ayant relaté un cas de « leucémie spléno-myélogène » sur un enfant de 2 semaines, arrive aux mêmes conclusions.

Kurt Tiegler en 1906, après avoir exposé la rate aux rayons X, dit que « la leucémie myéloïde était due à des lésions de la rate, amenant la destruction ou la nullité fonctionnelle de son appareil folliculaire ». Il met la rate en opposition avec la moelle osseuse et considère « la leucémie comme due à la prévalence des fonctions de la moelle sur l'activité cytogène restreinte de l'appareil lymphatique de la rate ». Ce serait donc une réaction myéloïde de la moelle et la dégénérescence des follicules de la rate amenait la leucémie.

Notre opinion sur cette théorie microbienne est que l'existence des microorganismes sur des cadavres n'est qu'un fait banal qui ne prouve rien. C'est ainsi que M.

Becq, dans un travail qu'il a publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, de 1895, nous renseigne à cet égard. Dans 11 cas sur 25 cet auteur a constaté immédiatement après la mort la présence du *bactérium coli* dans le tissu splénique.

B. — THÉORIE NÉOPLASIQUE. — D'après cette théorie, les leucémies sont des cancers du sang et des organes hématopoiétiques. Cette conception est admise par la plupart des auteurs en médecine humaine depuis les travaux de Banti, Marchand, Pappenheim, Sternberg, Masson, qui ont soutenu cette manière de voir. C'est actuellement la théorie qui prévaut.

Depuis longtemps, la nature cancéreuse des leucémies est admise en pathologie comparée. En 1912, le Professeur V. Ball écrivait: « L'étiologie de la leucémie lymphatique est encore inconnue. On ne sait pas s'il s'agit d'une maladie infectieuse. On croit plutôt, en général, qu'elle représente une affection néoplasique, un *cancer du sang*. » Plus loin, à propos de la leucémie myélogène, il pense qu'elle « représenterait une tumeur d'origine médullaire, un *myélome*... La leucémie myélogène serait une tumeur d'origine hématopoiétique et la leucémie lymphatique un néoplasme de dérivation leucopoiétique », et il ajoute que par son retentissement sur l'organisme, la leucémie myéloïde provoquant un amaigrissement progressif, se comporte comme une tumeur maligne.

En 1924, le professeur V. Ball et L. Auger, dans un travail remarquable, exposent clairement la pathogénie des leucémies. Ce travail débute ainsi: « Pour com-

prendre la pathogénie des leucémies il faut savoir que les organes hématopoiétiques sont normalement constitués par deux tissus: le *tissu lymphoïde* (*lymphocytes et mononucléaires*) et le *tissu myéloïde* (*myélocytes neutrophiles, éosinophiles, basophiles, mégacaryocytes [cellules géantes à noyau multilobulé] et hématies nucléées*). »

L'unité de structure de ces deux tissus a été mise en évidence par les travaux de Dominici. Elle est en opposition avec la théorie d'Ehrlich, longtemps classique, d'après laquelle il y aurait une *dualité* dans les organes hématopoiétiques: d'un côté la *moelle rouge* caractérisée par le tissu myéloïde, souche des *leucocytes polynucléaires* et des *hématies* du sang; de l'autre, les organes lymphatiques ou lymphoïdes (rate, thymus, amygdales, ganglions lymphatiques, etc.), constitués par du tissu lymphoïde, souche des *leucocytes mononucléaires* du sang et de la lymphe.

Dominici envisage la question d'une façon différente, et à la conception dualiste, oppose celle de *l'unité* de structure des tissus hématopoiétiques. Pour lui, normalement, les tissus myéloïde et lymphoïde sont mélangés dans les organes hématopoiétiques. Dans la moelle osseuse il existe, en effet, un reste de tissu lymphoïde et de tissu myéloïde avec des mégacaryocytes. Chez le fœtus et le nouveau-né ce mélange des tissus est particulièrement net. Dans les ganglions lymphatiques il en est de même. Le tissu myéloïde n'est pas strictement localisé dans la moelle osseuse et celle-ci renferme aussi du tissu lymphoïde. Plus tard chaque tissu évolue vers une formation propre. La moelle osseuse s'oriente vers

la formation du *tissu myéloïde*. Les organes lymphoïdes ont une tendance nettement et progressivement lymphoïde. Le tissu qui se forme dans un organe semble s'y développer au détriment de l'autre, et ce dernier semble peu à peu disparaître. Ces tendances s'accusent dans la suite, et vers l'âge adulte, le tissu myéloïde disparaît des organes hématopoiétiques autres que la moelle osseuse. Avec les progrès de l'âge, ce tissu myéloïde de la moelle va régresser et il est partiellement remplacé par des cellules adipeuses.

D'après Dominici, sous l'influence d'une excitation pathologique, d'un processus infectieux ou toxique qui réclame des polynucléaires, d'une perte de sang et des anémies qui appellent des hématies nouvelles, cette évolution peut reprendre et on voit réapparaître le mélange des tissus lymphoïdes et myéloïdes dans les organes hématopoiétiques. C'est la *reviviscence myéloïde de Dominici* qui est une reviviscence de la période fœtale.

Le tissu lymphoïde constituerait une réserve indifférenciée, jeune, de diverses cellules mésodermiques et notamment des éléments du tissu myéloïde. Inversement, le tissu myéloïde est une différenciation histologique et fonctionnelle du tissu lymphoïde.

Cette doctrine, aussi séduisante qu'elle soit, n'est pas admise sans réserves, surtout en ce qui concerne la cause de ces reviviscences dans les *leucémies*. Si beaucoup d'auteurs ont admis la théorie de Dominici, tous n'ont pas cru comme lui que les intoxications, les infections, l'anémie étaient des facteurs prédisposant à ces états réactionnels.

Actuellement, les états leucémiques ne sont en effet

plus guère considérés comme des *états réactionnels* des tissus lymphoïde et myéloïde, mais comme des *processus néoplasiques cancéreux* de ces tissus (professeur V. Ball). En 1912, le professeur V. Ball pense qu'il « est plus rationnel d'admettre que les éléments myéloïdes rencontrés dans le foie et la rate, au cours de la leucémie myélogène, représentent des métastases du tissu myéloïde en prolifération anormale et en quelque sorte néoplasique ». Mais en 1924, le professeur V. Ball a quelque peu modifié sa conception.

Si les leucémies sont de nature tumorale, on peut s'étonner à juste titre, que l'irruption sanguine des cellules néoplasiques soit si abondantes dans les leucémies, alors que dans les autres cancers, les cellules néoplasiques sont très rarement rencontrées dans le sang. Ce fait peut s'expliquer aisément.

Lubarsch et Schmidt donnent l'explication suivante, pour eux les cellules néoplasiques ordinaires ne peuvent vivre dans le sang, y séjourner, lui être incorporées, car elles sont rapidement détruites. Au contraire, les cellules d'origine hématopoiétiques qui sont destinées normalement à former les éléments du sang et par conséquent à y vivre, peuvent facilement s'adapter, s'acclimater au milieu sanguin.

En pathologie comparée, la nature cancéreuse des leucémies a été soutenue par notre Maître, M. le Professeur V. Ball, dans son étude intitulée « Les Leucémies » (1912).

Plus récemment, en 1924, dans un article sur les splénomégalies, il écrivait avec L. Auger: « la théorie néoplasique des leucémies explique à merveille l'état du

sang dans ces affections. La leucémie à modifications hématologiques *typiques* correspond à une phase avancée de la généralisation au sang des tumeurs des tissus hématopoiétiques. »

Pour ces auteurs, la leucémie à formule hématologique atténuée au *subleucémique* représente les premières périodes de la généralisation au sang, et la leucémie à formule hématologique *aleucémique* n'est que le premier stade du processus cancéreux et caractérise le stade local des leucémies alors que l'involution néoplasique est encore cantonnée dans les organes hématopoiétiques.

En somme, le signe hématologique capital des leucémies correspond *au cancer secondaire* du sang, le cancer primitif siégeant dans les organes hématopoiétiques où il a pour matrice soit le tissu lymphoïde (leucémie lymphatique ou lymphoïde), soit le tissu myéloïde (leucémie myéloïde).

La leucémie myéloïde peut être considérée comme une forme de cancer du tissu myéloïde de la moelle osseuse, qui se généralise au sang au bout d'un temps variable. Cette conception explique les formes leucémiques, subleucémiques et aleucémiques de la maladie, en adoptant l'explication de Lubarsch en ce qui concerne la génération sanguine.

Une autre pathogénie analogue et très soutenable, à notre avis, consisterait à considérer la leucémie myéloïde comme le résultat de reviviscences néoplasiques locales du tissu myéloïde dans les organes hématopoiétiques, dans les cas où des vestiges de ce tissu persiste chez l'adulte, alors qu'il doit disparaître complètement,

à l'état normal, si l'on prend en considération la théorie de Dominici qui est très plausible.

A l'instar de notre Maître, nous avons fait nôtre la conception pathogénique qui fait des leucémies un cancer des organes hématopoiétiques qui se généralise au sang. La leucémie myéloïde correspond à un cancer du tissu myéloïde quelque soit son siège normal ou anormal, généralisé au sang.

Observations personnelles

OBSERVATION I

Chien fox pie noir âgé de 8 ans. Diagnostic *post-mortem*:

Leucémie myéloïde avec adénopathies externes et internes, splénomégalie et hépatomégalie.

SIGNES CLINIQUES

Le sujet présente de l'amaigrissement, de l'essoufflement, de la faiblesse générale et de l'abattement. Adénopathies externes multiples. Le ventre paraît volumineux de sorte que l'on pense à l'existence d'une ascite. La ponction exploratrice pratiquée avec un trocart capillaire est négative.

Le soir de son entrée dans les hôpitaux, le chien est mort. L'autopsie a montré que l'augmentation de volume du ventre devait être rapportée à la présence d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le cadavre est maigre le sang est pâle.

Il existe des adénopathies externes régionales et multiples. Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux sont volumineux. Les plus gros atteignent le volume d'une petite châtaigne. Sur la section transversale, le tissu de ces organes apparaît gris rougeâtre ou gris jau-

nâtre brillant et sa consistance est molle. Les ganglions pré-scapulaires et inguinaux sont hypertrophiés jusqu'au volume d'une noix. Le tissu ganglionnaire est friable. Le ganglion sus-sternal présente le volume d'un œuf de pigeon.

Les ganglions sous-lombaires sont également hypertrophiés très nettement. Les caractères généraux sont analogues. La rate est atteinte de splénomégalie. L'hypertrophie est régulière. L'organe mesure 28 cm. de longueur, 6 cm. et demi de largeur au niveau du lobe antérieur ou supérieur et de 8 cm. et demi au niveau du lobe inférieur. Son poids est de 330 grammes.

Ses bords sont épais, élargis. La capsule fibreuse est tendue, lisse, et sa couleur générale est rouge foncé. La consistance de l'organe a augmenté. Sur des surfaces de section, le parenchyme splénique présente une coloration rouge sombre. Les corpuscules de Malpighi ne sont pas apparents.

Le foie est très volumineux. Son poids est de 995 grammes. Son volume est double de l'état normal. Il y a hépatomégalie. Sa coloration générale est rougeâtre avec zones rouge foncé ou grenat. Le tissu hépatique paraît plus consistant, mais en reste friable.

Le cœur est atteint d'endocardite chronique végétante, mitrale et tricuspide.

Le poumon est atteint d'œdème avec congestion passive d'origine cardiaque.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

L'examen hématologique n'a pas été fait sur le vivant étant donné que la leucémie myéloïde n'avait pas été soupçonnée. Mais nous avons pu le faire dans les vaisseaux en place dans les coupes histologiques. Nous avons pu constater ainsi, au microscope, l'existence de la *myélocythémie*.

Dans les coupes histologiques de la rate, les corpuscules de Malpighi ont disparu et nous voyons que dans la pulpe rouge, les travées conjonctives sont épaissies. Il existe un certain degré de sclérose de cette pulpe au sein de laquelle on aperçoit des territoires constitués par du tissu myéloïde.

Dans le foie, au niveau des espaces portes, on trouve des infiltrations de tissu myéloïde. Autour des veines sous-hépatiques on en rencontre également sous forme de petits îlots, de gaines périvasculaires. Le sang des capillaires radiés et de tous les vaisseaux renferme des myélocytes. Ces colonies de myélocytes forment en somme des petits *myélomes*.

Dans les préparations histologiques des ganglions lymphatiques hypertrophiés, on constate que le dessin normal a disparu. Les sinus lymphatiques corticaux ou médullaires ont été comblés par du tissu myéloïde. Les follicules lymphoïdes ne sont plus apparents, plus délimités. La structure des ganglions paraît uniforme par suite de l'envahissement total par le tissu myéloïde.

OBSERVATION II

Cas recueilli par M. DIDIER, docteur vétérinaire à Lyon.

Verrat. Etat cachectique. Adénopathies externes multiples
Mort par enterorragie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Tous les groupes ganglionnaires externes sont hypertrophiés. Il en est de même des ganglions profonds. La rate est énorme. Il y a splénomégalie leucémique (*myélogène*). L'organe atteint le poids de 5 kilogrammes et il mesure 1 m. 20 de longueur sur 20 cm. de largeur et 10 cm. d'épaisseur. Normalement la rate de porc mesure 30

cm. de long sur 6 cm. de largeur à son extrémité la plus large et son poids moyen est de 200 grammes.

La forme de la rate est légèrement modifiée. Du fait de l'hypertrophie sa section s'est arrondie au lieu d'être allongée. Sa consistance est ferme, dure, et sur la coupe, on aperçoit des tractus conjonctifs dessinant des marbrures grisâtres, apparentes, sur le fond rouge sombre.

Le sang est très pâle.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

La maladie n'est pas soupçonnée sur le vivant et constitue une trouvaille d'autopsie. L'examen du sang n'a pas été fait. Il n'a pu être fait comme dans l'observation I que dans les coupes histologiques de la rate.

Le tissu splénique est atteint de sclérose très marquée au niveau de la pulpe rouge. Les corpuscules de Malpighi ne sont plus visibles. Certains territoires de la pulpe sont peu ou pas sclérosés et infiltrés de tissu myéloïde.

Les ganglions lymphatiques doivent leur hypertrophie à leur envahissement par le tissu myéloïde qui s'est substitué plus ou moins complètement au tissu lymphoïde.

Conclusions

I. — Chez les animaux, la leucémie myéloïde est plus rare que la leucémie lymphoïde, contrairement à ce qu'on observe chez l'homme.

II. — L'affection est connue chez les herbivores, et surtout chez le chien et le porc. Elle est signalée également chez le chat.

III. — En présence d'un animal présentant les signes d'alarme des leucémies : amaigrissement, affaiblissement, essoufflement et anémie, avec ou sans adénopathies, la recherche de la splénomégalie et l'examen hématologique s'imposeront systématiquement.

IV. — La forme chronique est la plus connue en pathologie comparée. La forme aiguë, signalée, est encore peu étudiée.

V. — Le diagnostic de la leucémie myéloïde repose sur l'examen hématologique. Ce diagnostic, facile dans la forme typique, est plus délicat dans les formes para-leucémiques.

VI. — Maladie à début insidieux, la leucémie myéloïde a, comme la variété lymphoïde, une marche progressive et fatale.

VII. — Les lésions essentielles de l'affection consistent en une splénomégalie en général très importante, une hépatomégalie variable, des adénopathies inconstantes et une formule hématologique spéciale (*myélocythémie*).

VIII. — Tous les traitements institués contre cette maladie n'ont pas donné de résultats définitifs; des rechutes se produisant à des intervalles plus ou moins longs. Nous ne pensons pas qu'il soit possible d'arrêter définitivement la marche de cette maladie, ou de provoquer la régression des symptômes. Cependant chez les animaux de prix on pourra essayer le traitement par le *benzol* qui s'est montré le plus efficace en médecine humaine.

IX. — L'étiologie et la pathogénie de la leucémie myéloïde ne sont pas exactement connues. Les deux théories opposées ont été envisagées par les auteurs vétérinaires. Toutefois la théorie néoplasique défendue par le professeur V. Ball nous semble la plus séduisante et nous l'adoptons.

Vu : *Le Directeur*
de l'École Vétérinaire de Lyon,
CH. PORCHER.

Le Professeur
de l'École Vétérinaire,
D^r V. BALL.

Vu : *Le Doyen*,
JEAN LEPINE.

Le Président de la Thèse,
D^r FAVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 19 Mai 1928.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
GHEUSI.

Bibliographie

- AGASSE-LAFONT (E.). — Leucémies et syndromes paraleucémiques (Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée par Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix, tome sang, 1922, page 207).
- BALL (V.), D^r. — Les leucémies (*Journal de Médecine vétérinaire*, avril 1912).
- BALL (V.) et L. AUGER. — Classifications générales des splénomégalies. Etude spéciale des leucémies et des splénomégalies leucémiques (*Journal de Médecine vétérinaire et de Zootechnie*, novembre-décembre 1924).
- BRODIN et MOUSSU. — *Bulletin de la Société centrale de Médecine vétérinaire*, 1922, page 337.
- CADÉAC (E.). — Encyclopédie vétérinaire. Pathologie interne. Médiastin. Cœur. Vaisseaux. Sang, 1911, page 324.
- CADIOT (E.) et WEIL (E.). — Un cas de lymphadémie chez le chien (*Archives de Médecine expérimentale*, novembre 1904).
- CADIOT, LESBOUYRIES et RIES. — Traité de Médecine des animaux domestiques.
- CADIOT. — Rapport de Commission (*Recueil de Médecine vétérinaire*, 1895, page 495).
- DOMINICI. — *Archives générales de Médecine*, 1906.
- ELLERMANN. — Leucémie expérimentale (*Revue de Biologie*, 1917).

- ELLERMANN et BANG. — Leucémies expérimentales chez les poules (*Revue de Médecine vétérinaire*, 1909).
- D^r FONTAINE et HUGUIER. — Nouveau dictionnaire vétérinaire, 1922-24.
- D^r F. HUTYRA et J. MAREK. — Pathologie et thérapeutique spéciale des animaux domestiques, 1922, volume III, page 111.
- P^r Th. KITZ. — Lerhbuch der pathologisha anatomischen der haustiere. II Band, 1901, page 301.
- KURT TIEGLER. — *Revue de Biologie*, 1906.
- MOUSSU (G.). — Traité des maladies du bétail, 2^e édition, 1906.
- PIETTRE (M.). — Inspection des viandes et des aliments d'origine carnée.
- PAUTET (L.). — Précis de l'inspection des viandes, 1892, page 322.
- Siècle Médical*. — Samedi 15 octobre 1927. Formes anatomo-cliniques des leucémies.
- VILLAIN (L.) et BASCOU (V.). — Manuel de l'Inspecteur des viandes, 1890, page 264.
- WEILL (P.-E.) et CLERC (A.). — Un cas de leucémie myéloïde chez un chien (*Revue de Biologie, Comptes-rendus*, 1^{er} juillet 1905).
- WEILL et CLERC (A.). — Contributions à l'étude de la leucémie chez les animaux (*Archives de Médecine expérimentale*, juillet 1904).

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|----|
| Avant-propos | 9 |
| Introduction | 11 |
| Définition..... | 12 |
| Considérations générales sur la leucémie myéloïde chez l'homme | 13 |
| A. — Forme chronique..... | 13 |
| B. — Forme aiguë | 17 |
| Historique | 21 |
| Considérations générales sur la leucémie myéloïde chez les animaux | 29 |
| A. — Forme aiguë | 30 |
| B. — Forme chronique..... | 31 |
| Signes cliniques | 31 |
| A. — Signes généraux | 32 |
| B. — Symptômes locaux | 34 |
| C. — Signes hématologiques | 37 |
| Diagnostic de la leucémie myéloïde | 41 |
| Diagnostic différentiel..... | 43 |
| Marche et évolution | 46 |
| Anatomie pathologique générale | 46 |
| Pronostic | 51 |
| Traitement..... | 52 |
| Etiologie et Pathogénie..... | 57 |
| Observations personnelles..... | 69 |
| Conclusions | 73 |
| Bibliographie | 75 |