

Le syndrome secondaire chez l'homme

Etude anatomique de six cas de leucémie traités par greffe allogénique de moelle osseuse après irradiation totale

G. CHOMETTE, G. MATHE, M. AURIOL, C. BROCHERIOU et Y. PINAUDEAU*

Service Central d'Anatomie pathologique de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris
(Pr. Ag. G. Chomette) et Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique. Villejuif (Pr. G. Mathe)

Reçu le 18 octobre 1969

Secondary Disease in Man

Summary. The anatomical study is reported of six patients with leukemia who died between the seventh and the forty-fifth day after total body irradiation and allogenic bone marrow graft. During the secondary disease characteristic changes developed in epithelia (skin, jejunum-ileum) and particularly in lymphoid organs and bone marrow. The lymph nodes and the spleen manifested an immunological reaction (hyperbasophilic cells, lymphocytonecrosis) the effects of which caused arteriolar injury and ischemic lesions. In the bone marrow, micro-infarcts frequently developed from the "conflict" between lymphoid and endothelial cells and seemed to be the cause of a relative slow hematopoietic restoration. Moreover, in the most serious form of the syndrome we observed visceral injury (lungs, heart, nervous system) as attested by the symptoms, signs and the lethal effects.

Résumé. L'étude anatomique de 6 sujets leucémiques, décédés entre le 7ème et le 45ème jours du syndrome secondaire consécutif à une greffe allogénique de moelle osseuse après irradiation totale, a permis de constater, outre des lésions caractéristiques des épithéliums (peau, intestin) des modifications particulières dans les aires lymphoïdes et la moelle osseuse. Les ganglions et la rate étaient, en effet, le siège d'un conflit immunologique (cellules hyperbasophiles et lymphonécrose) dont les conséquences aboutissaient, dans la rate, à des altérations artériolaires et à des foyers ischémiques. Dans la moelle osseuse la fréquence des micro-infarctus sous l'influence, là encore, d'un «conflit» entre éléments lymphoïdes et cellules endothéliales paraissait responsable d'une relative lenteur dans la restauration hémopoïétique. Par ailleurs, les formes les plus sévères du syndrome s'accompagnaient de certaines déterminations viscérales (poumons, cœur, système nerveux) dont les conséquences sémiologiques et l'influence sur l'évolution léthale paraissent peu contestables.

L'étude anatomique de six cas de leucémie traités par greffe de moelle osseuse nous a permis, lors de l'analyse des lésions du syndrome secondaire survenu chez ces malades, de noter quelques particularités dont la signification n'est pas dénuée intérêt.

Rappelons que le syndrome secondaire, ou réaction du greffon contre l'hôte, est engendré, en expérimentation comme en pathologie humaine, par l'administration de cellules immunologiquement compétentes (lymphocytes, cellules spléniques ou thymiques), allogéniques par rapport à un receveur, lui-même tolérant vis-à-vis des cellules qui lui sont greffées. Cette tolérance immunologique de l'hôte vis-à-vis des cellules transplantées peut être obtenue de diverses manières:

utilisation d'un receveur n'ayant pas acquis de compétence immunologique (embryon de poulet, foetus, nouveau-né)

* Photographies: Mr. Wolfelsperger.

suppression des défenses immunologiques d'un receveur adulte par divers procédés, chimiothérapie, thymectomie, irradiation totale à doses léthales.

L'irradiation totale, suivie de greffe de moelle osseuse est couramment effectuée depuis quelques années à titre expérimental chez le rongeur (Vos et coll., 1959; Mathe et Amiel, 1960; Porter, 1960), chez le chien (Thomas et coll., 1969; Storb et coll., 1968, 1969) et chez les primates (de Vries et coll., 1961; van Bekkum et coll., 1969; Woodruff et coll., 1969).

Chez l'homme cette méthode a été utilisée par l'un de nous (Mathe et coll., 1965, 1967, 1968, 1969) dans le traitement des sujets leucémiques et six de ces observations font l'objet de ce travail.

Recrutement et matériel d'étude

Ces six cas nécropsiques (Tableau I) concernent des leucémies lymphoblastiques traitées au dernier stade de leur évolution par une greffe de moelle osseuse. Cinq reçurent préalablement une irradiation à doses léthales (700 rads 2 jours avant la greffe), un autre fut traité par doses massives d'Endoxan.

Malgré la pluralité des donneurs utilisés et leur fréquente parenté avec le receveur, la greffe de moelle osseuse était toujours, à quelque degré, allogénique comme en attestait la recherche des antigènes leucocytaires et les tests biologiques d'histo-compatibilité *in vivo* et *in vitro*.

Le syndrome secondaire présentait la plupart de ses caractéristiques habituelles. S'installant entre le 7ème et le 17ème jours, il se caractérisait par une ascension thermique importante et des troubles digestifs très accusés (anorexie et surtout diarrhée). L'éruption était souvent retardée par rapport à ces manifestations, se localisant presque toujours à la région facio-tronculaire, infiltrative d'abord puis rapidement desquamative. Aucune manifestation hépatique ne fut notée dans ces 6 cas mais d'autres symptômes, notamment nerveux et cardio-respiratoires (dyspnée, tachycardie, troubles neurologiques divers) étaient consignés dans trois observations. Signalons que dans ces cas la régénération sanguine, appréciée d'abord par la recherche des réticulocytes sanguins et des leucocytes, était dans l'ensemble lente et que le taux des immunoglobulines, après une phase de restauration du type du donneur subissait presque toujours un effondrement caractérisé.

Malgré les traitements effectués (corticoïdes, immuno-dépresseurs chimiques, sérum anti-lymphocytaire) la mort survint dans un délai de 7 à 45 jours. Les malades moururent dans des conditions variées:

l'un de syndrome hémorragique avec persistance des lymphoblastes dans la moelle alors même que le syndrome secondaire était déjà apparu;

deux autres d'infections mycotiques et bactériennes;

trois autres, enfin, de façon assez mystérieuse après des manifestations neurologiques et cardio-respiratoires.

Étude anatomo-pathologique

En dehors de l'existence éventuelle d'une éruption cutanée les *constatations macroscopiques* effectuées lors de la nécropsie de ces sujets furent, dans l'ensemble, *peu caractéristiques*. La rate, dans la plupart des cas, était de taille normale; elle comportait toutefois très souvent à la coupe de multiples foyers de nécrose brunâtre. Par ailleurs, les ganglions toujours très difficiles à identifier macroscopiquement, ne purent être explorés par l'histologie qu'après prélèvement systématique.

Nos constatations, fondées essentiellement sur les données histologiques n'ont pas été sans rencontrer de grandes *difficultés*. Les unes étaient inhérentes à la présence de la leucémie, entravant du fait de la persistance de lymphoblastes

Tableau 1. Principaux caractères cliniques et biologiques

Observations age sexe	Survie	Nombre de cellules greffées	Evolution hématologique	Apparition clinique Sd. 2°	Caractères Sd. 2°	Signes cliniques	Cause de mort
Obs. 1 ♂, 3 ans	7 jours	$4,2 \times 10^{10}$	aplasie	6e jour	aigu	digestif	septicémie staphylo.
Obs. 2 ♂, 32 ans	11 jours	11×10^9	persistence cellules leucéniques	7e jour	subaigu	digestif cutané	leucose syndrome hémorragique
Obs. 3 ♂, 28 ans	14 jours	$1,2 \times 10^{10}$	aplasie persistante	7e jour	aigu	digestif cutané respiratoire neurologique	Sd. 2° ? hémorragie digestive
Obs. 4 ♀, 16 ans	18 jours	$6,98 \times 10^{10}$	restauration débutante	4e jour	aigu	digestif cutané cardio-respiratoire neurologique	Sd. 2° ?
Obs. 5 ♂, 9 ans	21 jours	3×10^9	restauration débutante	5e jour	aigu	digestif cutané neurologique ++	Sd. 2° ?
Obs. 6 ♀, 7 ans	45 jours	$4,75 \times 10^{10}$	restauration 15ème jour	15e jour	aigu régressif	digestif cutané	mycose septicémique (candidas albicans)

tumoraux l'interprétation des altérations dans les aires ganglionnaires et spléniques. D'autres proviennent des *effets de l'irradiation totale* dont les stigmates, en eux-mêmes très proches de ceux du syndrome secondaire (atrophie des épithéliums et déplétion lymphoïde) ne s'en distinguent que par une rétrocession beaucoup plus rapide. D'autres encore résultaient de *lésions inflammatoires* engendrées par le matériel injecté (pneumopathie interstitielle consécutive aux embolies de moelle osseuse) ou par des *septicémies* intercurrentes bactériennes ou mycotiques. Signalons enfin la rapidité de *l'autolyse cadavérique*.

Avant d'aborder l'analyse de ces diverses altérations précisons que le type des cellules lymphoïdes allogéniques que nous rencontrions dans les viscères appartenait aux catégories suivantes :

petit lymphocyte caractéristique par ses petites dimensions, son noyau dense et très chromophile, la faible abondance de son cytoplasme;

cellules hyperbasophiles et pyroninophiles beaucoup plus volumineuses ($15-20 \mu$ en moyenne) pourvues d'un noyau à la fois chromophile et nucléolé, d'un cytoplasme abondant et basophile;

cellules d'aspect histiocytaire également hyperbasophiles mais présentant des contours cytoplasmiques plus irréguliers. Ces éléments survenaient plus volontiers dans les mésenchymes et le long des basales épithéliales ou vasculaires.

Toutes ces cellules, nous le verrons lors du conflit immunologique qui les oppose aux cellules de l'hôte, subissent habituellement des altérations dégénératives irréversibles dont le type le plus achevé, la lymphocytonecrose, convertit leur noyau en masses muriformes et granulaires.

Nous envisagerons successivement l'étude analytique du syndrome secondaire dans les viscères et tissus (moelle osseuse, organes lymphoïdes, épithéliums et parenchymes), nous efforçant de plus, chemin faisant, de dégager les phases successives du syndrome dans les divers sites considérés. (L'ensemble de ces constatations pour les diverses observations est consigné dans le Tableau 2.)

Hormis la possibilité d'une greffe dissociée (greffe lymphoïde avec syndrome secondaire sans greffe médullaire — observation 2) l'implantation des cellules hématopoïétiques dans la *moelle* de l'hôte est visible à partir du 7ème jour. L'ampleur en est sensiblement la même dans toutes les pièces squelettiques.

Elle survient généralement dans une moelle très altérée où ne subsistent, hormis des cellules adipeuses nécrosées ou, parfois, des vestiges momifiés des cellules leucémiques, que quelques cellules endothéliales vasculaires. La «greffe» s'individualise tout d'abord par de petits foyers d'hématoblastes indifférenciés, à noyau vésiculeux et nucléolé, se développant dans l'épaisseur de *micro-infarctus* ostéomédullaires (Fig. 1) dont la nature et la signification on retenu notre attention. Fait particulier, ces foyers apoplectiques sont environnés de cellules histiocytaires de grande taille (25μ en moyenne) à noyau vésiculeux ou pycnotique contenant dans un cytoplasme acidophile de fréquentes inclusions (globules rouges, lymphocytes, etc.). L'analyse attentive de ces éléments nous a permis de voir qu'ils représentaient, en fait, des cellules endothéliales dont la turgescence considérable obstruait les lumières capillaires et que beaucoup d'entr'eux comportaient, à leur voisinage immédiat, des cellules hyperbasophiles et des lymphocytes en voie de nécrose. En somme, dès cette phase initiale, il est possible

Tableau 2. Localisations anatomiques et degré d'intensité lésionnelle

Obs. âge sexe	Survie	Moelle restaurée	Ganglions	Rate	Peau	Muqueuse malpighienne	Intestin	Foie	Poumon	Cœur	Autres organes
Obs. 1 ♂, 3 ans	7 jours	35 % infarctus +	St. 1—2	St. 2 exsudats PAS +	+	+	+	±	0	+	pancréas prostate
Obs. 2 ♂, 32 ans	11 jours	leucose	leucose	leucose	++	++	++	±	+	±	0
Obs. 3 ♂, 28 ans	14 jours	15 % infarctus +	St. 1	St. 1—2	++	++	++	++	0	0	0
Obs. 4 ♀, 16 ans	18 jours	25 % infarctus ++	St. 3	St. 3	+++ dysk.	+++ dysk.	+++ dysk.	0	+	±	cerveau estomac
Obs. 5 ♂, 9 ans	21 jours	45 %	St. 2—3	St. 2—3	++	++	++	±	++	+	0
Obs. 6 ♀, 7 ans	45 jours	70 % infarctus +	St. 2	St. 3 exsudats PAS +	+++ dysk.	++	++	+	+	±	pancréas méninges endomètre

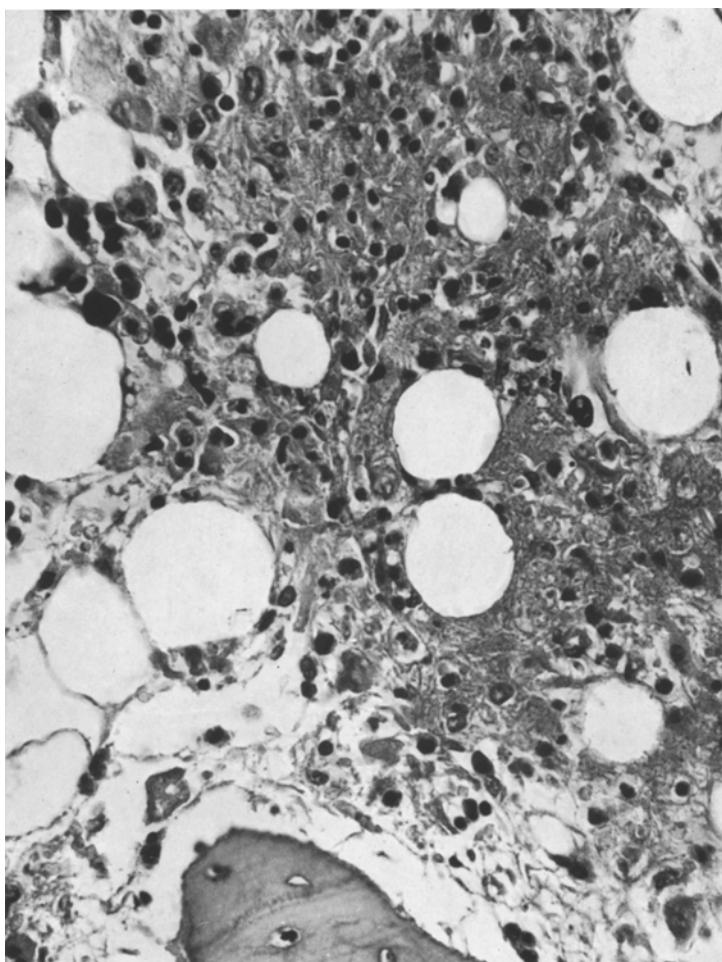


Fig. 1. Moelle osseuse (obs. 2202): infarctus hébergeant des cellules hémopoïétiques. Quelques macrophages et lymphocytes en périphérie. H.E. G $\times 450$

d'identifier dans la moelle osseuse les éléments d'un conflit immunologique entre les cellules des endothéliums vasculaires et les éléments lymphoïdes provenant du greffon.

A partir du 15ème jour s'observe dans la trame médullaire une extension importante de l'hématopoïèse. Cette restauration gagne d'abord les sinus intercytaires puis se répand sous forme de nappes cellulaires diffuses au pourtour des adipocytes. Simultanément la différenciation et la maturation des éléments hématopoïétiques s'accusent avec prédominance initiale de normoblastes, apparition secondaire des éléments de la série granuleuse et, plus tard, à la 3ème semaine, de mégacaryocytes. A cette phase tardive persistaient, au sein de la moelle osseuse, quelques microinfarctus médullaires dont les effets n'étaient sans doute pas sans conséquences sur la restauration des cellules sanguines.

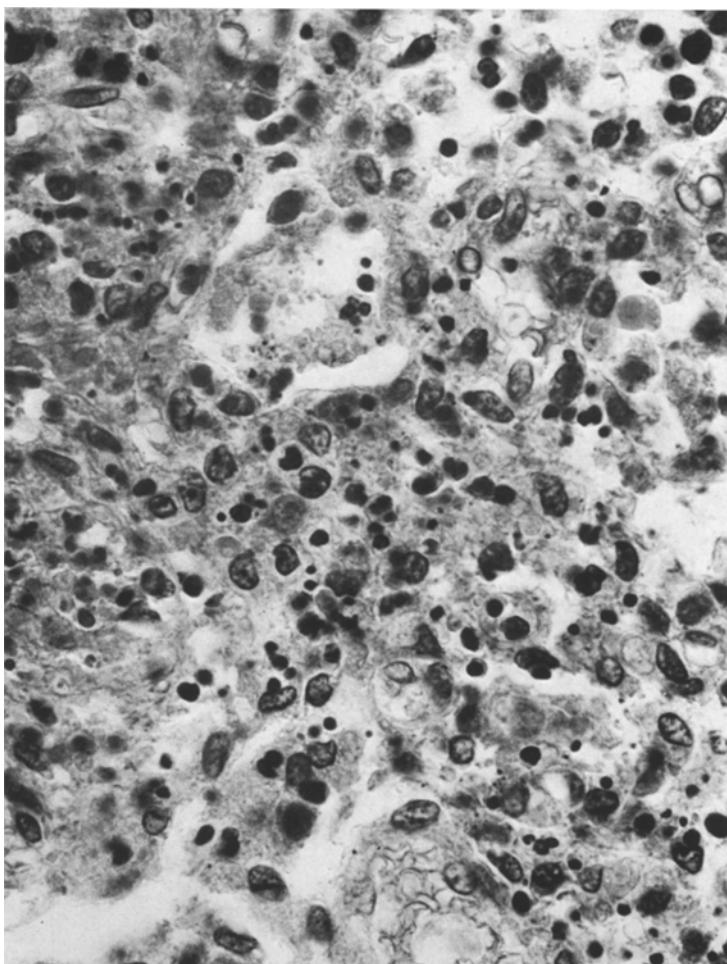


Fig. 2. Ganglion (obs. 2614). Stade 3 et lymphocytonecrose. Débris nucléaires parsemant un ganglion atrophique réduit à sa trame réticulaire. H.E. G × 890

Au niveau des organes lymphoïdes des modifications de nature assez comparable étaient constatées dans les ganglions, le thymus et la rate.

Dans les *ganglions* les lésions du syndrome secondaire apparaissaient assez polymorphes et d'intensité fort différente d'un cas à l'autre.

Ces lésions obéissent schématiquement dans le temps à diverses étapes. Initialement s'observe une colonisation lymphoïde faite en majorité de petits lymphocytes empruntant la trame intersinusienne et comportant un grand nombre de cellules *pyroninophiles* et de plasmocytes; on peut voir, dès cette phase, des phénomènes de *lymphocytonecrose* (Fig. 2) qui peuplent de fines granulations les formations lymphatiques. Peu à peu la nécrobiose devient prédominante et les ganglions retrouvent alors un aspect proche de celui consécutif aux irradiations (hormis la persistance dans les macrophages des vestiges granulaires de la lymphonécrose).

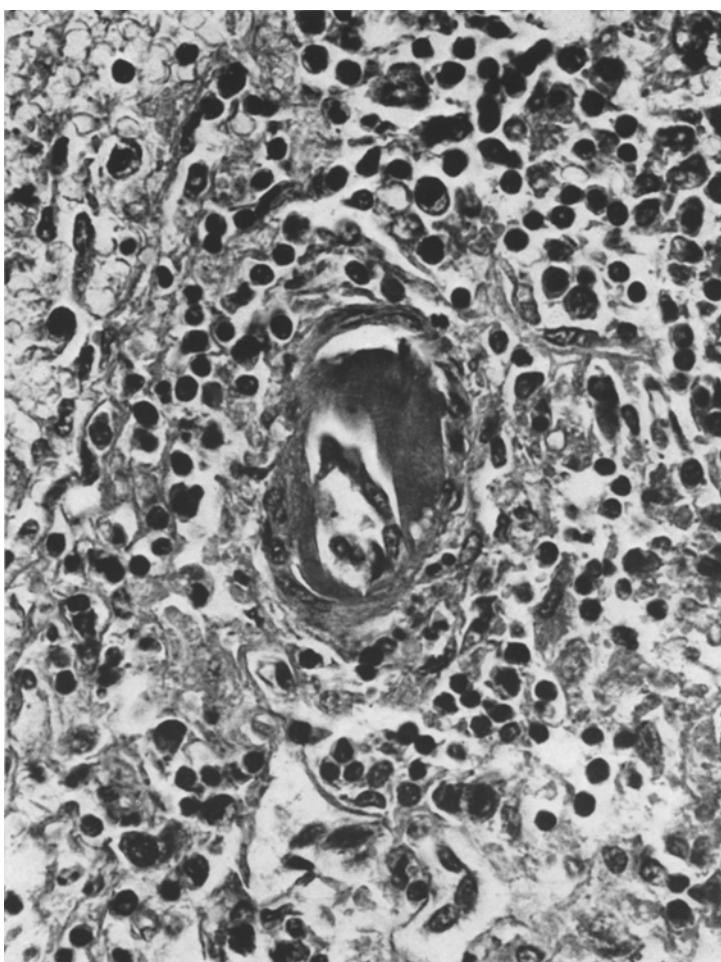


Fig. 3. Rate (obs. 2202). Pullulation lymphoïde et cellules hyperbasophiles autour d'une artériole corpusculaire (stade II). Dépôt P.A.S. + sous endothérial. P.A.S. G $\times 675$

En réalité, une telle description apparaît par trop schématique. Il n'était pas rare, en effet, d'observer chez nos sujets des ganglions atteints de lésions purement radiothérapeutiques, sans trace de recolonisation lymphoïde. D'autre part, les modifications morphologiques n'obéissent pas chez un même individu à une évolution absolument synchrone et, dans les territoires ganglionnaires différents, peuvent coexister des aspects de repullulation lymphoïde, d'hyperplasie, voire des images de lymphocytonecrose cellulaire avancée.

Au niveau du *thymus*, dans le seul cas qui a pu être étudié, l'organe en contraste avec les ganglions lymphatiques, était aplasique sans recolonisation lymphoïde. Ceci paraît indiquer outre l'extrême sensibilité de cet organe aux radiations son impuissance à participer à la greffe des cellules leucémiques allo-géniques et aux manifestations tissulaires qui en résultent.

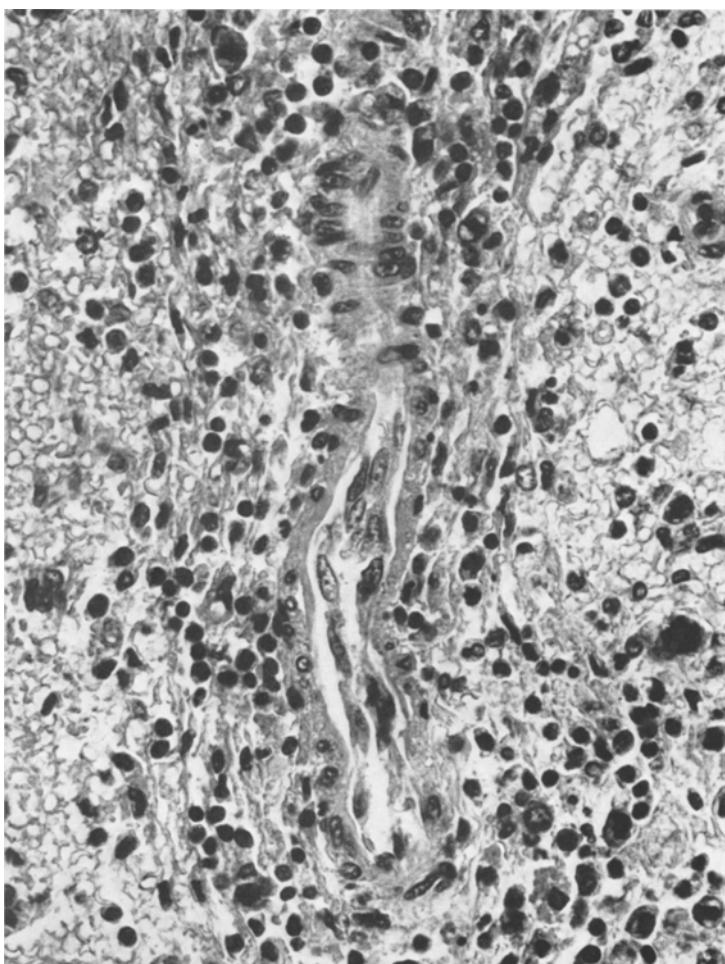


Fig. 4. Rate (obs. 2202). Invasion murale d'une artère corpusculaire par les cellules mono-nucléées. H.E. G $\times 525$

Dans la *rate*, les lésions comportaient diverses particularités. Là encore elles évoluaient, semble-t-il, en plusieurs étapes.

Au stade initial, dans un parenchyme dépeuplé de corpuscules lymphoïdes par la radiothérapie, apparaît dans les vestiges des corpuscules lymphoïdes, une pullulation de petits lymphocytes. Déjà s'observent quelques cellules hyperbasophiles et quelques plasmocytes. De curieux *exsudats protéiques* fortement *P.A.S. +*, différents des nécroses fibrinoïdes provoquées par la radiothérapie, sont décelés sous l'endothélium des artérioles (Fig. 3) et dans la trame même des follicules aplasiques.

Lors de l'étape ultérieure les modifications précédentes s'accusent considérablement. Les corpuscules lymphoïdes hébergent alors un grand nombre de *cellules pyroninophiles* mêlées à de nombreux plasmocytes. Ces éléments prolifèrent quelque peu dans la pulpe rouge voisine et se propagent surtout dans la

paroi des artéries corpusculaires (Fig. 4). Ils colonisent les médias artériolaires et s'infiltrent parfois jusqu'à l'endothélium y provoquant de multiples thromboses cruoriques. Ainsi s'explique la fréquence des foyers nécrotiques de type ischémique rencontrés dans la plupart de nos cas. Par ailleurs, dès cette période, survient une lymphocytonecrose caractérisée, frappant peu à peu les cellules basophiles et créant de petites plages nécrotiques parsemées de débris nucléaires.

Dans une dernière phase les phénomènes hyperplasiques très estompés laissent place à de vastes zones nécrotiques résiduelles et à quelques ébauches de sclérose fibroblastique. A cette période persistent encore les témoins du conflit allogénique dans les régions les plus proximales de l'organe, le long des lames porte-vaisseaux de gros calibre (pullulation de cellules hyperbasophiles, lymphocytonecrose).

En somme, au niveau des organes lymphoïdes les aspects morphologiques du syndrome secondaire consistent après une phase de repopulation lymphoïde passagère en une intense réaction proliférative des cellules basophiles et, plus accessoirement, des plasmocytes. Cette réaction, à l'origine assez diffuse, tend peu à peu à se réduire et à laisser place progressivement, après lymphocytonecrose, à une aplasie histologique.

Au niveau des épithéliums les modifications engendrées par le syndrome secondaire proviennent non des réactions immunologiques complexes comme au sein des habitats lymphatiques, mais d'un conflit «allogénique» plus ou moins actif entre les lymphocytes greffés et les revêtements épithéliaux de l'hôte. Ces lésions, d'une ampleur très variable, affectent essentiellement les revêtements malpighiens et le tube digestif.

Au niveau de la peau, les lésions ont, là encore, un aspect variable au fur et à mesure de l'évolution clinique (Fig. 5).

Dans les stades initiaux, il s'agit de quelques lymphocytes, de cellules hyperbasophiles essaimées dans le derme superficiel. Elles atteignent parfois la basale et les images de migration dans l'épiderme sont encore exceptionnelles.

A un degré plus important, correspondant au substratum des erythrodermies caractérisées, les images consistent en une pullulation dans le derme de cellules variées (lymphocytes, cellules histiocytaires) et, surtout, en la pénétration dans l'épiderme d'éléments lymphoïdes. Dès lors, se forment des vacuoles cytolytiques généralement sus-basales. Contenant dans leur lumière des cellules malpighiennes nécrosées, elles comportent souvent à leur contact quelques lymphocytes, eux-mêmes en voie de nécrose. Dès cette phase l'assise basale de l'épiderme entre en régénération active comme en témoigne sa basophilie accusée.

Dans les formes chroniques enfin, apparaissent de franches modifications du revêtement épithelial: l'atrophie épidermique est caractérisée malgré même l'intensité de la régénération et de l'hyperacanthose relative qui en résulte. Des anomalies de maturation font apparaître dans ces téguments des foyers d'hyperkératose ou de dyskératose monocellulaire. A cette date persistent encore quelques infiltrats cellulaires tant dermiques qu'intra-épithéliaux.

Notons que les phanères subissent les mêmes modifications que les téguments. Les glandes sébacées sont envahies par les cellules hyperbasophiles et les gaines pilaires subissent une involution progressive.

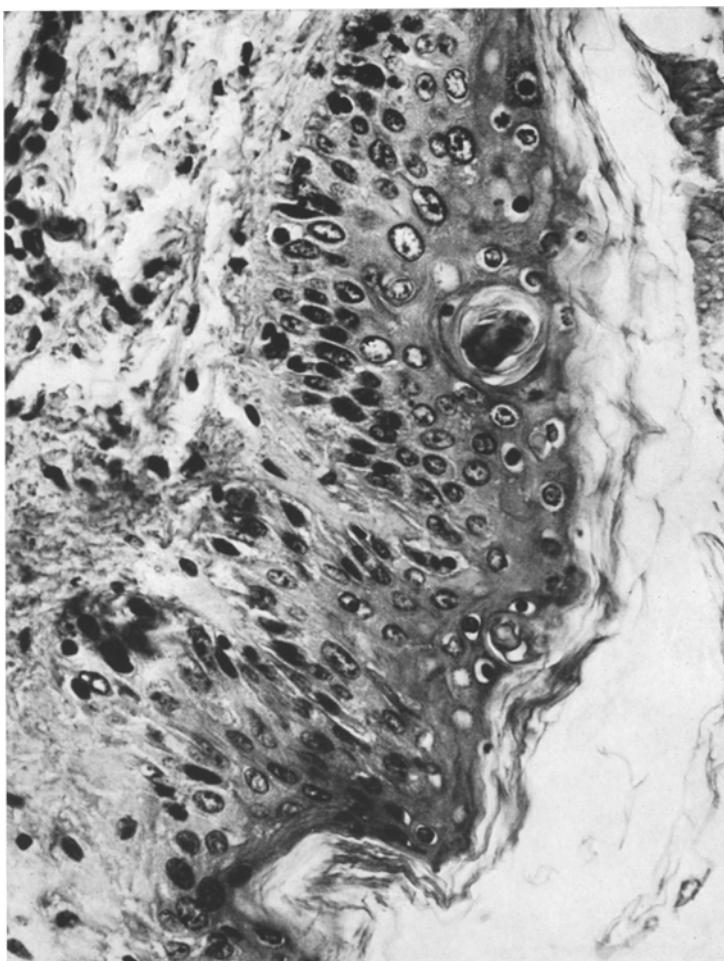


Fig. 5. Peau (obs. 2164). Nécrose épithéliale mais surtout régénération importante et parakeratose (stade 3). Éléments lymphoïdes dans le derme papillaire. H.E. G $\times 480$

Au niveau des *muqueuses malpighiennes* les lésions sont dans l'ensemble analogues à celles du tégument. Elles sont toutefois fort variables dans leur intensité d'un secteur à l'autre. La langue, notamment, était moins lésée que les muqueuses génitales ou urinaires. Il s'agit, là encore, de pullulation lymphoïde sous et intra-épithéliale associée à des altérations cytologiques et à des anomalies de régénération (dyskaryose, dyskératose) du revêtement épithélial muqueux.

Mieux peut être que les lésions cutanées, les lésions *digestives* apparaissent *parmi les plus constantes du syndrome secondaire*. Presque toujours intenses, même dans les cas cliniquement les plus frustes, elles surviennent progressivement et croissent rapidement en intensité. La muqueuse du *colon* et de *l'intestin grêle* est atteinte de façon majeure. Par contre l'estomac (sauf dans une observation où les lésions étaient d'ailleurs fort discrètes) était toujours indemne.

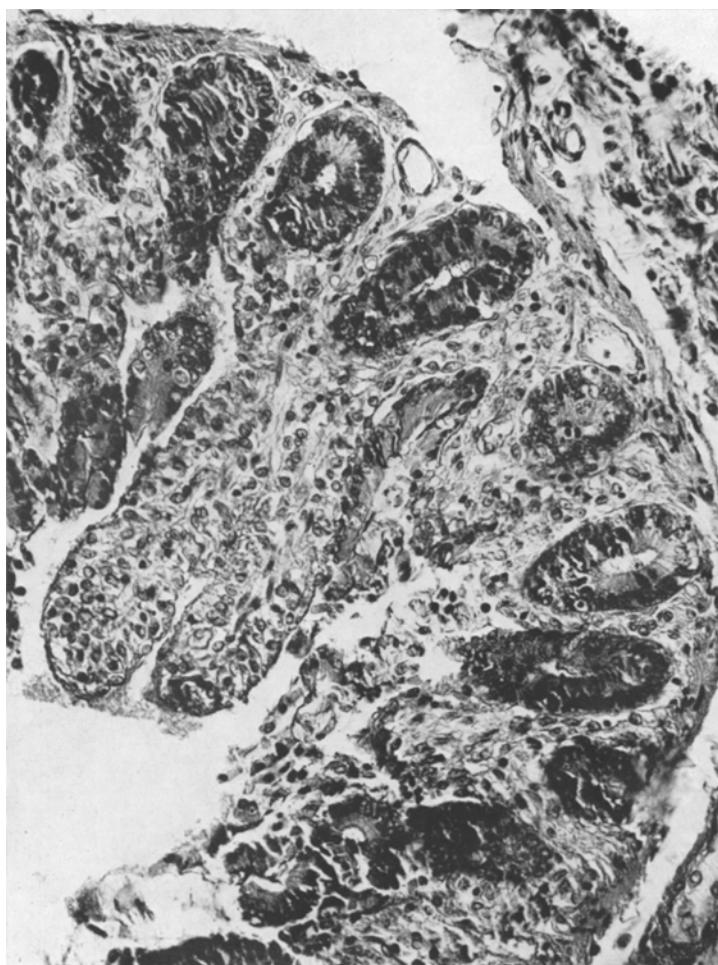


Fig. 6. Intestin grêle (obs. 2202). Infiltration lymphoïde, destruction des cryptes et atrophie segmentaire (stade II). P.A.S. G $\times 300$

Dans l'ensemble il est possible d'attribuer aux altérations constatées la chronologie suivante:

Initialement quelques *lymphocytes migrent* des espaces conjonctifs dans l'épithélium des glandes. Quelques cellules épithéliales présentent alors des *signes de souffrance* (vacuolisation, turgescence nucléaire) et subissent peu à peu une nécrose granulaire.

A un degré de plus, les lésions, atteignant plus volontiers les cryptes glandulaires profondes, apparaissent sectorielles (Fig. 6).

Dans les formes majeures la muqueuse devient d'une extrême minceur et les *villosités intestinales* apparaissent *atrophiquées* et rétractées. Elles sont toujours peuplées d'éléments lymphoïdes. Les glandes sont alors remplacées par des cavités sans revêtement épithéial tandis que la sous-muqueuse en voie de sclérose est peuplée de mastocytes.

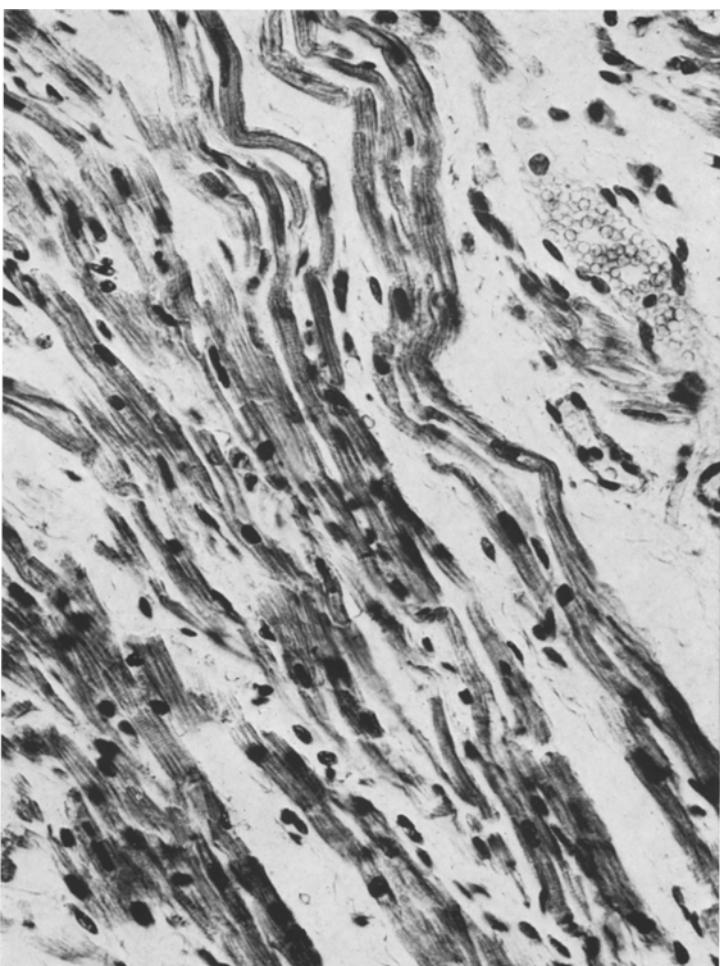


Fig. 7. Cœur (obs. 2614). Infiltration lymphoïde interstitielle. H.E. G $\times 450$

Dans les divers *parenchymes* les lésions sont dans l'ensemble moins intenses que celles vues jusqu'ici.

Au niveau du *foie* elles s'avéraient dans nos cas relativement discrètes. La nécrose cellulaire parenchymateuse n'était observée que dans un cas. Par contre, il était fréquent de voir autour des canaux hépatiques une pullulation lymphoïde. Il s'agissait de cellules «histiocytaires» disposées concentriquement autour des canaux biliaires. Plus rarement quelques lymphocytes franchissaient la basale de ces vaisseaux pour s'adosser aux cellules épithéliales.

Dans le *pancréas* s'observent quelques plages de pullulation lymphohistioytaire engainant les canaux de petit calibre. Jamais nous n'avons pu voir d'altérations pancréatiques majeures parenchymateuses ou insulaires.

En dehors de ces deux localisations nous pouvions observer trois autres types de lésions viscérales dont la signification pour la compréhension des signes cliniques du syndrome secondaire n'est pas dépourvue d'intérêt.

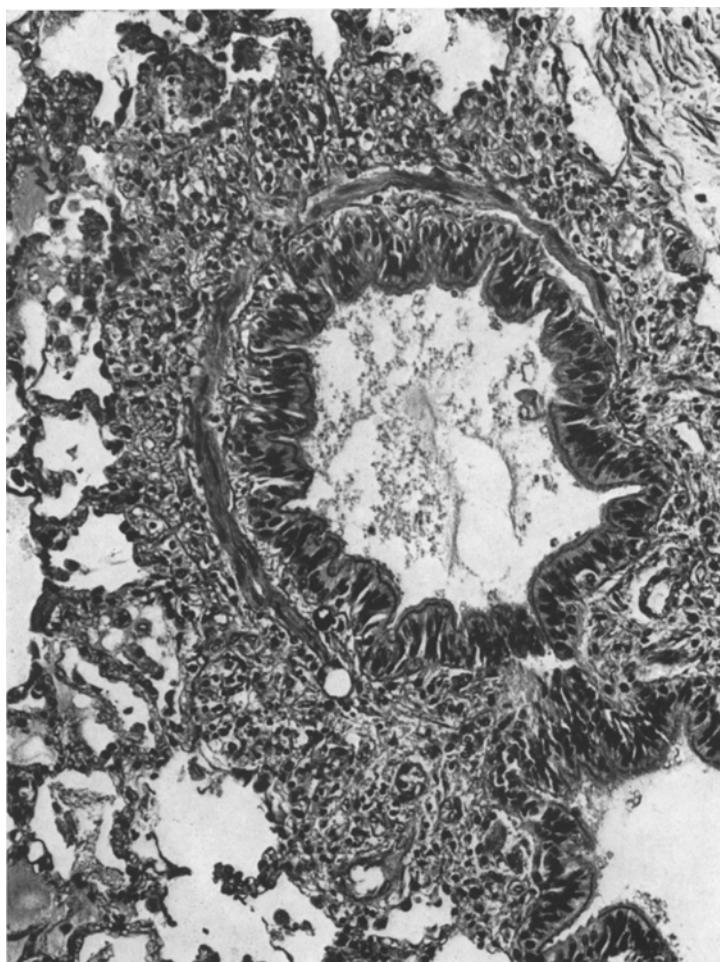


Fig. 8. Bronche (obs. 2202). Infiltration lymphoïde de la paroi et pénétration dans l'épithélium.
H.E. G × 225

Dans deux cas, dont l'un avait présenté cliniquement une tachycardie importante, le *myocarde* était infiltré de cellules lymphoïdes disséminées (Fig. 7).

Dans un cas, où d'importants troubles neurologiques étaient survenus durant la vie nous mettions en évidence dans le *tronc cérébral* au contact de l'aqueduc de Sylvius, quelques cellules hyperbasophiles engainant des petits vaisseaux.

Dans le poumon enfin, où les cellules étaient plus volontiers du type histiocytaire, le syndrome secondaire se caractérisait par trois localisations électives: périveineuse, péribronchique et interstitielle (Fig. 8). L'un de ces sujets avait présenté durant la vie d'importantes manifestations respiratoires dyspnéiques.

Mentionnons, à titre très exceptionnel, l'atteinte de l'*endomètre* et de la *prostate*. A l'inverse, le rein était constamment indemne. Notons, dans cet organe, la présence de foyers de néphrose tubulaire analogues à ceux décrits par de Vries et coll. (1961), chez le singe. Sans pouvoir préciser la signification exacte de

ceux-ci (néphrose d'origine anoxique ? ou conséquence de l'irradiation totale ?) nous pensons qu'il s'agit là de lésions distinctes de celles du syndrome secondaire.

Conclusions

Les lésions que nous pouvions observer sont, en somme, superposables à celles constatées dans les analyses précédentes du syndrome secondaire tant chez l'animal que chez l'homme. De même sont-elles fort proches de celles de la runt-disease (Githens et coll., 1969 ; Naeye, 1969) dont elles partagent, d'ailleurs, la signification.

Cependant, grâce à l'analyse de nos documents, il nous semble nécessaire d'insister sur quelques particularités.

1. Même suivie de succès la greffe de moelle allogénique n'aboutissait dans la plupart de nos cas qu'à une restauration lente des cellules hémopoïétiques. Celle-ci nous a paru entravée par de petits infarctus médullaires dont nous pouvions trouver l'origine dans le conflit allogénique opposant cellules lymphoïdes et éléments endothéliaux des veines et sinus intercytaires de la moelle.

2. La notion, au cours du syndrome secondaire, de deux périodes successives d'hyperplasie et d'aplasie dans les ganglions et la rate, si elle répond, dans l'ensemble, aux faits anatomiques comme aux constatations cliniques et biologiques, mérite néanmoins d'être nuancée. Sans doute existe-t-il pour un ganglion lymphatique déterminé des phases successives de repopulation lymphoïde, d'hyperplasie des cellules hyperbasophiles puis de lymphocytonecrose. Mais, cette séquence lésionnelle, loin d'être synchrone chez un même sujet, se rencontraît à des stades différents dans les diverses aires lymphoïdes de celui-ci. L'hyperplasie des éléments «blastoides» et la lymphocytonecrose persistaient notamment, de façon prolongée, dans la rate donnant naissance, par envahissement progressif des parois artériolaires, aux multiples foyers ischémiques que nous rencontrions fréquemment dans cet organe.

3. Les différentes localisations épithéliales et viscérales du syndrome comportent, par ailleurs, pour chacune d'elles, une signification particulière :

l'atteinte cutanée apparaît souvent plus discrète que ne le laissaient prévoir les signes cliniques;

les lésions des muqueuses sont, dans l'ensemble, d'une intensité moindre que les altérations du tégument;

l'atteinte intestinale nous a paru précoce (7ème jour) et toujours très sévère dans les formes tardives comme dans les formes frustes de la maladie;

par contre, les localisations hépatiques, considérées dans les publications antérieures comme fréquentes et souvent intenses, demeuraient dans nos cas très discrètes;

Quant aux différentes autres localisations viscérales rencontrées dans les formes les plus sévères de la maladie elles semblent capables, notamment par des déterminations cardio-pulmonaires et encéphaliques, de rendre compte de certains symptômes apparus durant la vie de ces malades.

4. La mortalité, dans nos cas comme dans les observations antérieurement rapportées, était souvent le fait d'infections caractérisées, notamment septico-épidémiques bactérienne ou mycotique. Mais l'absence de cause patente de mortalité dans une proportion importante de nos observations (3 observations) conduit à

incriminer, en pareil cas, le syndrome secondaire lui-même. Celui-ci pourrait entraîner la mort par son extrême diffusion et le caractère de gravité de certaines localisations, notamment cardiaques et cérébrales.

Outre ces quelques commentaires anatomo-cliniques et sans entreprendre la discussion des multiples problèmes suggérés par la morphologie du syndrome secondaire nous nous bornerons, pour terminer, à quelques remarques d'ordre physiopathologique.

Il était remarquable, tout d'abord, d'observer chez nos sujets d'assez nombreux plasmocytes dans les ganglions et dans la rate. Dans un travail récent, lors des syndromes secondaires chez la souris Hulse et Micklem (1969), constatent en corrélation avec une réaction plasmocytaire identique, des dépôts amyloïdes spléniques et des altérations musculaires à type de polymyosite. Néanmoins, dans nos cas comme dans ceux antérieurement étudiés par Berger et Delarue (1964) la recherche de conséquences des réactions auto-immunitaires éventuelles, suggérée par une telle constatation s'est avérée négative.

D'autre part, la prédominance des lésions dans les tissus épithéliaux et le grand nombre d'éléments lymphoïdes dans ce «site» posent divers problèmes que l'histomorphologie s'avère, à elle seule, impuissante à résoudre. Woodruff et coll. (1969) suggèrent un accroissement quantitatif du mécanisme de migration normale des lymphocytes dont Andrew (1965) a bien montré le tropisme pour l'intestin grêle. Mais quels sont les modes d'agression de ces lymphocytes vis-à-vis des cellules de l'hôte? En stricte morphologie la question demeure sans réponse. Tout au plus peut-on dire que les lymphocytes influent manifestement sur les cellules les plus jeunes entravent la régénération tissulaire et potentialisent, en quelque sorte, les effets des radiations.

Bibliographie

- Andrew, W.: Lymphocyte transformation in epithelium. *J. nat. Cancer Inst.* **35**, 113—120 (1965).
- Bekkum, D. W. van, Balner, H., Dicke, K. A., Putten, L. M. van: Experimental aspects of bone marrow transplantation in primates. *Transplant. Proc.* **1**, 17—24 (1969).
- Berger, J., Delarue, J.: La greffe des cellules hématopoïétiques allogéniques. Colloques Internat. du C. N. R. S. Paris, 7.—9. septembre 1964.
- Githens, J. H., Hathaway, W. E., Cox, S. M., Suvatte, V., Metzgar, A.: Serial study of the bone marrow. Changes in Runt-disease. *Transplantation* **6**, 619—623 (1969).
- Hulse, E. V., Micklem, H. S.: Degeneration of cardiac and skeletal muscle in radiation chimeras. *Amer. J. Path.* **55**, 367—378 (1969).
- Mathe, G.: Bone marrow transplantation. In: F. T. Rapoport et J. Dausset, *Human transplantation*. New York et Londres: Grune & Stratton 1968.
- Amiel, J. L.: Aspect histologique des lésions induites dans les organes hémopoïétiques par l'injection à des hybrides F1 irradiés de cellules ganglionnaires d'une des lignées parentales. *Rev. franç. Étud. clin. biol.* **5**, 20—30 (1960).
- Schwarzenberg, L., Schneider, M., Cattan, A., Schlumberger, J. R., Nouza, K., Hrask, Y.: Bone marrow transplantation in man. *Transplant. Proc.* **1**, No 1, 16—24 (1969).
- Schwarzenberg, L., Amiel, J. L., Schneider, M., Cattan, A.: Immunogenetic and Immunological problems of allogenic haemopoietic radiochimeras in man. *Scand. J. Haemat.* **4**, 193 (1967).
- Vries, M. J. de, Amiel, J. L., Cattan, A., Schneider, M., Binet, J. L., Tubiana, M., Lalanne, C., Schwarzmann, V., Nordmann, R.: Les divers aspects du syndrome secondaire compliquant les transfusions allogéniques de moelle osseuse ou de leucocytes chez des sujets atteints d'hémopathies malignes. *Europ. J. Cancer* **1**, 75—113 (1965).

- Naeje, R. L.: Three forms of Runt disease. A quantitative, morphologic study. *Arch. Path.* **67**, 3, 326—332 (1969).
- Porter, K. A.: Graft-versus-host reactions in the rabbit. *Brit. J. Cancer* **14**, 66—76 (1960).
- Storb, R., Epstein, R. B., Bryant, J., Ragde, H., Thomas, E. D.: Marrow grafts by combined marrow and leukocyte infusions in unrelated dogs selected by histocompatibility typing. *Transplantation* **6**, 587—593 (1968).
- — Rudolph, R. H., Thomas, E. D.: Allogenic canine bone marrow transplantation following cyclophosphamide. *Transplant. Proc.* **1**, 25—30 (1969).
- Thomas, E. D., Storb, R., Epstein, R. B., Rudolph, R. H.: Symposium one bone marrow transplantation: experimental aspects in canines. *Transplant. Proc.* **1**, No 1, 25—30 (1969).
- Vos, O., Vries, M. J. de, Collentier, J. C., Bekkum, D. W. van: Transplantation of homologous and heterologous lymphoid cells in X-irradiated and non irradiated mice. *J. nat. Cancer Inst.* **23**, 53—73 (1959).
- Vries, M. J. de, Crouch, B. G., Putten, L. M., Bekkum, D. W. van: Pathologic changes in irradiated monkeys treated with bone marrow. *J. nat. Cancer Inst.* **27**, 67—97 (1961).
- Woodruff, J. M., Eltringham, J. R., Casey, H. W.: Early secondary disease in Rhesus Monkey I-comparative histopathologic study. *Lab. Invest.* **20**, 499—511 (1969).

Pr. Ag. G. Chomette
Hôpital La Pitié-La Salpêtrière
83, Boulevard de l'Hôpital
Paris-XIII^eme