

mêmes effets avec la digitale, la digitaline et la digitoxine. Les injections sous-cutanées d'essence de térébenthine produisent de l'hyperleucocytose (BAUER) en même temps que les abcès qui ont été utilisés comme méthode thérapeutique dans les infections. Les nucléines, le collargol produisent également l'hyperleucocytose. Le venin des serpents et le sérum antivenimeux produisent les mêmes effets d'hyperleucocytose. Tout ceci semble indiquer que l'hyperleucocytose est, comme la fièvre par exemple, une réaction banale survenant pour les causes les plus variées.

C) — PATHOGÉNIE ET SIGNIFICATION GÉNÉRALE
DES LEUCOCYTOSES PATHOLOGIQUES.

Quelques variables que soient en apparence les formules leucocytaires au cours des maladies, on peut cependant, après avoir classé comme nous l'avons fait ces différentes variations, essayer d'établir leur pathogénie générale et surtout leur signification qui permette en pratique d'interpréter les faits, surtout au point de vue du diagnostic, du pronostic et de l'importance de la leucocytose dans la défense de l'organisme et l'immunité.

1° Signification générale des variations leucocytaires. — Cette signification résulte avant tout des faits observés. La difficulté réside dans l'extrême variabilité des leucocytoses, comme d'ailleurs de tous symptômes morbides. Ces variations dépendent non seulement de la nature de la maladie mais surtout des variétés de virulence de l'infection et de la réaction du sujet. Il faut tenir compte de l'espèce animale, de l'âge, du mode d'infection, de la période de la maladie où l'on examine les globules blancs, de la possibilité de complications et enfin des conditions techniques de la numération des globules. Nous avons vu qu'il n'est pas jusqu'à l'état de chaleur ou de refroidissement ou d'irritation accidentelle des téguments qui ne puisse faire varier les résultats de l'expérience. Tout ceci nous explique les nombreuses divergences de beaucoup d'auteurs et avec quelle prudence il faut interpréter les résultats publiés.

a. *Signification générale des leucocytoses morbides.* — Si l'on tenait compte de tous les facteurs précédents et si l'on observait en clinique d'une façon constante et suivie les courbes leucocytaires comme on le fait pour celles de la température ou des urines on en retirerait des renseignements cliniques extrêmement précieux. La seule difficulté réelle réside dans la longueur des manipulations. Mais on peut tirer quelques indications générales des travaux publiés, et, en pratique, se contenter parfois d'une ou deux numérations pour appliquer ces données.

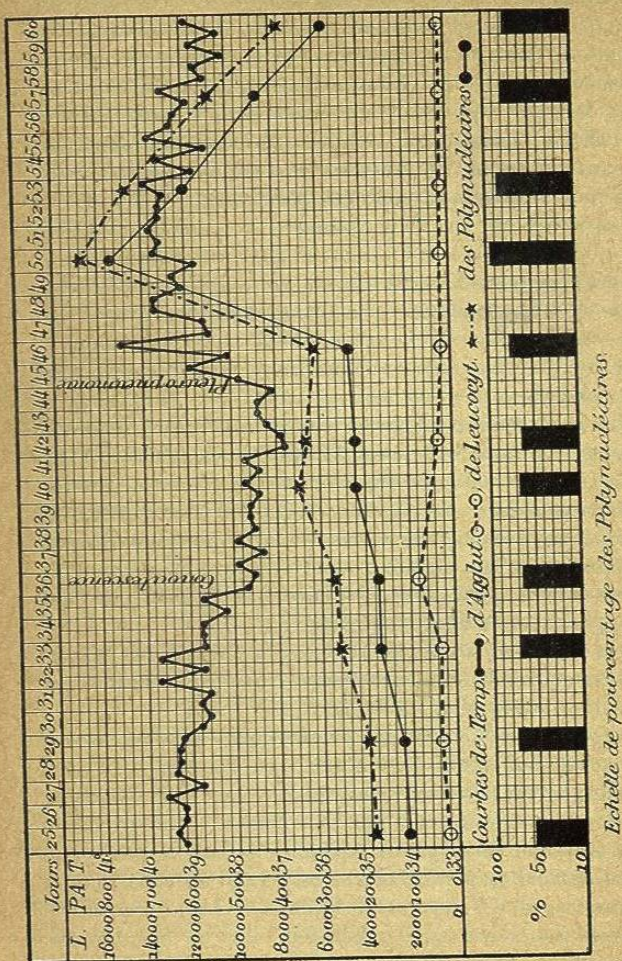
α) L'essentiel est de bien connaître la *courbe leucocytaire moyenne* de chaque maladie; tout ce qui sera anormal et en dehors de cette courbe habituelle comportera une indication diagnostique et pronostique souvent aussi grande que les variations normales de cette courbe elle-même. Nous avons vu les indications de détail et leur valeur diagnostique ou pronostique dans chaque maladie.

β) Dans les *maladies à hyperleucocytose habituelle*, l'hypoleucocytose est d'un mauvais pronostic surtout en pleine période d'état; c'est un phénomène comparable à l'hypothermie et témoignant de la déchéance des réactions organiques habituelles. Au contraire, l'abaissement des leucocytes à la convalescence est un phénomène de bon augure et dont l'absence au moment de la défervescence peut faire craindre une récurrence ou une rechute, par exemple dans l'érysipèle.

γ) Dans les *maladies à hypoleucocytose habituelle*, une hyperleucocytose anormale doit faire penser à une complication, par exemple dans la fièvre typhoïde (fig. 95).

δ) L'*hyperleucocytose* n'est pas en elle-même un signe de bon pronostic; elle témoigne simplement d'une réaction de l'organisme qui, comme la fièvre, peut présenter des côtés salutaires mais peut aussi être exagérée. Dans les maladies, une hyperleucocytose moyenne (par rapport aux chiffres moyens des leucocytes dans telle maladie) est plutôt d'une bonne signification et témoigne de réactions normales vis-à-vis de l'infection considérée. Mais il ne faudrait pas croire que l'exagération de cette réaction soit une bonne chose, et nous avons vu la signification fâcheuse de l'hyperleucocytose et de l'hyperpolynucléose exagérée par exemple

dans la diphtérie et dans la pneumonie. Avec les toxines nous



Échelle de pourcentage des Polynucléaires

Fig. 95. — Fièvre typhoïde compliquée de broncho-pneumonie (P. COURMONT et BARBAROUX).
Les courbes de leucocytes totale et polynucléaire ne se sont pas abaissées au moment de la défervescence et montent très haut au moment de la complication.

avons observé les mêmes faits: une intoxication massive par

la toxine diphtérique s'accompagne de l'absence de réactions

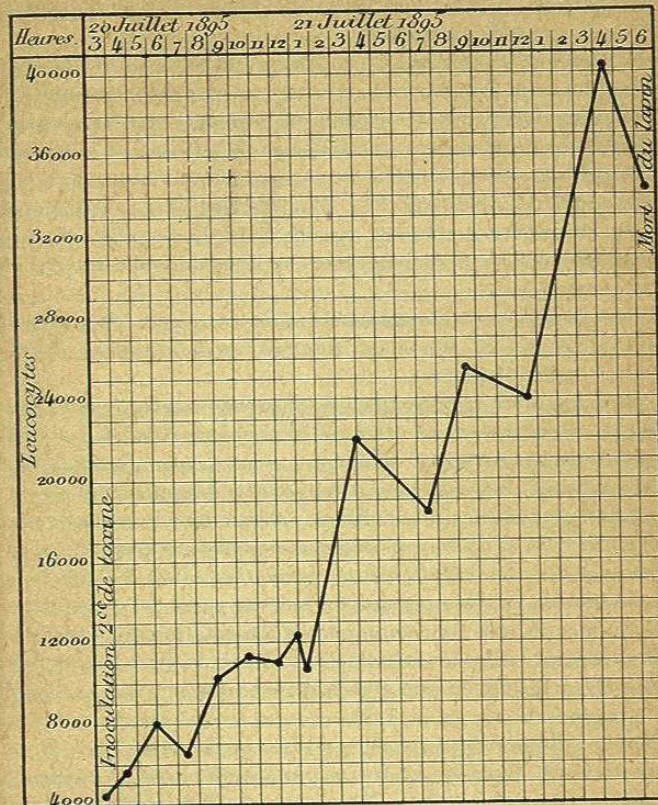


Fig. 96.

Leucocytose chez le lapin après injection d'une dose massive de toxine diphtérique (NICOLAS et P. COURMONT).

On voit nettement l'hyperleucocytose démesurée (40 000) et rapide sous l'influence d'une intoxication massive.

leucocytaires ordinaires, ou d'une réaction au contraire extrêmement exagérée (fig. 96); tandis que, dans l'intoxication moins

grave, avec survie des animaux, la leucocytose est entre ces deux extrêmes et prend alors la valeur d'une réaction de défense (NICOLAS et P. COURMONT).

e) *La crise leucocytaire* de la défervescence et du début de la convalescence des maladies aiguës et cycliques a une signification favorable lorsqu'elle se produit rapidement et normalement. Elle est ordinairement caractérisée par l'inversion de la formule leucocytaire de la période d'état; ainsi, dans la fièvre typhoïde, (fig. 92), l'érysipèle (fig. 87). D'autres fois, il y a simplement disparition des caractères spéciaux de la leucocytose de la période d'état (hyperpolynucléose de la pneumonie (fig. 87) ou de l'érysipèle).

L'*éosinophilie* est généralement aussi un signe critique de la convalescence et son apparition est de bon augure, toutes choses égales d'ailleurs.

b) *Importance de la virulence de l'infection et de la dose.* — Sans doute, la nature de l'infection est la première cause de celle des variations leucocytaires. Mais nous avons vu que beaucoup d'infections amènent les mêmes réactions et notamment l'hyperleucocytose polynucléaire. D'ailleurs, même dans les infections à hypoleucocytose nous avons presque toujours une phase d'hyperleucocytose polynucléaire au moins relative; dans les infections à mononucléose il y a presque toujours hyperleucocytose totale. Il y a donc une réaction commune d'augmentation des leucocytes dans presque toutes les infections. D'ailleurs la virulence de l'infection, ou la dose du microbe ou de la toxine inoculée ont aussi une grande importance. TCHISTOWITCH a noté que le pneumocoque ne donne une forte leucocytose chez le lapin que s'il est peu virulent, et qu'elle est très peu marquée en cas de virulence extrême. WILLIAMSON a vu l'hypoleucocytose faire place à l'hyperleucocytose dans les infections expérimentales hypervirulentes. Nous avons noté de même avec NICOLAS que l'hyperleucocytose moyenne semble bien être une réaction de défense dans l'intoxication expérimentale avec la toxine diphtérique; mais si les doses sont trop fortes il n'y a plus de réaction leucocytaire ou bien celle-ci est absolument démesurée et atteint des chiffres extraordinaires: l'abaissement anormal ou l'élévation extrême du

chiffre des leucocytoses a donc la même signification, c'est-à-dire celle d'une déchéance complète de la défense organique.

La question du sujet et des réactions individuelles a aussi une grande importance. Nous avons vu, pour une même dose de toxine diphtérique, des lapins réagir par une hypoleucocytose constante alors que d'autres montraient une hyperleucocytose assez élevée. De même dans certaines maladies épidémiques (fièvre typhoïde) nous avons vu avec BARBAROUX certains sujets montrer pendant tout le cours de leur fièvre une hyperleucocytose constante, sans complications apparentes et avec guérison parfaite, alors que la plupart des typhiques réagissent par de l'hypoleucocytose. Il faut donc tenir grand compte de la possibilité de réactions individuelles spéciales pour la leucocytose absolument comme nous le verrons pour la température.

2° *Pathogénie des stades leucocytaires.* — Dans les infections expérimentales on constate le plus souvent quatre stades successifs des variations leucocytaires: *hypoleucocytose*, *polynucléose*, *mononucléose*, et *éosinophilie*. Chaque stade présente une durée variable mais manque rarement. On a tenté des explications diverses de ces diverses phases.

On a le plus souvent invoqué la chimiotaxie pour expliquer la présence ou l'absence des leucocytoses dans le sang, nous croyons qu'on en a un peu abusé.

α) *L'hypoleucocytose du début* ne nous semble pas tenir à la présence des microbes dans le sang et à la répulsion qu'ils exerceraient sur les leucocytes; en effet on sait maintenant que les microbes injectés dans le sang en disparaissent très rapidement et sont arrêtés par divers organes: foie, poumons, etc. Il semble tout simplement que les défenseurs mobiles de l'économie suivent leurs envahisseurs dans les organes où se livrera la lutte phagocytaire; WERIGO a constaté en effet la phagocytose dans le foie quelques minutes après l'injection de bacilles du charbon dans le sang. Il n'y aurait donc pas diminution du nombre des leucocytes mais simplement migration dans les organes.

β) *Le stade d'hyperleucocytose* paraît au contraire tenir à une surproduction du nombre réel des leucocytes. La plupart des

auteurs avec EHRLICH et METCHNIKOFF invoquent l'action chimio-tactique positive des microbes et des produits qui circulent dans le sang ; mais nous ferons remarquer que c'est précisément lorsque le nombre des microbes du sang est très grand, dans les septicémies, qu'il y a en général hypoleucocytose. Nous croyons tout simplement avec BEZANÇON et LABBÉ qu'il y a surtout formation intense de leucocytes dans les organes hématopoiétiques que l'on voit en effet être en état de surproduction ; selon que ce sont les organes lymphoïdes (rate, ganglions) ou myéloïdes (moelle des os) qui sont en état de surproduction, il y a mononucléose ou polynucléose.

γ) Le stade de *mononucléose* qui, dans la plupart des infections, succède à l'hyperleucocytose, détermine une formule exactement inverse de celle qui l'avait précédé ; elle se produit surtout à la défervescence et au commencement de la convalescence (érysipèle, fièvre typhoïde). On pourrait invoquer la destruction des polynucléaires à ce moment et, de fait, il y a bien abaissement du chiffre absolu de ceux-ci mais il y a en même temps augmentation réelle du chiffre des mononucléaires. On peut donc penser que lorsque la phase d'état de la maladie est terminée les polynucléaires disparaissent en partie car leur rôle de microphages devient moins prépondérant, les microbes ayant à peu près disparu. Au contraire les mononucléaires qui ont pour rôle la phagocytose des débris de la lutte, débris cellulaires et microbiens, et aussi la production des antitoxines (voir plus loin) augmentent encore de nombre lorsque leur fonction devient prépondérante.

ε) Quant au rôle des *éosinophiles* il est encore obscur ; ils sont peut-être chargés de la résorption de produits cellulaires (LEVADITI) ou de la réparation des tissus, ou encore de la sécrétion de substances immunisantes.

3° Rapports de la leucocytose avec l'immunisation. — D'après les théories de METCHNIKOFF, le leucocyte contenant toutes les substances qui sont constatées dans le sang à la suite de l'immunisation, l'augmentation de leur nombre jouerait le principal rôle dans l'immunisation. On doit distinguer à ce point de vue l'hyperleucocytose polynucléaire et la mononucléose.

a. *Rôle de l'hyperleucocytose polynucléaire.* — METCHNIKOFF et son école ont soutenu la nécessité et l'importance de l'hyperleucocytose polynucléaire dans la production de l'immunité. En 1897 nous avons montré, avec NICOLAS par des expériences prolongées sur les chevaux immunisés pour la production du sérum anti-diphthérique, que « l'hyperleucocytose qui a la signification d'un symptôme d'intoxication traduit en même temps la défense de l'organisme mais n'est pas nécessaire pour l'immunisation », et que « les modifications de l'organisme qui produisent l'immunité semblent pouvoir s'effectuer en dehors de toute variation appréciable du nombre des leucocytes. » M. BESREDKA critiqua nos conclusions et chercha à établir la nécessité de l'hyperleucocytose et notamment de l'hyperpolynucléose dans l'établissement de l'immunité. Nous avons prouvé que les expériences de M. BESREDKA sont fort critiquables, et démontrent précisément que l'hyperleucocytose polynucléaire est déterminée par les doses toxiques et trop fortes de toxines diphthériques dans ces essais d'immunisation. Ayant repris la question avec NICOLAS et PRAT en 1900 nous avons immunisé plusieurs animaux d'une façon durable sans déterminer d'augmentation du nombre des polynucléaires ni des leucocytes totaux ; nos animaux ont plutôt présenté de l'hypoleucocytose et nous avons conclu de nouveau : « que l'hyperleucocytose totale ou simplement polynucléaire n'est pas nécessaire pour l'immunisation ». Cela ne veut pas dire que les leucocytes ne soient pas les agents actifs de l'immunité mais cela montre qu'il n'est pas besoin que les polynucléaires augmentent de nombre dans le sang.

BEZANÇON et LABBÉ font en effet remarquer que les maladies à polynucléose n'entraînent pas en général à leur suite d'immunité durable. Toutes les suppurations, l'érysipèle, la pneumonie, l'angine diphthérique, la blennorrhagie ne confèrent pas une immunité définitive ou en tout cas bien durable ; seule la scarlatine ferait exception à cette règle.

b. *Rôle de la mononucléose dans l'immunité.* — BEZANÇON et LABBÉ montrent que les maladies à mononucléose sont précisément celles qui laissent après elles une immunité durable : coqueluche, oreillons, variole, vaccine, fièvre typhoïde. Dans

les maladies intermittentes (paludisme) la mononucléose correspond à la période de disparition des accès. Enfin dans les maladies à polynucléaires la mononucléose apparaît précisément à la convalescence et lorsqu'il y a un essai d'immunisation au moins pour un temps; et dans les cas à récurrence (érysipèle, pneumonie), la polynucléose persiste alors que la fièvre disparaît, indiquant ainsi la probabilité d'une récurrence; l'absence de mononucléose concorde alors avec l'absence d'immunité temporaire. Dans les maladies chroniques, il est vrai, le rapport entre la mononucléose et les périodes de guérison est beaucoup plus difficile à mettre en évidence.

Mais il semble bien qu'il y ait un certain rapport entre la mononucléose et l'immunité. Les mononucléaires ont non seulement un rôle de macrophages, mais encore semblent être la source principale des antitoxines (METCHNIKOFF). On invoque en faveur de cette théorie que dans les maladies comme la peste (ROUX) la fièvre typhoïde (DEUTSCH), où la destruction des microbes se fait par les macrophages mononucléaires, le sérum acquiert des propriétés antitoxiques, et que certains animaux comme le caïman, qui possèdent surtout des mononucléaires macrophages, fabriquent le plus vite et le plus facilement des antitoxines (METCHNIKOFF).

On peut objecter il est vrai, que dans la tuberculose, où l'immunité s'obtient très difficilement, il y a phagocytose surtout par les mononucléaires.

ARTICLE II

RÉACTIONS DIRECTES DES ORGANES CONTRE LES POISONS

Lorsqu'un poison, après avoir surmonté les obstacles qui le séparent de notre milieu intérieur (peau, muqueuses, sucs digestifs, tissu interstitiel) est arrivé dans le sang veineux et, de là, au cœur droit, aux poumons, puis, par voie artérielle, aux divers organes différenciés, un véritable conflit s'élève entre lui et les

cellules organiques. D'une part le toxique tend à aller modifier l'équilibre vital des cellules pour lesquelles il est nuisible et sur lesquelles il se fixe (cellules nerveuses par exemple pour les poisons nervins, atropine, strychnine; plaques motrices terminales pour le curare; cellules musculaires pour la vératrine, etc...); d'autre part l'ensemble des défenses organiques tend à arrêter, éliminer ou modifier le poison avant son action nuisible. Cette triple action s'exerce par une série d'organes antitoxiques dont le nombre semble augmenter tous les jours à mesure qu'on les étudie mieux. Le rôle du foie est bien connu surtout depuis ROGER; celui des glandes à sécrétion interne (thyroïde, surrénales...), mystérieux il y a quelques années, semble être surtout un rôle antitoxique. En réalité, tout organe, toute cellule remplit dans l'équilibre vital vis-à-vis des poisons un rôle quelconque, plus ou moins grand, plus ou moins différencié, mais certain, puisque toute cellule peut être impressionnée par certaines substances étrangères à elle et dont beaucoup sont toxiques. Ce qui est dangereux pour les unes ne l'est pas pour les autres, de telle sorte que les premières, lorsqu'elles arrêtent le poison jouent un rôle de défense vis-à-vis des secondes. Ainsi, les peptones, les acides gras sont des poisons si elles passent directement dans le sang; mais, dans l'intestin, les cellules épithéliales cylindriques caliciformes transforment ces substances en d'autres (albumines, graisses neutres) qui, non seulement ne sont pas toxiques, mais servent à la nutrition. Aussi les phénomènes antitoxiques et ceux de nutrition ont-ils d'étroites affinités et sont souvent confondus. De même, le foie retient les déchets pigmentaires toxiques de destruction des hématies et les transforme en bile; cette bile sert à la digestion des graisses dans l'intestin, et, d'autre part, très toxique elle-même si elle passe en nature dans le sang, elle est reprise par la veine porte et le foie qui l'arrête et la rend, non seulement inoffensive, mais utile. Le cycle de la bile comprend donc successivement des processus antitoxique (arrêt des déchets hématiques dans le foie), de digestion (graisse), anti-putride (rôle antiputride de la bile dans l'intestin), d'élimination (par les matières fécales); et enfin, fait paradoxal en apparence, la bile étant capable d'intoxiquer gra-