4. — Numération des leucocytes.

Le nombre des globules blancs oscille, chez les sujets bien portants, entre 6.000 à 9.000 par millimètre cube, en d'autres termes on compte un globule blanc pour 555 à 833 globules rouges (1). Même à l'état normal, le nombre des leucocytes est sujet à des oscillations chez un seul et même sujet ; c'est ainsi, par exemple, qu'il s'élève pendant la digestion.

Sous le nom de *leucocytose*, on comprend l'augmentation passagère du nombre des globules blancs ; quant à l'augmentation permanente de ces globules, on l'observe dans une maladie du sang bien définie, à savoir, la *leucémie* (2). Dans cette affection, les leucocytes peuvent tellement aug-

(1) Le rapport entre le nombre des globules blancs et celui des globules rouges varie avec le degré de l'anémie et dépend tout autant de la diminution du nombre des globules rouges que de l'augmentation de celui des globules blancs. Aussi est-il préférable de calculer, non pas ce rapport, mais le nombre même des globules blancs contenus dans le sang.

(2) Avec ce que nous ont appris les travaux de ces dernières années, il paraît actuellement malaisé de déterminer le critérium qui différencie les *leucocytoses* des *leucémies*. On invoquait autrefois le nombre des leucocytes contenus dans le sang : il y avait leucocytose quand ce nombre dépassait 10.000, et leucémie lorsqu'il atteignait des proportions plus considérables, difficiles d'ailleurs à préciser. On invoquait aussi la durée de l'augmentation des leucocytes, comme le fait Eichhorst. Mais on connaît aujourd'hui des leucocytoses permanentes, et où le chiffre des leucocytes est extrêmement accru. Enfin on a vu des faits de leucémie où le chiffre des leucocytes était peu ou pas augmenté.

Puis les recherches qui ont abouti à la différenciation des espèces leucocytaires, que nous retrouverons plus loin, ont donné l'espoir de fournir le critérium désiré : la leucocytose ne comprendrait que l'augmentation du nombre des leucocytes normaux du sang humain ; la leucémie serait caractérisée par la présence dans le sang circulant de formes leucocytaires anormales. Mais cette dernière distinction n'a pas davantage résisté aux travaux ultérieurs ; car il existe, nous le verrons, des maladies infectieuses (la variole, par exemple) dont la leucocytose présente des formes anormales et se traduit par une formule très voisine de celle de certaines leucémies.

Le problème doit peut-être être posé autrement : l'augmentation du nombre des leucocytes normaux et le passage dans le sang de leucocytes anormaux expriment des réactions des organes hématopoiétiques, sollicités par des atteintes morbides diverses : ces organes sont frappés au cours des maladies infectieuses, comme l'ont montré les travaux de Roger et Josué, de Bezançon et Labbé ; ils sont encore frappés au cours d'une maladie spéciale, qui leur est propre sans doute, la leucémie. Dans les deux cas, ces organes réagissent d'une manière différente, suivant la cause provocatrice ; leur réaction aboutit à des modifications quantitatives ou qualitatives de la teneur du sang en leucocytes. Ce sont ces modifications que, provisoirement au moins, il convient de désigner sous le nom générique de *leucocytoses*. Et il faut étudier successivement les diverses leucocytoses que l'on peut rencontrer, en particulier les leucocytoses des maladies infectieuses et les leucocytoses des leucémies. La leucocytose n'est donc qu'un symptôme, fonction de la réaction de certains organes au cours des maladies ; et même au cours des maladies

menter de nombre que non seulement ils ne le cèdent pas aux érythrocytes, mais parfois ils les dépassent même.

La leucocytose est loin d'être toujours et partout un phénomène morbide : il existe aussi une *leucocytose physiologique*. C'est ainsi que le sang des nouveau-nés se distingue par sa richesse en globules blancs : *leucocytose des nouveau-nés*. De même le nombre des globules blancs s'accroît à la suite d'ingestion d'une nourriture abondante (*leucocytose de la digestion*) ; et plus la nourriture est riche en albuminoïdes, plus la leucocytose est accusée. En outre, on sait que la leucocytose a lieu chez les femmes gravides (*leucocytose de la grossesse*). Enfin, la leucocytose peut être provoquée artificiellement par l'emploi des toniques, des stomachiques : *leucocytose médicamenteuse*.

Quant aux *leucocytoses pathologiques*, elles se divisent en *consomptives* (cachectiques, hydrémiques) et en *inflammatoires*.

La *leucocytose cachectique* ou *hydrémique* survient dans tous les états morbides s'accompagnant d'amaigrissement et de débilité. Aussi la rencontre-t-on assez régulièrement en cas de tumeurs malignes.

La *leucocytose inflammatoire* accompagne bon nombre d'affections fébriles infectieuses. D'après *Laehr*, on la rencontre dans la pleurésie, la péricardite, la péritonite, la méningite purulente, l'angine phlegmoneuse, la diphtérie, l'érisypèle et la pneumonie franche, tandis qu'elle fait défaut dans la rougeole, la fièvre récurrente, la fièvre intermittente, le purpura, la scarlatine, la septicémie et la fièvre typhoïde. C'est pourquoi l'on a proposé d'utiliser, pour le diagnostic des cas douteux, la présence ou l'absence de la leucocytose. Ainsi, dans un cas difficile à interpréter, l'existence de la leucocytose plaiderait en faveur de la pneumonie fibrineuse et contre la fièvre typhoïde. Autre exemple : se trouve-t-on en présence de symptômes méningitiques, le manque de leucocytose déciderait en faveur d'une méningite tuberculeuse, tandis que son existence permettrait de diagnostiquer une méningite purulente.

Déjà Müller (1890) s'était assuré que la leucocytose de la digestion fait défaut en cas de *cancer du pylore* et *du duodénum;* plus tard, Schneyer (1895) proposa de se guider, dans le diagnostic différentiel entre l'ulcère rond de l'estomac et le cancer de l'estomac, sur la présence de la leucocytose (ulcère rond) ou son absence (cancer de l'estomac).

Les recherches toutes récentes autoriseraient à attribuer à la leucocytose une *valeur au point de vue du pronostic*, notamment dans la pneumonie fibrineuse. L'absence de la leucocytose assombrirait le pronostic de cette affection (1).

qui atteignent spécialement ces organes, les organes hématopoiétiques, la leucocytose n'en est encore qu'un symptôme, qui, pour être prépondérant et des plus intéressants, n'a peut-être pas cependant une valeur de définition. En un mot, la leucocytose est un symptôme, la leucémie une maladie ; il n'y a donc pas à déliminer ces deux états, qui ne sont pas superposables ; mais, parmi ces symptômes, la leucémie comprend un type particulier de leucocytose.

(1) La précédente note montre que l'étude des différentes leucocytoses ne peut plus se con-

C'est aussi à l'appareil de Thoma-Abbe-Zeiss que l'on a recours pour déterminer le nombre des globules blancs ; seulement l'on se sert d'une autre pipette à mélange, avec laquelle on peut obtenir une dilution du sang à 1/10. Le sang sera dilué non avec une solution salée, mais avec une solution aqueuse d'acide acétique hydraté (1/3 p. 100). Cette solution

tenter de la détermination du nombre de leucocytes contenus dans le sang : elle exige encore la détermination de leurs types morphologiques divers et leur proportion réciproque. La suite de l'exposé de Eichhorst nous force à remettre plus loin la description de ces divers types, leur signification et leur origine, la manière de les compter et leur proportion à l'état normal. Le lecteur fera donc bien de se reporter aux pages et notes ultérieures, consacrées à ce sujet, avant de lire ce qui suit, et qui concerne les leucocytoses des maladies autres que la leucémie.

L'étude de ces leucocytoses a pris dans ces derniers temps, particulièrement en France, un grand développement ; il s'attache en effet à cette étude un double intérêt, théorique et pratique. Théorique : l'étude de la leucocytose d'une maladie permet d'entrevoir certaines des réactions spéciales à cette maladie, les processus physio-pathologiques qu'elle met en œuvre. En effet, il semble y avoir un rapport entre la formule leucocytaire du sang dans les maladies et la nature des réactions leucocytaires locales, qui caractérisent les lésions de ces maladies (Achard et Loeper). Etant donné tout ce que nous savons du rôle des leucocytes dans la défense de l'organisme contre les infections et de leur rôle dans la nutrition, l'étude des leucocytoses renseigne sur les modes réactionnels différents qu'emploie l'organisme pour résister aux maladies. Mais, comme chaque maladie provoque un processus de réaction leucocytaire spécial, il en résulte que l'étude de cette réaction peut permettre, dans une certaine mesure, de reconnaître cette maladie ; et comme cette réaction représente une partie de la lutte qui se livre entre l'organisme et la maladie, il en résulte qu'elle pourra annoncer, dans certains cas, la victoire ou la défaite. D'où l'intérêt pratique de ces études, qui fournissent un moyen de diagnostic et de pronostic. Toutefois, il n'en faut pas exagérer la portée : la leucocytose n'est qu'un symptôme ; et, tant au point de vue diagnostique qu'au point de vue pronostique, ce symptôme n'a qu'une valeur relative et nullement pathognomonique. Il vient s'ajouter aux autres symptômes déjà connus, et il convient, pour chaque maladie, d'en préciser la signification. C'est ce que nous allons faire rapidement, en laissant de côté les leucocytoses physiologiques.

Pneumonie. — Augmentation du nombre des leucocytes très marquée, débutant un peu après le frisson, persistant pendant toute la période d'état, se terminant avec la chute de la température. Cette augmentation porte surtout sur les polynucléaires neutrophiles ; lorsque cette polynucléose survit à la chute thermique, il faut craindre une complication ou même une terminaison fatale. Dans les cas à issue favorable, au contraire, les polynucléaires reviennent au taux normal ; les éosinophiles, qui avaient disparu au cours de la maladie, font retour. Les mononucléaires sont diminués d'une manière absolue ou seulement relative. Dans les pneumonies graves, il y a en général leucopénie (diminution du nombre des leucocytes). Telles sont les données fondamentales de la formule leucocytaire de la pneumonie, sur lesquelles tous les auteurs soient à peu près d'accord.

Erysipèle (Chantemesse et Rey). — Leucocytose assez abondante et concordante avec la courbe thermique ; la chute leucocytaire précédant habituellement la chute thermique, la persistance de la leucocytose fait craindre une rechute ou une complication. Dans les cas bénins, les polynucléaires diminuent jusqu'à la guérison, et les lymphocytes augmentent parallèlement ; ces caractères sont encore plus marqués chez l'enfant que chez l'adulte, et atténués chez le vieillard, où la polynucléose est constante. La guérison, annoncée par la chute des polynucléaires et l'apparition des éosinophiles, absents pendant la période d'état, est confirmée par lymphocytose.

Fièvre typhoïde. — Les opinions diverses émises par les auteurs, dues sans doute à la variabilité des cas, font que les applications au diagnostic et au pronostic doivent être réservées. Le fait qui domine est la leucopénie pendant la période d'état, à laquelle succède avant ou avec la convalescence le relèvement du nombre des leucocytes. La plupart des auteurs ont constaté plutôt la lymphocytose pendant la période fébrile ; la polynucléose a été affirmée par Courmont

détruisant les hématies, les leucocytes se dessinent avec plus de netteté. On fera bien d'additionner la solution d'un peu de violet de gentiane : les leucocytes colorés par le violet de gentiane deviennent encore plus per-

et Barbaroux d'une part, Stiénon d'autre part ; à coup sûr, vers la fin de la maladie, les lymphocytes prédominent, puis les éosinophiles apparaissent.

Méningites aiguës non tuberculeuses. — Leucocytose constituée surtout par des polynucléaires neutrophiles ; marche de la réaction leucocytaire peu étudiée.

Rhumatisme articulaire aigu et rhumatismes infectieux, en particulier rhumatisme blennorrhagique. — Leucocytose assez marquée pendant la période fébrile, constituée par de la polynucléose ; éosinophile à la fin de la maladie. Formule à peu près uniforme pour ses diverses arthropathies infectieuses (Achard et Loeper).

Zona idiopathique. — Leucocytose moyenne et progressive jusqu'à la suppuration des vésicules ; à ce moment, chute de la leucocytose, qui reparaît avec la desquamation et la dessiccation, après lesquelles (deux semaines) l'état normal se rétablit. Cette leucocytose est constituée surtout aux dépens des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, qui se retrouvent également dans le liquide des vésicules ; pas de myélocytes (Sabrazès et Mathis).

Rougeole. — Pas de leucocytose, et même leucopénie. Quantité accrue des grands mononucléaires. Pas grande valeur diagnostique.

Scarlatine. — Leucocytose assez marquée, surtout aux dépens des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Formule encore incomplètement établie.

Variole (Courmont et Montagard, Em. Weil). — La formule hémo-leucocytaire, très spéciale, est très intéressante au point de vue théorique et d'un grand secours pour le diagnostic ; elle offre une grande analogie avec celle de la leucémie myélogène. La leucocytose survient dès le début et atteint son maximum à la vésiculation ; elle ne diminue qu'après la pustulation ; une chute brusque antérieure est d'un mauvais pronostic ; dans les formes hémorragiques, la leucocytose est moins accentuée. Cette leucocytose est caractérisée par la présence d'un grand nombre de mononucléaires, normaux et anormaux, parmi lesquels des myélocytes, principalement neutrophiles, des myélocytes basophiles et acidophiles moins nombreux ; des formes d'irritation de Türck ; des formes intermédiaires entre mono et polynucléaires. Aucune maladie infectieuse ne reproduit cette formule, que caractérise une mononucléose, constituée par une grande variété de formes anormales, d'origine myélogène. Seule *la varicelle* possède une formule qui se rapproche de la précédente.

Vaccine (Roger et Em. Weil ; Enriquez et Sicard). — Leucocytose variable, portant surtout sur les petits et moyens mononucléaires, chez l'enfant vacciné pour la première fois ; sur les polynucléaires neutrophiles, chez l'adulte déjà vacciné. Pas de formes myélocytaires, dans le plus grand nombre des cas.

Diphtérie. — Pas de leucocytose globale, mais augmentation relative du nombre des polynucléaires neutrophiles. Cette polynucléose est indépendante de la fièvre et tombe avec la convalescence. Lorsqu'elle n'existe pas, le pronostic est sombre, surtout s'il existe des formes intermédiaires entre mono et polynucléaires (Besredka). L'immunisation des animaux entraîne une polynucléose analogue, d'après Besredka ; elle peut s'établir sans polynucléose, d'après Nicolas et Courmont.

Coqueluche. — Leucocytose assez marquée, portant surtout sur les lymphocytes (H. Meunier).

Tuberculose. — Les recherches, encore peu avancées sur ce sujet, semblent donner une part prépondérante à la lymphocytose, mais ne peuvent encore être utilisées pour le diagnostic. Mêmes observations sont applicables à la *syphilis*.

Paludisme. — Le chiffre des leucocytes s'élève brusquement avec le début de l'accès intermittent ; il s'abaisse au-dessous de la normale au stade de chaleur ou à la fin de l'accès ; la leucocytose est une lymphocytose très accentuée (Vincent, Billet).

Fièvre récurrente. — Même marche cyclique de l'hyperleucocytose pendant l'accès fébrile ; mais celle-ci est constituée par les polynucléaires neutrophiles surtout.

Abcès du foie. — Leucocytose très marquée, portant sur les polynucléaires neutrophiles ; ce caractère du sang a permis dans plusieurs cas à Boinet de diagnostiquer des abcès tropicaux

ceptibles à la vue. Si le nombre des leucocytes est très considérable, le même manuel opératoire sera pratiqué que pour la numération des hématies. C'est ce que l'on fait en cas de leucémie. Dans d'autres cas, suivant le conseil donné par Thoma, tout le champ visuel sera utilisé pour la numération des leucocytes. Voici comment l'on opère : le tube du microscope sera orienté de sorte que le champ visuel soit limité à droite et à gauche par un trait de division. Supposons que le diamètre du champ visuel traverse exactement 10 carrés ; comme chaque carré est large de 1/20 millimètre, le diamètre du champ visuel égalera $10 \times 1/20$ millimètre, et le demi diamètre $= 5 \times 1/20$ millimètre. La surface d'un cercle se déterminant d'après la formule $= r^2\pi$, la surface du champ visuel égalera $(5/20)^2\,\pi$ millimètres carrés. La hauteur de la chambre de numération étant de 1/10 millimètre, le volume de la chambre de numération occupant tout le champ visuel sera égal à $1/10 \times (5/20)^2\,\pi$ millimètres cubes. Supposons que le champ visuel contienne B leucocytes, nous saurons alors que $1/10 \times (5/20)^2\,\pi$ millimètres cubes du sang dilué contiennent B leucocytes. La dilution du sang étant à 1 : 10, le nombre de leucocytes contenus dans le sang non dilué sera obtenu en multipliant par 10 le nombre de globules blancs du sang dilué. Nous aurons donc les équations que voici :

Dans $1/10\ (5/20)^2\,\pi$ millim. cubes de sang, il y a 10 B.
— $(5/20)^2\,\pi$ — — 100 B.
— $25/400\,\pi$ — — 100 B.
— $25/400$ — — π. 100 B.
— 25 — — 400 π. 100 B.
— 1 millim. cube il y a $\dfrac{400.\,\pi\,100\ \mathrm{B}}{25} = \pi\,400.4.\ \mathrm{B} = \pi.\ 1600\ \mathrm{B}$,

π étant égal à 3,1416.

Pour que le résultat de la numération soit aussi exact que possible, on

d'autres affections des pays chauds. Les autres affections tropicales du foie (fièvre bilieuse, ictère, congestion et hépatite) ne s'accompagnent que d'une leucocytose modérée, d'après Maurel.

Ictères. — D'après Achard et Loeper, la formule hémo-leucocytaire est très différente suivant la cause de l'ictère.

Colique hépatique. — Leucopénie, hypopolynucléose.

Ictère catarrhal. — Leucocytose polynucléaire légère au début, suivie rapidement de leucopénie avec inversion de la formule (mononucléose et quelques formes myélocytaires).

Hépatites aiguës et angiocholites. — Leucocytose polynucléaire.

Cancer du foie. — Même formule, mais avec des variations.

Hépatites chroniques. — Leucocytose normale ou abaissée, avec prédominance des mononucléaires.

Cirrhose de Hanot (Hanot et Meunier). — Leucocytose polynucléaire modérée.

Intoxications. — D'après Achard et Loeper, les intoxications aiguës (alcool, plomb, mercure, morphine, antipyrine, éther) entraînent la leucocytose et la polynucléose ; ces mêmes intoxications chroniques, la leucopénie avec hypopolynucléose, pouvant aller jusqu'à l'inversion de la formule.

Cancer. — Leucocytose très marquée (Hayem). Elle est inconstante d'après Achard et Loeper ; elle est constituée par de la polynucléose ; ces auteurs ont observé la mononucléose au cours de cancers squirreux, à évolution lente. Cette leucocytose a été utilisée pour le diagnostic du cancer de l'estomac, notamment.

Toutes ces observations n'ont pas encore une égale valeur séméiologique, et jusqu'à présent leur intérêt théorique dépasse peut-être leur portée pratique.

(1) Pour compter les globules blancs, on a l'habitude, en France, de se servir du même hématimètre que pour les hématies : mais on compte les leucocytes compris non dans un carré, mais dans un champ visuel ; on répète l'opération sur un grand nombre de champs visuels, et on prend la moyenne. Certains auteurs ont également proposé l'emploi de solutions colorées (violet de gentiane, Barjon et Régaud) ou d'acide acétique qui détruit les hématies (Lyonnet et Martel).

Quoi qu'il en soit, on ne peut plus se contenter aujourd'hui de cette numération globale : il faut compter les diverses variétés de leucocytes, pour établir leurs rapports numériques réciproques, ce qu'on a appelé l'*équilibre leucocytaire* (Leredde et Loeper), ou mieux la *formule hémo-leucocytaire*. Cette numération spéciale s'effectue sur les lamelles de sang coloré par l'examen d'un très grand nombre de leucocytes ; on peut ainsi fixer le pourcentage de chaque variété.

(2) Les corpuscules du sang, que Bizzozero appelle plaquettes du sang, ont été observés pour la première fois par Max Schultze, en 1865. Ils ont également été vus et décrits à l'état isolé ou agminé par Riess en 1872. Vulpian et Ranvier en 1873. En 1879, M. Hayem montra que les petits corpuscules aperçus par ces divers observateurs dans le sang des animaux supérieurs, et considérés par eux comme de simples particules protoplasmatiques ou fibrineuses, représentaient un véritable élément anatomique, que cet élément existait dans toute la série des vertébrés et correspondait, chez les ovipares, à un élément relativement volumineux et pourvu d'un noyau, c'est-à-dire à une cellule indubitable. Il détermina depuis le rôle important que cet élément joue dans le processus de rénovation des globules rouges et lui donna le nom d'hématoblaste.

C'est quatre ans au moins après la publication de M. Hayem que Bizzozero décrivit sous le nom de plaquettes, et sans en faire un véritable élément du sang, les corpuscules de MM. Schultze et Vulpian, ou hématoblastes de M. Hayem.

Des recherches récentes ont mis en lumière la diminution et même l'absence des hématoblastes dans les purpuras à grandes hémorragies (Bensaude).

fera bien de compter, comme nous venons de l'indiquer, 15 champ visuels consécutifs et d'en prendre la moyenne (1).

Outre les hématies et les leucocytes, le sang contient encore d'autres éléments globulaires, les *plaquettes du sang*. Actuellement, nous savons très peu de chose sur leur rapport numérique. Bizzozero, qui découvrit les plaquettes du sang (2), affirme que, à l'état normal, l'on compte une plaquette de sang pour 24,8 globules rouges. D'après Muir, 1 millimètre cube de sang normal contient 200.000 à 250.000 plaquettes de sang. Dans un cas de purpura, leur nombre aurait diminué (Denys). Le nombre des plaquettes de sang diminuerait aussi en cas de fièvre persistante ; au contraire, il s'accroîtrait dans les anémies, à la suite des pertes de sang, et dans la leucémie (Affanassiew, Pruss, Fusari). Quelques empoisonnements (acide pyrogallique, glycérine) abaisseraient également le nombre des plaquettes du sang.