

d'origine myéloïde englobent les corps étrangers inertes ou vivants de petit volume, les microbes notamment, ce sont des microphages; les leucocytes d'origine lymphoïde englobent au contraire les corps étrangers volumineux, les gros parasites, les débris cellulaires, ce sont des macrophages (fig. 75) (1). Il y a donc, entre les divers types de globules blancs, des différences de constitution histologique et de fonction, qui sont en rapport avec leur origine histogénétique.

Les globules blancs naissent, comme nous venons de le voir, dans les organes leucopoïétiques. Ils se multiplient par division directe et indirecte.

M. Ranvier a observé la division directe dans les leucocytes du sang et de la lymphe (2). Dans les organes, dans les follicules des ganglions, de l'intestin, de la base de la langue, on observe la division indirecte ou karyokinèse.

Nés de ces diverses origines, les globules blancs sont versés soit dans la lymphe, soit dans le sang. La lymphe ne renferme que des lymphocytes et des mononucléaires; elle ne reçoit, en effet, que les produits du tissu lymphoïde des ganglions et des follicules de la muqueuse digestive, tous organes situés sur le trajet des voies lymphatiques. Au contraire, le sang renferme toutes les variétés de globules blancs. Il reçoit en effet les éléments lymphoïdes que lui apporte la lymphe. De plus, par les veines spléniques qui représentent les voies efférentes des follicules de Malpighi, lui arrivent aussi des éléments lymphoïdes. Enfin les sinus veineux de la moelle des os, qui sont également les voies efférentes de ce tissu leucopoïétique, introduisent dans la circulation générale les éléments d'origine myéloïde.

Mais les globules blancs au sein de l'organisme, même à l'état de santé, ne se trouvent pas seulement dans le système des vaisseaux formant le *cycle hémolymphatique*, comme

(1) Outre ceux qui dérivent des cellules mobiles, d'autres macrophages dérivent des cellules fixes, notamment des cellules endothéliales.

(2) Cette constatation a été faite à nouveau par JOLLY (*Soc. de Biologie*, 1900).

l'appelle le professeur J. Renaut (de Lyon) (1). On les rencontre aussi en dehors des vaisseaux, dans ce que M. Renaut appelle le *cycle aberrant*. Certains de ces leucocytes, sortis des vaisseaux, traversent la peau et les muqueuses et s'échappent de l'organisme. D'autres émigrent dans les tissus, notamment le tissu conjonctif. Ce sont eux qui, traversant certaines membranes conjonctives et y laissant chaque fois une trace de leur passage, les transformeraient en membranes fenêtrées. Ce sont eux également qui donneraient lieu, par le même mécanisme, à la formation du tissu réticulé, et à la pseudo-réticulation du tubercule. Enfin certains leucocytes, issus des voies circulatoires, se fixeraient dans les tissus et concourraient à leur nutrition ou à leur rénovation. C'est ainsi que les grandes cellules granuleuses et à prolongements nombreux que M. Ranvier appelle *clasmatoocytes* (2) ne seraient autre chose que des leucocytes émigrés des vaisseaux et fixés dans le tissu conjonctif.

Les globules blancs possèdent des propriétés vitales qui sont d'un grand intérêt pour la physiologie cellulaire et pour la pathologie générale.

Leur protoplasma jouit de la propriété d'adhérer aux corps solides avec lesquels il se trouve en contact et de plus il est contractile. C'est ce qui fait que les globules blancs présentent des mouvements amiboïdes, mouvements très lents de déplacement, au cours desquels ils changent de forme. Cet *amiboïsme*, maintes fois décrit, et que je ne puis que rappeler ici à vos souvenirs d'histologie, a été vu pour la première fois dans le sang de la raie par Wharton Jones (1846) (3) et dans le sang humain par Davaine (1850) (4), puis étudié surtout par

(1) J. RENAULT, Recherches sur les éléments du sang (*Arch. de Physiologie*, 1881) et *Traité d'Histologie*, 1893.

(2) RANVIER, Des clasmatoocytes (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 27 janv. 1890, p. 163).

(3) WHARTON JONES, *Philosophical transactions*, 1846. Voir aussi MAX SCHULTZE, *Arch. für mikroskop. Anatomie*, 1861.

(4) DAVAINÉ, Recherches sur les globules blancs du sang (*Mém. de la Soc. de Biologie*, 1850, t. II, p. 103, et *Gaz. médic. de Paris*, 1850, p. 884).

M. Ranvier (1). En dehors de l'organisme, il persiste, dans les leucocytes humains, pendant 2 à 3 heures à une température comprise entre 38° et 42°.

Tous les divers types de globules blancs ne possèdent pas au même degré la propriété amiboïde; mais il est assez difficile de comparer sous ce rapport les différents types entre eux, à cause des difficultés techniques. Pour observer les mouvements en question, il est indispensable, en effet, que les éléments soient vivants, c'est-à-dire non colorés; or, le noyau est invisible à l'état vivant et les différentes sortes de granulations ne se distinguent pas.

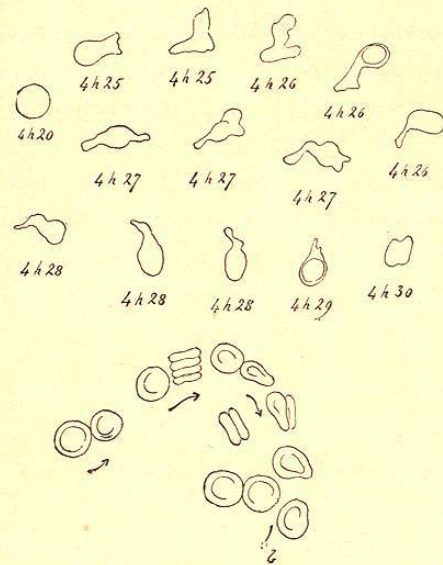


FIG. 76. — Mouvements d'un lymphocyte (Jolly). Sang du doigt d'un enfant de 2 ans. Aspects successifs d'un petit lymphocyte observé à la température de 34-37° pendant 10 minutes. En bas de la figure est l'indication du chemin parcouru de *a* en *b* au milieu des globules rouges par le lymphocyte de 4 h. 25 à 4 h. 30. Grossissement 600/1.

Les polynucléaires paraissent être les plus mobiles. Les éosinophiles ont aussi un amiboïsme assez actif. Quant aux lymphocytes, leur mobilité a été discutée; ils poussent des prolongements en pseudopodes, et même M. Jolly (2) a observé dans la lymphe que ces prolongements s'étranglent parfois et se détachent de l'élément, sous forme d'une petite masse protoplasmique libre, sans noyau. Mais de plus, d'après les constatations du même auteur, les lymphocytes sont capables de véritables déplacements (fig. 76) (3).

(1) RANVIER, *Traité technique d'Histologie*, 1875 et *Recherches sur les éléments du sang* (*Archiv. de Physiologie*, 1875).

(2) JOLLY, *Thèse de Paris*, 1898.

(3) J. JOLLY, Sur les mouvements des lymphocytes (*Arch. de méd. expériment.*, janv. 1903, p. 54). — La mobilité des globules blancs du canal thoracique avait été

Enfin, suivant quelques auteurs, à l'état pathologique, dans le sang leucémique, certains globules blancs seraient tout à fait privés de propriétés amiboïdes.

Cette mobilité et cette adhésivité du protoplasma des leucocytes a pour conséquence un phénomène extrêmement important : l'intussusception ou englobement des corps étrangers par les globules blancs. Ce phénomène, observé d'abord chez les animaux par Heckel et von Recklinghausen en 1862, a été vu plus tard par Schultze (1) dans le sang humain.

Lorsqu'un petit corps inerte se trouve au contact d'un leucocyte, le protoplasma de celui-ci adhère et le retient à la surface de l'élément, puis les déplacements du protoplasma intervenant, le corps étranger se trouve saisi, enveloppé et complètement englobé par ce protoplasma. Cet englobement a lieu non seulement pour les grains de substances étrangères à l'organisme, comme le carmin, le charbon, mais aussi pour les granulations de substances appartenant à l'organisme : granulations de graisse et de myéline (corps granuleux), granulations mélaniques, cristaux d'hématoïdine. La faculté d'intussusception peut résister assez longtemps, même en dehors de l'organisme : ainsi, au cours de recherches faites avec M. Bensaude sur l'agglutination des microbes, j'ai vu, dans le sang rendu incoagulable par l'extrait de sangsues, des globules blancs conserver pendant plusieurs heures le pouvoir d'englober des grains de carmin.

Ce ne sont pas seulement des particules inertes que les globules blancs sont capables d'englober, mais encore des cellules vivantes, des parasites. C'est ce qui constitue la *phagocytose*, phénomène extrêmement important en pathologie générale et sur lequel nous aurons à revenir tout à l'heure. Enfin les glo-

déjà constatée par M. RANVIER en 1875 et par M. MAUREL en 1893 (*Assoc. franç. pour l'avancement des sciences*, Congrès de Besançon). Elle est également admise par A. WOLF (Ueber die aktive Beweglichkeit der Lymphocyten, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1901, p. 1290, et Des mouvements amiboïdes des lymphocytes, *Arch. de méd. expériment.*, nov. 1902, p. 754), et par J. ALINKVIST (Ueber die Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten, *Arch. f. pathol. Anat. und Physiol.*, 1902, Bd. CLXIX, p. 17).

(1) MAX SCHULTZE, *Archiv für mikroskop. Anatomie*, I, 1865, p. 1.

bules blancs absorbent encore des cellules appartenant à l'organisme lui-même, cellules le plus souvent mortes ou à l'état de débris; c'est là le rôle particulier des macrophages, d'origine lymphoïde.

En dehors de la faculté d'ingérer des corps solides, les leucocytes, comme tous les éléments vivants, absorbent des substances dissoutes. Ils fixent ainsi certains poisons ou certains médicaments et vous comprenez l'intérêt que ce fait, encore assez peu étudié, peut présenter soit pour la pathogénie de certains accidents, soit pour la thérapeutique. Korber (de Dorpat) (1) a montré que le fer soluble injecté dans l'organisme est fixé par les leucocytes mononucléaires et polynucléaires, ainsi que par les cellules endothéliales des vaisseaux spléniques et hépatiques. D'après les recherches de Stassano (2), chez le chien, dans l'intoxication mercurielle, le métal est fixé par les polynucléaires et les grands mononucléaires. M. Montel (3) a constaté aussi que le calomel est absorbé par ces mêmes éléments. Les leucocytes fixent également l'arsenic, ainsi que cela résulte des expériences de M. Besredka (4), et l'atropine d'après M. Lombard (5). Après l'injection d'huile iodoformée, d'après M. Montel, les gros mononucléaires fixent l'iodoforme.

Outre les propriétés d'adhésion, de mouvement, d'absorption, les leucocytes sont encore doués d'une sensibilité particulière. Ils sont attirés par certaines substances chimiques : c'est ce qu'on appelle le *chimiotoxicisme*. Les microbes, du moins les toxines microbiennes, les attirent, comme l'ont montré les tra-

(1) KORBER, Travaux du laboratoire de Dorpat, cité par BESREDKA (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 734).

(2) STASSANO, L'absorption du mercure par les leucocytes (*Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 31 octobre 1898).

(3) Thèse de Bordeaux, 1900-1901.

(4) BESREDKA, Étude sur l'immunité vis-à-vis des composés arsenicaux; — Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par une combinaison sulfurée d'arsenic (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 janvier 1899); — Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par un composé arsenical soluble (*Ibid.*, mars 1899, p. 209); — Du rôle des leucocytes dans l'immunisation contre l'acide arsénieux soluble (*Ibid.*, juin 1899, p. 463).

(5) J. A. LOMBARO, Contrib. à l'étude physiologique du leucocyte (*Thèse de Paris*, 1902, n° 346).

vaux de Massart et Bordet (1), Gabritchewsky, etc., et il y a longtemps déjà que M. Ranvier a constaté que l'oxygène exerce sur eux cette attraction particulière et exalte leur activité. Tandis que certaines substances les attireraient ainsi (*chimiotoxicisme positive*), d'autres, comme la quinine, les repousseraient au contraire (*chimiotoxicisme négative*) (2); toutefois cette action antagoniste, au moins en ce qui concerne les sécrétions microbiennes, n'est pas admise par tous les auteurs (3).

Les leucocytes sont sensibles à l'électricité. D'après M. Dineur (de Bruxelles) (4), qui a désigné ce phénomène sous le nom de *galvanotaxisme*, les leucocytes à l'état normal se portent au pôle positif et dans l'inflammation au pôle négatif.

Ils subissent également l'influence de la chaleur (*thermotaxisme*). D'après Mendelsohn (5), la thermotaxie est positive à partir de 20° C. jusqu'à 36° à 39°, et nulle ou négative au-dessus de 40°. Ces phénomènes thermotactiques sont comparables à ceux qu'on observe chez les êtres unicellulaires, comme les amibes.

Comme tous les éléments doués de vie, les globules blancs modifient la matière : ils sont des transformateurs d'énergie ; des actes chimiques s'accomplissent en eux. Parmi les produits de leur nutrition, il en est de particulièrement intéressants pour le pathologiste. Je vous citerai notamment l'acide urique qu'une théorie récente considère comme un produit d'élaboration leucocytaire, de même que les peptones. Certains ferments existant dans le sang siègent dans les leucocytes : le ferment de la fibrine ou plasmase, la thrombase, des oxydases. Les globules blancs paraissent élaborer aussi des substances bactéricides. Ils renfer-

(1) J. MASSART et BORDET, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892-1893.

(2) D'après EDELSTEIN (*Inaug. Dissert.*, Bonn, 1897), la quinine exerce une action chimiotoxicisme négative à faible dose, mais positive à forte dose.

(3) Voir BESREDKA, L'état actuel de la question de la leucocytose (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 726); — Du pouvoir bactéricide des leucocytes (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898, p. 607).

(4) DINEUR, *Ann. de la Soc. des sciences médicales et naturelles de Bruxelles*, 1892, p. 1.

(5) MENDELSSOHN, *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, mai 1902.

ment, d'après M. Metchnikoff, des ferments ou *cytases* qui digèrent les cellules animales et les microbes et jouent un grand rôle dans le phénomène de la phagocytose (1).

Grâce à ces propriétés diverses, les leucocytes remplissent dans l'organisme des fonctions multiples et importantes. Ils concourent à la nutrition des divers tissus. Le sang les charrie, en effet, jusqu'au contact de ces tissus, auxquels ils apportent plusieurs substances utiles, comme l'oxygène, le glycogène, la graisse. En dehors des vaisseaux, les leucocytes émigrés accomplissent plus directement encore cette fonction d'éléments vecteurs de substances nutritives. Même les leucocytes fixés dans les tissus, les clasmatoctes de M. Ranvier, constitueraient en quelque sorte des réserves nutritives.

Inversement les globules blancs transportent les déchets de la nutrition et débarrassent les tissus. C'est ce que montre l'analyse chimique; la lymphe des vaisseaux, comparée à celle des espaces lymphatiques et des cavités séreuses, renferme moins d'oxygène, mais par contre plus d'azote, d'urée, d'acide carbonique.

A l'état pathologique, ce rôle des leucocytes devient très important: non seulement ils concourent à débarrasser l'organisme de poisons ou de déchets nuisibles, mais ils débarrassent encore les tissus des corps solides, inertes ou vivants, qui les encombrant.

C'est par leur intermédiaire que se résorbent les pigments sanguins dans les foyers hémorragiques, les granulations graisseuses des éléments dégénérés et la myéline dans les foyers de ramollissement, en un mot tous les débris cellulaires. On peut

(1) E. METCHNIKOFF, *L'immunité dans les maladies infectieuses*, Paris, 1901. — Les cytases (*alexines* de Büchner, *compléments* d'Ehrlich) sont contenues à l'intérieur des leucocytes vivants et ne transsudent en dehors de ces éléments qu'après leur mort, par exemple après la coagulation du sang. Aussi est-ce seulement lorsqu'il y a destruction de phagocytes (phagolyse) que les humeurs possèdent des propriétés bactéricides. D'autres ferments, les *fixateurs* (*sensibilisatrices* de Bordet, *corps intermédiaires* d'Ehrlich), secondent l'action des cytases pour produire l'immunité acquise. Ils sont aussi d'origine cellulaire, mais sont, en outre, répandus dans les plasmas.

On distingue deux sortes de cytases, celles des microphages ou *microcytases* et celles des macrophages ou *macrocytases*.

dire qu'ils balayent véritablement les tissus, qu'ils assainissent l'organisme.

Mais c'est surtout à l'égard des parasites que ce rôle prend une importance extrême, mise en relief par les beaux travaux de M. Metchnikoff sur la *phagocytose* (1).

La phagocytose s'accomplit à la fois dans le sang circulant et dans les tissus. Après une inoculation intra-veineuse, les microbes sont très rapidement englobés par les globules blancs, à tel point que quelques minutes suffisent souvent pour qu'on n'en trouve plus de libres dans le plasma.

Mais c'est principalement dans les tissus que les globules blancs engagent la lutte avec les parasites. Cette phagocytose interstitielle n'est que le dernier acte d'une série de phénomènes défensifs qui la préparent. Les globules blancs, pour aller à la rencontre des microbes dans les tissus, doivent sortir des vaisseaux: c'est le phénomène de la *diapédèse* décrit par Cohnheim. La diapédèse s'accomplit à la faveur de réactions vaso-motrices produisant une vaso-dilatation et un ralentissement du cours du sang dans les capillaires. Or les sécrétions microbiennes donnent naissance à des corps qui déterminent, par action sur les centres nerveux, soit la vaso-dilatation, soit la vaso-constriction: ce sont les *ectasines* et les *anectasines*, signalées par le professeur Bouchard en 1891 (2). Dès lors vous vous représentez facilement la série des phénomènes qui se succèdent: les microbes ayant pénétré dans un point de l'organisme y sécrètent des substances qui sont absorbées, circulent et impressionnent les centres vaso-moteurs; ceux-ci réagissant, la diapédèse a lieu.

Sortis des vaisseaux de la région infectée, les globules blancs sont attirés par les sécrétions microbiennes, en vertu de la chimiotaxie dont je vous ai parlé précédemment. Ils parviennent ainsi dans le foyer même de l'infection, engagent la lutte avec les parasites, et tantôt succombent, tantôt triomphent en englobant les microbes.

(1) E. METCHNIKOFF, *Virchow's Archiv*, 1887 et *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1887 et années suivantes.

(2) BOUCHARD, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 26 oct. 1891.

Lorsqu'ils succombent, ils subissent une désintégration : leur protoplasma se colore difficilement, des granulations graisseuses peuvent apparaître, comme on en voit dans les globules de pus. Cette dissolution graduelle des leucocytes morts constitue la *leucolyse* (1). Les produits microbiens sont riches en substances qui détruisent les leucocytes et qu'on appelle *leucocidines*.

Il arrive parfois que les leucocytes qui ont englobé des microbes sont à leur tour absorbés par des macrophages. Ainsi dans le charbon, les cellules des capillaires hépatiques englobent les leucocytes chargés de bactériidies (2).

En dehors de l'infection, à l'état normal, les leucocytes meurent et disparaissent après avoir accompli leur cycle évolutif. On trouve dans le sang normal 1 ou 2 p. 100 de formes en dégénérescence, telles que cellules à protoplasma déchiqueté ou éclaté, à granulations éparses, cellules sans noyau, noyaux sans protoplasma. Mais on connaît mal cette fin naturelle des globules blancs. On sait toutefois que la rate détruit des leucocytes, du moins la variété polynucléaire. Absorbés par les macrophages de la rate et des ganglions, ces leucocytes morts se transforment en petits corps réfringents, fortement basophiles qui constituent les « tingible Körper » de Flemming.

Telles sont, dans leurs grandes lignes, l'évolution et les propriétés des globules blancs. Je n'ai pu, bien entendu, entrer dans de grands détails et je n'ai visé qu'à vous en donner une idée sommaire, mais suffisante, je l'espère, pour vous montrer quelles importantes fonctions sont dévolues aux globules blancs, soit dans la nutrition de l'organisme normal, soit dans la défense de l'organisme malade.

(1) WERIGO. *Ann. de l'Institut Pasteur*, janv. 1894.

(2) GUMPRECHT (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1896) a décrit dans la leucémie les phases de cette destruction : la membrane nucléaire disparaît, le contenu du noyau se mêle au protoplasma, et le tout se confond en une masse homogène, qui se vacuolise et se dissout.

ONZIÈME LEÇON

ÉQUILIBRE LEUCOCYTAIRE. — POLYNUCLÉOSES

Formule leucocytaire. — Technique. — Variations aux différents âges. — Variations physiologiques. — Variations pathologiques. — Troubles circulatoires et anémie. — Polynucléoses. — Infections chirurgicales; suppurations et pyosepticémies. — Grippe. — Rhumatisme. — Pneumonie. — Érysipèle. — Scarlatine.

Depuis les travaux de Virchow, de Malassez, de Hayem, la quantité de globules blancs contenue dans un millimètre cube de sang a été soigneusement recherchée et établie à l'état physiologique et pathologique.

Mais cette étude de la leucocytose quantitative semble de nos jours tout à fait insuffisante pour apprécier de façon exacte la réaction leucocytaire.

Depuis que l'on connaît mieux les différentes formes de leucocytes, depuis surtout que l'on commence à pénétrer l'origine, la fonction, les propriétés des différentes sortes d'éléments blancs du sang, on tend à substituer à la recherche de la leucocytose quantitative, l'étude de la leucocytose dite qualitative, c'est-à-dire des proportions relatives des différentes variétés de leucocytes.

Leucocytose quantitative et qualitative sont à l'état normal assez fixes et parallèles, et les globules blancs gardent entre eux une proportion relativement constante, à laquelle MM. Leredde et Lœper (1) ont donné le nom d'*équilibre leucocytaire*.

(1) E. LEREDDE et LOEPER, L'équilibre leucocytaire (*Presse médicale*, 25 mars 1899, p. 141). — Voir aussi : EHRLICH et LAZARUS, Die Anämie, in *Traité de Pathologie* de Nothnagel, Vienne, 1898; — G. DEMONT, La formule hémoleucocytaire normale (*Annales de la Polyclinique de Lille*, nos 2, 5, 7, 1900).