

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).



C'est à l'étude des modifications de cet équilibre leucocytaire que sont surtout consacrés les travaux hématologiques de ces dix dernières années.

La numération qualitative des globules blancs se fait sur des préparations de sang sec.

Je ne m'attarderai pas à vous décrire à nouveau comment vous devez examiner une lame de sang sec, à l'aide de quels fixateurs et de quels colorants. Mais je dois ajouter que, pour arriver à une numération, à un pourcentage exacts, il faut compter sur une même ligne, tout en parcourant la lame de sang d'avant en arrière, un nombre au moins égal à 300, voire 500 leucocytes. De cette façon, comme l'a bien montré M. Jolly dans un excellent travail (1), les erreurs sont négligeables et le pourcentage est presque rigoureusement exact à un élément près.

En même temps il est toujours utile de faire une numération parallèle de la quantité totale de leucocytes, car il est possible de voir varier l'équilibre leucocytaire, c'est-à-dire la proportion relative des divers globules blancs, alors que leur nombre total n'est pas modifié, c'est-à-dire qu'il n'y a pas leucocytose, car une seule des formes cellulaires peut être augmentée aux dépens, en quelque sorte, des autres.

En outre, on peut observer une augmentation du nombre total des leucocytes, autrement dit une leucocytose, à cause de l'augmentation d'une seule variété; le simple pourcentage des globules blancs pourrait alors faire croire à une diminution des autres variétés d'éléments.

Avant d'aborder l'étude de la formule leucocytaire pathologique, je dois vous donner quelques indications sur ce qu'est cette formule à l'état physiologique, et sur les modifications appréciables, mais minimales et passagères il est vrai, qu'elle subit à l'état de santé.

Chez l'adulte, d'après les recherches de Jolly (2), de Stiénon,

(1) JOLLY, Sur la numération des différentes variétés de globules blancs du sang (*Arch. de méd. exp.*, 1896, p. 510).

(2) J. JOLLY, Thèse de Paris, 1898.

de Leredde et Bezançon (1), les polynucléaires atteignent le chiffre moyen de 66 à 70 p. 100. On compte, d'autre part, pour 100 globules blancs, environ 30 à 35 éléments à un seul noyau, dont 30 lymphocytes et 4 ou 5 grands mononucléaires. Les éosinophiles, toujours rares, ne dépassent jamais le chiffre de 1 à 3 p. 100; enfin on peut rencontrer quelques formes rares ou anormales, mastzellen, éléments altérés, myélocytes, plasmazellen en nombre toujours infime (1 à 2 p. 100).

Chez l'enfant, la proportion de lymphocytes est plus considérable (de 40 à 45 p. 100); les éosinophiles dépassent souvent le taux habituel (2 à 5 p. 100); enfin les polynucléaires sont moins nombreux que chez l'adulte. Cette formule de l'enfant se rapproche de celle de certains animaux de laboratoire, en particulier du lapin et du cobaye, sans que la similitude soit d'ailleurs complète (2).

Chez le *vieillard*, un fait domine, c'est l'augmentation du nombre des polynucléaires qui atteint le chiffre de 70 à 75 p. 100, ce qui avait fait dire à quelques auteurs que le sang vieillissait comme les autres parties de l'organisme, le polynucléaire représentant pour eux non pas un élément différencié dès l'origine, mais un leucocyte adulte.

Les variations de la formule aux différents âges de la vie, dont nombre de travaux ont montré l'importance, ont été récemment étudiées par Max Carstanjen (3). Cet auteur, comme Guindobin (4), étudiant l'évolution de la leucocytose dès la naissance, a vu que le sang des 24 premières heures était riche en polynucléaires; du 6<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour le nombre des éléments plurinucléés égale celui des éléments lymphocytiques, mais au 12<sup>e</sup> jour le lymphocyte devient prédominant. Quant aux éosinophiles, il les croit variables plutôt avec l'individu qu'avec l'âge.

(1) E. LEREDDE et F. BEZANÇON, Principales formes cellulaires du tissu conjonctif et du sang (*Presse médicale*, 23 nov. 1898, p. 307).

(2) Le sang du lapin contient, en effet, une forte proportion de polynucléaires à granulations dites pseudo-éosinophiles, qui font défaut chez l'homme.

(3) MAX CARSTANJEN, *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1900.

(4) GUINDOBIN, *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, Bd. XXV, p. 187; FISCHL, *ibid.*, Bd. XVII et XVIII.



L'époque de la journée à laquelle est faite la prise de sang, l'état de sommeil ou de veille, de digestion ou de jeûne, de repos ou de fatigue font varier le nombre des leucocytes en plus ou en moins; mais il faut bien le dire, l'équilibre leucocytaire garde une fixité plus grande que la leucocytose totale.

La fatigue, d'après Larrabee (1), produit une leucocytose polynucléaire, et une marche de 40 kilomètres peut élever le taux des leucocytes à 14 000 et 22 000 : l'origine de cette leucocytose est vraisemblablement toxique comme celle de la fièvre de fatigue des anciens auteurs.

Il semble que le *froid*, par les modifications vaso-motrices auxquelles il donne lieu, diminue le nombre total des leucocytes circulant dans le sang périphérique. Encore récemment M. Rey (2) a donné les résultats d'une expérience démonstrative et Winternitz (3) a insisté sur l'hypoleucocytose déterminée par les bains froids.

La *stase* périphérique entraîne, au dire de Rey, Stiénon (4), Bize (5), des modifications inverses avec augmentation des polynucléaires. On peut s'en rendre aisément compte en piquant un doigt à la base duquel on a placé une ligature élastique.

Ce fait est à rapprocher de l'augmentation apparente des leucocytes chez les asystoliques.

L'*émotion* peut agir de façon très différente suivant qu'elle se traduit par des phénomènes de vaso-constriction ou de vasodilatation, de ralentissement ou d'accélération du courant circulatoire (6).

La *leucocytose digestive*, signalée depuis longtemps déjà par le professeur Hayem, ne fait plus à l'heure actuelle aucun doute. Le jeûne produit un effet inverse et diminue le nombre des globules blancs. Lucciani (7), sur le célèbre jeûneur Succi,

(1) R. C. LARRABEE, Leucocytosis after violent exercise (*Journ. of the medic. research.*, janv. 1902).

(2) REY, Thèse de Paris, 1899.

(3) WINTERNITZ, *Arch. für exp. Path. und Pharmacie*, XXXVI, p. 212.

(4) STIÉNON, *Loc. cit.*

(5) BIZE, Thèse de Paris, 1899.

(6) DECASTELLO et GRINER, *Wiener klin. Wochenschrift*, 13 avril 1899.

(7) LUCCIANI, *Das Hungern*, Hamburg und Leipzig, 1890.

a vu la leucocytose, qui était avant le jeûne de 14 500, faire place à la leucopénie, et le nombre des leucocytes tomber après quelques jours de jeûne à 840 par millimètre cube.

Le travail digestif peut élever dès la première heure le taux des leucocytes jusqu'à 12 et 15 000; le maximum est, en général, atteint dès la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> heure (1). MM. Leredde et Løper ont constaté que cette augmentation portait surtout sur les polynucléaires et leur conclusion est identique à celle de Jaffa (2), de von Limbeck, de Rieder. Il y a plus, la nature des aliments ingérés a également une importance. Le régime lacté absolu produit une leucocytose constante et une polynucléose marquée que j'ai souvent constatée avec M. Løper.

On s'est efforcé de tirer de cette leucocytose digestive des indications sur le fonctionnement du tube digestif et plus particulièrement de l'estomac. Certains auteurs ont cru que l'absence de leucocytose digestive était un bon signe de cancer gastrique (3). Cette conclusion est beaucoup trop absolue et récemment encore, Hoffmann (4), examinant 24 cas de cancer, 8 d'ulcère, 14 de dyspepsie sans lésions reconnues, a vu la leucocytose manquer bien plus du fait du trouble du fonctionnement gastrique que de la lésion en cause. Aussi, sans nier l'absence de leucocytose digestive dans la majorité des cas de néoplasmes gastriques, ne peut-on faire de cette absence un signe important du cancer de l'estomac [Jez, Müller, Schneyer, Chadbourne (5)].

Peut-être doit-on, d'ailleurs, faire la part du travail de digestion gastrique et d'absorption intestinale, et même faire entrer en ligne de compte avec Schneyer (6) l'atteinte plus ou moins

(1) D'après Tikhonov, il y a, pendant les deux premières heures qui suivent le repas, une hypoleucocytose, puis une augmentation de leucocytes de 30 p. 100, portant sur les polynucléaires et atteignant son maximum à la 4<sup>e</sup> heure, pour décroître ensuite. V. A. TIKHONOV, *Centrabl. f. allgem. Pathol.*, déc. 1901.

(2) JAFFA, *Société de méd. interne de Berlin*, juillet 1900; JEZ, *Wiener klin. Wochenschrift*, 29 avril 1898; VON LIMBECK, *Grundriss ein klin. Path. des Blutes*, Jena, 1892; RIEDER, *Beitr. zur Kenntniss der Leucocytose*, Leipzig, 1892.

(3) ASCOLI, Sull'iperleucocitosi digestiva (*Policlinico*, 1896).

(4) HOFFMANN, in *Revue de Path. int.*, 1900.

(5) CHADBOURNE, *Berliner klin. Wochenschrift*, 1896.

(6) SCHNEYER, Cité par PARMENTIER, art. *Sang* du *Traité de médecine et de thérapeutique* de Brouardel et Gilbert.



profonde, l'envahissement plus ou moins précoce du système lymphatique (1).

Toutes ces considérations ne sont pas inutiles, car elles vous montrent la nécessité de ne jamais procéder à un examen du sang à une période voisine des repas et de tenir compte, dans l'appréciation d'une leucocytose pathologique, des variations qui peuvent résulter de l'alimentation, de la fatigue, etc.

Parmi les causes physiologiques moins fréquentes, qui peuvent aussi faire varier l'équilibre leucocytaire, je dois encore vous citer la menstruation et la grossesse.

La *menstruation*, au dire de M. Hayem, produit une augmentation de leucocytes de 2 à 3 000 par millimètre cube. Cette leucocytose est une polynucléose. M. Løper a vu survenir à la fin de la crise menstruelle une hypoleucocytose assez marquée avec une éosinophilie notable.

La *leucocytose gravidique* a fait l'objet de nombreux travaux. MM. Malassez et Hayem signalent l'augmentation du nombre total des leucocytes : Moleschott et Nasse (2) ont compté jusqu'à 13 000 globules blancs. M. Maurel a vu l'augmentation des polynucléaires surtout intense chez les primipares, moins accentuée, parfois absente chez les multipares.

Pour Hibbard et Franklin White (3), cette leucocytose subit une courbe ascendante depuis le commencement du travail jusqu'à la délivrance, puis tombe brusquement. Les conclusions du travail de ces auteurs sont conformes à celles plus récentes encore de Mannicini (4).

L'étude de la réaction leucocytaire au cours de la *lactation* est encore bien incomplète, et il serait prématuré de conclure.

Avant d'aborder l'étude de la leucocytose dans les maladies, il est nécessaire de voir encore quelle action peuvent avoir sur le taux absolu et relatif des leucocytes quelques états morbides tels que l'agonie, l'asystolie, l'anémie résultant soit de la saignée,

(1) KROKIEWICZ, *Arch. für Verdauungs-Krankheiten*, 1900, n° 1.

(2) Cité par PARMENTIER, *Loco citato*.

(3) HIBBARD et FRANKLIN WHITE, *Journal of experimental medicine*, 1898.

(4) MANNICINI, *Arch. ital. di gynec.*, 1899.

soit de véritables maladies du sang comme la chlorose et l'anémie pernicieuse progressive.

Pendant l'*agonie*, Litten admet l'augmentation du nombre des leucocytes dans les vaisseaux périphériques. Le taux des polynucléaires s'élève d'ailleurs toujours à l'approche de la mort, et ces modifications doivent être sans doute mises sur le compte de la stase périphérique.

Dans le cours des cardiopathies et surtout pendant les crises d'*asystolie* et de *cyanose*, l'examen du sang a montré à plusieurs auteurs l'augmentation du nombre des polynucléaires. La cyanose périphérique, quelle qu'en soit la cause, au dire de Manniscalco (1), est la raison directe de ces variations. Il ne s'agit ici que de trouble mécanique, de stase des leucocytes dans les capillaires des membres. L'hyperleucocytose est tout à fait analogue et parallèle à l'hyperglobulie que l'on constate si fréquemment dans ces cas.

Les travaux concernant les modifications du sang sous l'influence de la *saignée* ou des *hémorragies*, quelles qu'elles soient, sont innombrables. Malheureusement les conclusions n'en sont nullement concordantes et l'on est peu fixé encore à l'heure actuelle sur la véritable signification de la leucocytose post-hémorragique (2). Certains l'attribuent à la réparation du sang, d'autres avec M. Malassez à l'infection de la plaie. M. Maurel, qui a repris l'étude de la question, a constaté 1/2 heure après la saignée une augmentation des polynucléaires qui se maintient jusqu'au 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> jour. M. Dominici a vu de plus l'apparition d'éléments souches de polynucléaires en même temps que des hématies nucléées. La question des hématoblastes ne paraît plus avoir, actuellement, l'importance que lui attribuait M. Hayem dans ses premiers travaux (3).

L'injection de sérum artificiel produit chez l'animal une leucocytose et une polynucléose évidentes; il en est de même

(1) MANNISCALCO, *Arch. ital. de méd. interne*, 1900.

(2) Voir MAUREL, *Acad. de méd.*, 1896, et plus récemment DOUGLAS HEAD, *Amer. med. Assoc.; Med. Record*, 8 juin 1901.

(3) Voir aussi J. JOLLY, Sur la réparation du sang dans un cas d'anémie aiguë post-hémorragique (*Arch. de méd. expér.*, juill. 1901, p. 499).



chez l'homme; mais, les injections étant faites ici dans un but thérapeutique, les résultats de l'examen du sang sont un peu faussés par l'état antérieur du malade (1).

Je ne vous parle pas pour le moment des injections de sérums antitoxiques, tels que le sérum antidiphthérique; j'y reviendrai plus tard.

De ces quelques données expérimentales, il est permis de rapprocher les résultats de l'examen de la leucocytose dans les états anémiques.

Il y a quelques années, la numération des hématies, l'évaluation de leur teneur en hémoglobine attireraient surtout, et à juste titre d'ailleurs, l'attention des hématologistes. Depuis peu on se préoccupe également de la réaction leucocytaire. M. Léger (de Bordeaux) a vu dans la *chlorose* l'augmentation des polynucléaires et la diminution des lymphocytes. Presque à la même époque, MM. Gilbert et Weil (2) publiaient un travail complet sur la question. Pour ces auteurs, les leucocytes sont très fréquemment modifiés dans la chlorose, tantôt augmentés, tantôt diminués; l'équilibre leucocytaire ne semble pas varier, mais presque tous les globules blancs portent l'empreinte d'un état pathologique manifeste. Les polynucléaires sont souvent surchargés de particules hémoglobiques, fait déjà vu par M. Hayem (3), mais controuvé par M. Jolly (4); ces éléments sont fréquemment effrités, déchiquetés; le protoplasma des mononucléaires prend plus énergiquement les matières colorantes basiques, les éosinophiles sont souvent éclatés, leur noyau effiloché, leurs granulations inégales et inégalement réparties. Cet état des éléments blancs du sang a été signalé par M. Hayem (5) dans ses récentes leçons, et MM. Launois et

(1) A. CLAISSE, Modifications de la leucocytose par les injections salines massives dans les infections (*Soc. de Biologie*, 18 juillet 1896).

(2) GILBERT et WEIL, Les leucocytes dans la chlorose (*Soc. de Biol.*, 4 février 1899).

(3) HAYEM (*Soc. de Biologie*, 1899); — Sur la surcharge granuleuse des polynucléaires (*Presse médicale*, 7 oct. 1899).

(4) JOLLY, Sur la surcharge dite hémoglobique des leucocytes (*Soc. de Biol.*, 18 février 1899).

(5) HAYEM, *Leçons sur les maladies du sang*, recueillies par PARMENTIER et BENSUADE. Paris, 1900.

Weil (1) ont observé des altérations semblables dans l'*anémie pernicieuse progressive*.

Le chapitre des leucocytoses pathologiques est si étendu, il a fait l'objet de travaux si nombreux qu'il me sera impossible de vous donner ici autre chose qu'un aperçu de l'état actuel de la question.

Lorsque la leucocytose apparaît chez un animal ou chez l'homme à la suite d'une infection ou d'une intoxication quelconque, elle est presque toujours caractérisée par l'augmentation de l'élément le plus important, le plus phagocytaire: le polynucléaire neutrophile. Aussi presque toutes les maladies aiguës infectieuses sont-elles des maladies à leucocytose polynucléaire ou plus simplement, comme on a coutume de le dire, à *polynucléose*.

Il est des cas, plus rares il est vrai, où la réaction sanguine se traduit, à une période plus ou moins rapprochée du début, par une augmentation soit des lymphocytes, soit des gros mononucléaires, soit encore des éosinophiles. Aussi a-t-on coutume de caractériser ces affections sous le nom de maladies à mononucléose, à lymphocytose, à éosinophilie.

Mais il faut bien se garder, lorsqu'on trouve, à un jour donné, une augmentation de tel ou tel des éléments blancs du sang, de conclure que cette réaction est spécifique de la maladie en question. Car la formule leucocytaire peut varier aux diverses périodes de l'affection. Aussi, pour établir la formule hémoleucocytaire, selon l'expression de MM. Chantemesse et Rey (2), faut-il étudier le sang tous les jours et suivre à la fois la courbe de la leucocytose totale et la courbe des différents globules blancs.

Je passerai d'abord en revue avec vous la classe des maladies à polynucléose, qui sont de beaucoup les plus nombreuses et dans lesquelles on peut, d'ores et déjà, ranger presque toutes les *infections à tendance phlegmasique ou suppurative*.

M. Malassez, qui constata le premier l'augmentation des

(1) LAUNOIS et WEIL, cités par GILBERT et WEIL, *loc. cit.*

(2) A. CHANTEMESSE et E. REY, La formule hémoleucocytaire de l'érysipèle (*Presse médicale*, 1<sup>er</sup> juillet 1899, p. 316).