

Jawein (1) croit, par contre, à l'élévation du taux des polynucléaires.

Leizius (2) affirme que l'équilibre n'est pas modifié, ce qui, en définitive, implique une augmentation proportionnelle de tous les éléments.

Zeleneff, Monod (3) ont constaté que la formule de certaines syphilis secondaires se rapprochait de celle de certaines leucémies lymphatiques. M. Carrière, examinant un cas de typhose syphilitique (4), a noté 15 000 leucocytes et 79 mononucléaires p. 100.

Je crois avec M. Læper qu'il faut se garder de généraliser ces résultats et qu'il y a lieu de distinguer l'examen fait à la période primaire, de celui qui est fait à la période secondaire.

Sur 6 cas d'accidents primitifs, amygdaliens, labiaux, génitaux, M. Læper a trouvé une prédominance marquée de véritables lymphocytes et une leucocytose de 13 000 à 15 000 globules blancs.

Cette lymphocytose existait dans tous les cas; cela ne veut point dire que dans la période prodromique, pendant l'incubation du chancre, il n'y eût pas dans le sang une leucocytose polynucléaire; mais, les malades ne venant consulter que lorsque le chancre est apparu, il est difficile de savoir quelle était leur formule sanguine avant l'apparition de ce chancre (5).

Au cours des syphilides secondaires, il est fréquent de trouver de la polynucléose, mais la mononucléose n'est pas rare, surtout au cours des syphilides nodulaires, et la formule ne paraît présenter rien de constant. En outre, l'éosinophilie a été signalée par divers auteurs.

A quoi peut-on attribuer la mononucléose de la syphilis? Est-ce à la réaction ganglionnaire souvent si intense à la pre-

(1) JAWEIN, *Thèse de Pétersbourg*, 1896.

(2) LEIZIUS, *Thèse de Dorpat*, 1899; — ZELENEFF, *Medicinsk Obosrenije*, Moscou. Bd. XLI.

(3) JACQUES MONOD, De l'anémie syphilitique (*Thèse de Paris*, 1900, n° 62); — BECKER, *Deutsche med. Wochenschrift*, août 1900.

(4) CARRIÈRE, Typhose syphilitique (*Gaz. des hôp.*, 19 janvier 1901).

(5) Voir plus récemment la communication de MM. SABRAZÈS et MATHIS sur le sang dans la syphilis, le tabes et la paralysie générale (*Soc. de Biol.*, 18 janv. 1902).

mière période de la syphilis? peut-être même à la réaction de la rate constatée fréquemment, peut-être encore à l'afflux d'éléments uninucléés dans toutes les productions nodulaires de la syphilis, chancre et syphilides nodulaires?

Ce qui permettrait peut-être de faire entrer surtout en ligne de compte l'hypertrophie et l'excès de fonctionnement du tissu lymphoïde, c'est que la lymphocytose persiste au delà de la durée du chancre ou de la lésion cutanée et peut se prolonger plusieurs mois chez un syphilitique.

D'ailleurs il est encore une maladie qui retentit de façon très prédominante sur les ganglions, et qui donne lieu, elle aussi, à une lymphocytose très accentuée; je veux parler de la *coqueluche*. M. Meunier (1) a vu monter la leucocytose à 25 000, et la lymphocytose à 60 et 65 p. 100. Ces résultats ont été confirmés par MM. Bezançon et Labbé.

Il est vrai que M. Carrière (2) a observé une polynucléose assez marquée, atteignant 85 p. 100, dont le maximum serait à la période catarrhale. Aussi peut-on, là encore, se demander si la lymphocytose de la période d'état n'est pas, comme la lymphocytose de la fièvre typhoïde, comme l'hypopolynucléose de la rougeole, précédée d'une phase de leucocytose polynucléaire. Mais cette question ne présente qu'un intérêt purement théorique. Pratiquement, il suffit de savoir qu'à l'époque où la maladie est constituée, où le diagnostic doit être posé, la réaction sanguine est assez nettement caractérisée.

Dans les *oreillons*, Türk a signalé la polynucléose avec éosinophilie légère, tandis que Sacquépée (3) admet que la leucocytose, modérée, porte surtout sur les mononucléaires (formes moyennes et lymphocytes, mais que la complication d'orchite, sans diminuer le nombre absolu des mononucléaires, augmente

(1) H. MEUNIER, La leucocytose dans la coqueluche (*Société de Biologie*, 1896, et *Arch. de méd. des Enfants*, avril 1899).

(2) G. CARRIÈRE, Le sang dans la coqueluche et l'adénopathie trachéo-bronchique (*Soc. de biologie*, 1<sup>er</sup> févr. 1902, p. 141).

(3) E. SACQUÉPÉE, Formule hémoleucocytaire des oreillons (*Arch. de méd. expér.*, janv. 1902, p. 114).



considérablement les polynucléaires. On peut se demander, avec M. Lœper, si cette différence ne tient pas à ce que M. Sacquépée a observé la poussée parotidienne seulement à la phase d'état et la poussée testiculaire dès ses débuts.

Il semble difficile de rattacher au groupe des maladies à mononucléose ou à lymphocytose les affections produites par le *bacille tuberculeux*. En effet, comme nombre d'auteurs, entre autres Stiénon (1), l'ont déjà indiqué, comme je l'ai vu avec M. Lœper, comme M. Pavillard (2) l'a encore avancé dans sa thèse, la plupart des tuberculeux observés à l'hôpital présentent un sang assez riche en leucocytes et où prédominent les polynucléaires. Mais cette réaction banale n'est pas la réaction de la tuberculose, c'est plutôt celle d'une foule de microbes d'infection secondaire qui pullulent dans les tuberculoses ouvertes, cavernes ou cavernules. Pour étudier la formule de l'infection tuberculeuse, il faut donc étudier des infections jeunes, des tuberculoses fermées.

La tuberculose aiguë granulique, plus particulièrement, qu'elle se généralise à tous les organes ou qu'elle se limite aux séreuses, produit une leucocytose moyenne et une lymphocytose presque toujours très accentuée (3).

La granulie expérimentale détermine, chez le lapin et chez le chien, une lymphocytose très évidente. Mais cette élévation du taux des lymphocytes n'est pas immédiate; et l'on voit toujours, aussitôt après l'injection et pendant un temps variable, affluer les polynucléaires dans le sang. La même succession des deux formes cellulaires s'observe dans le liquide articulaire du genou d'un chien inoculé dans la jointure.

La réaction de l'infection tuberculeuse ne se produit donc que progressivement : elle se constitue en quelque sorte petit à petit.

(1) STIÉNON, *Loc. cit.*

(2) H. PAVILLARD, Recherches sur la leucocytose dans la tuberculose pulmonaire (*Thèse de Paris*, 1900, n° 324), et EHRLICH, *Zeitschrift für klin. Med.*, Bd. I, Heft 3.

(3) CH. ACHARD et M. LŒPER, Les globules blancs dans la tuberculose (*Société de Biologie*, 8 décembre 1900), et RILLE, *Wiener klin. Wochenschrift*, 1893.

C'est d'ailleurs ce qui arrive dans la formation même du nodule tuberculeux. Les remarquables et classiques travaux de M. Borrel (1), les recherches de Kostenitsch et Wolkow (2), de Dembinsky (3) ont montré que l'introduction du bacille tuberculeux dans un tissu faisait affluer vers ce tissu les polynucléaires; puis, vers le deuxième jour environ, les mononucléaires et les lymphocytes apparaissent et prennent part à l'édification du tubercule qui, à quelque âge qu'on l'examine, est toujours formé par une accumulation de cellules épithélioïdes et embryonnaires : morphologiquement ces cellules sont absolument identiques aux lymphocytes et sans doute de même origine qu'eux (4).

Il est remarquable de voir combien les réactions leucocytaires locale et générale sont parallèles au cours des expériences chez l'animal, combien même elles sont semblables chez l'homme au cours de la granulie et surtout de la tuberculose granulique des séreuses. Tous les nodules tuberculeux, qu'ils occupent la plèvre, le péritoine, le péricarde, les méninges, sont constitués par des lymphocytes; le liquide qui baigne ces cavités est riche en lymphocytes comme MM. Widal et Ravaut l'ont montré; et, comme je l'ai constaté avec M. Lœper, la réaction sanguine, minime il est vrai, est caractérisée par une lymphocytose évidente.

(1) A. BORREL, Tuberculose pulmonaire expérimentale (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1893); — YERSIN, Étude sur le développement du tubercule expérimental (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, p. 243).

(2) KOSTENITSCH et WOLKOW, Recherches sur le développement du tubercule expérimental (*Arch. de méd. exp.*, 1892, p. 741). — Tuberculose expérimentale du rein (*Ibid.*, février 1894, p. 63).

(3) DEMBINSKY, Recherches sur le rôle des leucocytes dans la tuberculose expérimentale sous-cutanée (*Thèse de Paris*, 1899, n° 616).

(4) Le nodule tuberculeux est sur ce point comparable aux nodules rabiques, lépreux, etc. (CH. ACHARD et M. LŒPER, *Société de Biologie*, 23 févr. 1901.) — Des constatations semblables à celles des auteurs précédents ont été faites par MM. Lœper et Esmonet dans les tubercules du foie et du testicule produits par l'inoculation sanguine du bacille de Koch chez le chien : d'abord apparaissent des foyers de polynucléaires glycogénés, puis les tubercules se constituent avec une couronne de polynucléaires à la périphérie et une zone centrale de cellules uninucléées très analogues aux lymphocytes et abondamment glycogénées. M. LŒPER et CH. ESMONET, La glycogénèse des tubercules granuliques du foie et du testicule (*Bull. de la Soc. anatomique*, mai 1902).



Ces réactions des tissus à l'égard du bacille tuberculeux, dont la réaction sanguine n'est en somme que le reflet, ne sont pas tout à fait semblables à celles que déterminent les poisons isolés de ce bacille. Botkine (1) a réussi, par injection de tuberculine, à déterminer de la polynucléose, puis de la lymphocytose et de l'éosinophilie. Il ne semble pas que la tuberculine puisse, comme on l'a cru, déterminer d'emblée cette éosinophilie chez l'individu normal.

Toutes les affections que je viens de vous indiquer sont caractérisées par la prolifération des éléments adultes appartenant soit à la série myéloïde (polynucléaires), soit à la série lymphoïde (lymphocytes).

Or les recherches de ces dernières années, celles surtout d'Ehrlich, de Dominici, de Weil, ont isolé du groupe des leucocytoses pathologiques une variété de réaction, caractérisée par l'afflux des éléments-souches de polynucléaires, c'est-à-dire des myélocytes. La myélocytose se rencontre dans la variole, peut-être dans la vaccine, certainement dans une variété de leucémie dite pour cette raison myélogène (Neumann).

Certes, cette notion, de date récente, était tout à fait inconnue des premiers auteurs qui se sont occupés des globules blancs au cours de ces affections. Il n'en est pas moins vrai que leurs travaux méritent d'être signalés.

Verstraeten (2) et M. Brouardel (3) avaient, dans la *variole*, noté une leucocytose évidente et tout à fait proportionnelle à la fièvre. M. Hayem (4) évalue cette leucocytose à 11 à 32000. Golgi (5) pense que la leucocytose est forte dans les varioles suppurées, faible dans les varioles hémorragiques où l'on trouve, par contre, des hématies nucléées. L'opinion d'auteurs

(1) BOTKINE, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1892.

(2) VERSTRAETEN, Note sur le sang des malades atteints de variole (*Bulletin de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 1875, p. 1005).

(3) BROUARDEL, *Bulletins de la Soc. méd. des hôpitaux*, 1870.

(4) HAYEM, *Du sang*, 1889, et *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1896.

(5) GOLGI, Sulle alterazioni del midollo del ossa nel vaiuolo (*Rivista clinica di Bologna*, 1873, p. 238).

plus récents tels que Halla (1), Pée (2), ne diffère pas beaucoup de celle de leurs prédécesseurs.

Une mention spéciale doit être réservée au travail de R. Pick (3) (1893), qui fixa la courbe de la leucocytose varioleuse. Peu abondante dans la varioloïde, la leucocytose est moyenne à la période d'éruption de la variole banale; elle est forte à la période de suppuration.

Le travail de M. E. Weil (4) confirme les résultats de Pick en ce qui concerne la leucocytose totale; mais ce qu'il apporte de nouveau et d'intéressant, c'est l'étude des éléments cellulaires, c'est l'étude cytologique de la réaction sanguine. La même recherche fut faite parallèlement par MM. Courmont et Montagard (5) qui arrivèrent aux mêmes conclusions que M. Weil.

La plupart des cas de variole examinés par ces auteurs ont donné, pour 6 à 9000 leucocytes au total, un chiffre de polynucléaires inférieur à la normale et une élévation marquée du taux des polynucléaires. Le fait le plus curieux c'est, au dire des auteurs, l'existence dans le sang d'une notable proportion de cellules anormales, d'éléments-souches; de mononucléaires basophiles, neutrophiles, éosinophiles même; de plasmazellen, de cellules dites d'irritation de Türk, indice du profond remaniement des organes hématopoïétiques et surtout de la moelle osseuse (E. Weil).

Cette réaction sanguine très spéciale apparaît, au dire de M. Weil, dès la période des rash; elle garderait toute sa pureté au cours de la formation des pustules et même de leur suppuration. Enfin elle semble prédominer toujours malgré l'apparition de complications, telles que les otites, broncho-pneumonies, etc.

(1) HALLA, Ueber die Hämoglobingehalt, etc. (*Zeitschrift für Heilkunde*, Bd IV, 1884, p. 198).

(2) PÉE, *Untersuch. über Leucocytose* (Thèse de Berlin, 1890).

(3) R. PICK, Untersuchungen über das quantitative etc. (*Arch. für Dermat und Syphilis*, 1893, Bd XXV, p. 63).

(4) E. WEIL, *Société de Biologie*, 23 juin 1900, et *Le sang et les réactions défensives de l'hématopoïèse dans l'infection varioleuse* (Thèse de Paris, 1901, n° 224).

(5) J. COURMONT et V. MONTAGARD, La leucocytose dans la variole (*Société de Biologie*, 16-30 juin 1900; — *Journal de physiol. et de path. gén.*, 1<sup>er</sup> juillet-1<sup>er</sup> septembre 1900, p. 557 et 771).



La variole imprime son cachet à la formule habituelle de ces maladies.

Dans les pustules de la variole, M. Weil a trouvé les mêmes éléments que dans le sang : mononucléaires neutrophiles et éosinophiles, mais une proportion un peu plus élevée de polynucléaires.

La variole hémorragique se caractérise également par une myélocytose; mais tandis que Golgi (1) croyait à l'apparition d'hématies nucléées abondantes, M. Weil n'en a rencontré que rarement et en faible proportion.

L'intérêt de ces constatations ne peut échapper à personne. Le diagnostic peut trouver un appoint puissant dans l'examen du sang des varioleux. Je sais bien que cette formule, cette réaction myélocytaire peut se retrouver dans d'autres infections : je l'ai rencontrée avec M. Lœper dans un cas de fièvre typhoïde hémorragique; mais elle est si fréquente dans la variole, disent les auteurs cités plus haut, si exceptionnelle dans les autres maladies infectieuses, surtout dans les maladies éruptives, à l'exception de la vaccine, qu'elle prend la valeur d'un signe presque pathognomonique.

A la période des rash simulant la rougeole ou la scarlatine, voire l'érythème polymorphe, à la période d'éruption variolique, plus ou moins semblable aux pustules de Colles, à l'aéné, à la syphilis varioliforme, on peut, dit M. E. Weil, faire le diagnostic par l'examen du sang.

Le pronostic peut aussi bénéficier de ces constatations; en effet, une diminution notable du taux des polynucléaires est un signe de pronostic grave et même presque fatal.

MM. Roger et Weil ont réussi à reproduire la formule dite spécifique de la variole en inoculant aux lapins le parasite qu'ils ont découvert dans cette maladie. Bien plus, les modifications prolifératives des organes hématopoïétiques des animaux inoculés étaient voisines de celles des organes de l'homme mort de variole. Cette étude, qui a été faite d'une façon approfondie

(1) GOLGI, *Loc. citato*.

par MM. Roger, Josué et Weil (1), avait été déjà tentée par Golgi. Cet auteur avait distingué la réaction érythroblastique — nous dirions aujourd'hui normoblastique — observée dans la variole hémorragique, de la réaction leucocytaire de la moelle observée dans la variole simple. M. E. Weil, reconnaissant dans le sang les formes médullaires les plus caractérisées, compare la réaction de la moelle osseuse variolique à celle de la leucémie myélogène : même abondance d'éléments-souches, mononucléaires granuleux de tout ordre, formes de transition, même absence de polynucléaires. Cette réaction myélocytaire est d'ailleurs très faible dans le cas de variole foudroyante.

M. E. Weil revient également sur les recherches de MM. Bezançon (2) et Arnaud (3) concernant la rate dans la variole. Il y retrouve la transformation myéloïde signalée par M. Dominici avec une abondance d'hématies nucléées, de mégacaryocytes, de mononucléaires granuleux neutrophiles.

Le ganglion participe à cette réaction myélogène dans une certaine mesure et on y note de plus une quantité assez considérable de plasmazellen.

Enfin M. Weil croit également à une transformation myéloïde du tissu cellulo-adipeux sous-cutané et périspécial, que M. Dominici considère comme un tissu hématopoïétique endormi.

Comme vous pouvez en juger, les mêmes éléments qui circulent dans le sang se retrouvent dans les organes producteurs, indice certain de la participation considérable de l'appareil hématopoïétique à la défense de l'organisme dans la variole.

Je vous ai déjà indiqué, chemin faisant, que la formule de la vaccine de l'homme et des animaux se rapprochait, au dire de MM. Roger et Weil, Enriquez et Sicard (4), Courmont et

(1) H. ROGER, O. JOSUÉ et E. WEIL, La moelle osseuse dans la variole (*Bull. de la Société anat.*, 11 juillet 1900, p. 705, et *Arch. de méd. expér.*, septembre 1900, p. 543).

(2) F. BEZANÇON, La rate (*Thèse de Paris*, 1895).

(3) ARNAUD, La variole hémorragique (*Revue de médecine*, mars-avril 1899).

(4) E. ENRIQUEZ et A. SICARD, Examens hématologiques au cours de l'éruption vaccinale (*Soc. de Biologie*, 1<sup>er</sup> décembre 1900).



Montagard (1), de celle de la variole. Cette opinion n'est pas partagée par M. Dominici (2) qui, étudiant la vaccine expérimentale du lapin, a vu se succéder une phase de polynucléose très marquée, du 3<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour, et une phase, où l'immunité est acquise, de mononucléose notable.

Ainsi, d'après M. Dominici, la réaction sanguine de la vaccine ne différerait pas des réactions des infections expérimentales, éberthiennes, streptococciques, pneumococciques et autres, que j'ai étudiées avec M. Lœper (3).

Enfin dans la *varicelle*, maladie dont les rapports avec la variole ont été souvent discutés, la formule leucocytaire serait semblable à celle de la variole d'après M. Émile Weil, tandis que, d'après d'autres auteurs, elle en serait différente (4).

J'arrive à une maladie des plus importantes, dont l'étude clinique est déjà ancienne, mais dont l'analyse histologique est de date relativement récente : la *leucémie*.

Ce sont deux médecins français, Barth et Donné, qui paraissent avoir découvert, en 1839, la maladie à laquelle Virchow donna, en 1845, le nom de *Leukämie*, *Weissesblut*, et Bennett celui de leucocythémie. Mais l'observation de Barth et Donné, prise en 1839, ne fut publiée qu'en 1856.

Dès ses premiers travaux, Virchow avait tenté de diviser la leucémie en deux variétés : l'une, où abondaient surtout les leucocytes de petit volume, était la leucémie ganglionnaire ; l'autre, où l'augmentation portait surtout sur les gros globules blancs, était la leucémie splénique. A chacune de ces formes

(1) J. COURMONT et V. MONTAGARD, La leucocytose de la vaccine (*Journal de physiol. et de path. générale*, 15 janvier 1901, p. 63).

(2) DOMINICI, *Société de Biologie*, juin 1901.

(3) CH. ACHARD et M. LŒPER, La formule leucocytaire dans quelques infections expérimentales (*loc. cit.*).

(4) La myélocytose serait inconstante, et la formule leucocytaire différerait le plus souvent de celle de la variole, d'après les recherches plus récentes de MM. NOBÉCOURT et P. MERKLEN (Les leucocytes dans la varicelle, *Journal de physiol. et de pathol. gén.*, mai 1901). Elle ne s'écarterait guère de la normale, d'après les observations faites chez les jeunes enfants, après l'éruption, par MM. ED. WEIL et DESCOS (de Lyon) (*Ibid.*, mai 1902, p. 504).

correspondait cliniquement l'augmentation de volume, ici de la rate, là des ganglions.

En 1869, Béhier décrivit une forme de leucémie intestinale ; MM. Ranvier, Besnier, Malassez et Debove créèrent la leucémie cutanée. Successivement on isola dans la leucémie des formes amygdaliennes, thyroïdiennes. En 1870, Neumann découvrit la leucémie médullaire ou myélogène.

Cette classification était fondée sur les modifications cliniques et l'état macroscopique des organes atteints au maximum dans la maladie. Mais une autre division s'établissait d'elle-même. Dans certains cas, les augmentations de volume des ganglions ou de la rate s'accompagnaient de modifications sanguines ; dans d'autres, les modifications sanguines faisaient défaut. Aussi Bonfils sépara-t-il de la leucémie certains cas où les tuméfactions ganglionnaires existaient sans augmentation des leucocytes : ces cas, vus déjà sans doute par Hodgkin en 1832, furent décrits sous le nom d'*adénie*.

L'examen du sang des leucémiques fit voir à Ehrlich que les formes cellulaires n'étaient pas identiques dans tous les cas, et de nos jours on tente de classer les leucémies non d'après les modifications apparentes des organes, mais bien d'après la forme cellulaire qui prédomine dans le sang. Suivant que les globules blancs les plus nombreux proviennent du tissu myéloïde ou lymphoïde, MM. Dominici, Ehrlich, Denys, Sabrazès (1) donnent à ces deux formes les noms de leucémie myélogène et de leucémie lymphatique.

Je ne m'occuperai pas ici de la leucémie au point de vue clinique ; je vous dirai seulement quelles sont les modifications de l'équilibre leucocytaire et globulaire dans le sang des leucémiques, modifications qui permettent, même à un examen rapide, de caractériser la maladie.

Le sang des leucémiques est en général pâle, grumeleux, puriforme même, à tel point que Bennett pensait à une transformation purulente du sang.

(1) DOMINICI, *Soc. de Biologie*, février-mars 1900 ; — DENYS et SABRAZÈS, Rapports au Congrès de médecine de Lille, 1899.