

tologique de la maladie primitive, peut également être reconnu par ce moyen. La formule très spéciale de certaines affections peut aussi aider à leur diagnostic : par exemple la fièvre typhoïde, la variole; c'est enfin la base essentielle du diagnostic des différentes sortes de leucémie.

Le pronostic peut encore bénéficier de l'examen des globules blancs. Dans les maladies qui s'accompagnent de polynucléose, l'excès même ou au contraire l'insuffisance de cette réaction est un signe de fâcheuse signification. Au contraire, la persistance des éosinophiles pendant le cours de la maladie, leur réapparition et leur augmentation à la période de déclin et dans la convalescence sont de bon augure.

QUATORZIÈME LEÇON

LES GLOBULES BLANCS EN DEHORS DU SANG. LE CYTO-DIAGNOSTIC

Les globules blancs dans les sérosités. — Technique de l'examen. — Épanchements pleuraux. — Épanchements péritonéaux. — Épanchements de la tunique vaginale. — Liquide céphalo-rachidien. — Épanchements articulaires. — Synovites à grains riziformes. — Bulles, vésicules et pustules cutanées. — Épreuve du vésicatoire.

Nous n'avons étudié jusqu'ici les variations leucocytaires que dans le sang. Mais les vaisseaux sanguins ne sont pour les globules blancs qu'une voie de passage.

Ces éléments naissent en dehors du sang et c'est en dehors du sang qu'ils accomplissent aussi la plupart de leurs fonctions. En examinant seulement le sang, l'observateur fait donc un peu comme un étranger qui, arrivant dans une ville pour étudier les mœurs de ses habitants, se contenterait de regarder les passants dans les rues; il pourrait, sans doute, prendre ainsi une idée de leurs allées et venues, de leurs usages, de leurs travaux; mais s'il voulait connaître certains détails, approfondir la façon dont ils vivent et dont ils travaillent, il devrait pénétrer dans les maisons, visiter les édifices où se déploie leur activité.

De même il serait beaucoup plus intéressant pour le clinicien d'observer les globules blancs au point même où a lieu la réaction morbide, dans l'intimité des tissus. Le plus souvent cette étude lui est interdite. Elle est possible néanmoins dans certaines circonstances, et notamment lorsque l'état pathologique a développé des réactions leucocytaires dans les cavités séreuses.

On sait, depuis assez longtemps, que les épanchements séreux

d'origine inflammatoire, les hydro-phlegmasies contiennent en plus grande abondance les éléments cellulaires et les albumines que les épanchements d'origine mécanique ou hydropisies. L'examen microscopique a aussi, depuis longtemps, montré que les épanchements en voie de transformation purulente renferment dès le début des globules de pus assez nombreux, en sorte qu'il existe par exemple des pleurésies histologiquement purulentes. Enfin l'on a maintes fois signalé l'importance de la constatation des cellules néoplasiques dans un liquide épanché pour le diagnostic de sa nature cancéreuse.

Les travaux d'Ehrlich et la distinction des diverses variétés de globules blancs ne pouvaient manquer d'être appliqués à l'étude des éléments figurés de ces liquides pathologiques. Ehrlich, en 1882, constatait la présence de leucocytes uninucléés dans les pleurésies séro-fibrineuses. Wentworth (1), en 1896, trouvait dans le liquide céphalo-rachidien de la méningite tuberculeuse des lymphocytes et quelques polynucléaires. Bernheim et Moser (2), en 1897, y constataient aussi, dans cette même affection, des mononucléaires et quelquefois des polynucléaires comme dans la méningite cérébro-spinale aiguë (3).

Mais ce sont surtout les recherches de MM. Widal et Ravaut qui ont attiré l'attention sur ce point. On doit à ces auteurs d'avoir donné à cette étude une grande extension, d'en avoir tiré un procédé général d'exploration qu'ils ont nommé *cyto-diagnostic*, et d'avoir montré les indications qu'il pouvait fournir à la clinique.

(1) WENTWORTH, Some experimental works on lumbar puncture of the subarachnoid space (*Arch. of Pediatrics*, 1896, p. 567).

(2) BERNHEIM et MOSER. Ueber die diagnostische Bedeutung der Lumbar-punction (*Wiener klin. Wochens.*, 1897, p. 468).

(3) Il convient d'ajouter que KORCZYRSKI et WERNICKI (*Przeglad lekarski*, 1896, nos 17 et 18) avaient proposé d'utiliser l'étude des globules blancs dans les épanchements pleuraux et péritonéaux pour le diagnostic : les épanchements séreux simples renfermant presque exclusivement des lymphocytes, alors que la présence des polynucléaires indiquerait, d'après eux, la tendance à la suppuration ou la nature cancéreuse du liquide. WINIARSKI (*Kronika lekarska*, 1896, n° 12) avait aussi insisté sur l'importance des lymphocytes dans les épanchements séreux. — M. WIDAL (A propos du cytodagnostic, *Presse médicale*, 5 oct. 1901, p. 489) a d'ailleurs contesté l'exactitude de leurs conclusions.

Pour étudier les globules blancs dans les sérosités, il importe d'abord de les recueillir en assez grand nombre. Aussi lorsque le liquide n'en renferme pas une très grande quantité, ce qui est le cas général, est-il nécessaire de le centrifuger et même, comme l'ont recommandé MM. Widal et Ravaut, de le centrifuger dans un tube effilé, de manière que le culot se forme dans l'effilure.

S'il s'agit d'un liquide fibrineux, on pourra soit le défibriner par battage ou par agitation avec des perles de verre avant de le soumettre à la centrifugation, soit au contraire le centrifuger immédiatement, avant que la coagulation ait eu le temps de se produire. On peut enfin laisser le coagulum se faire et entraîner avec lui tous les globules blancs, puis rompre ce coagulum par agitation avec des perles de verre, décanter le liquide, le centrifuger et étaler le culot sur lames.

Quant à la fixation et à la coloration des éléments, elle se fait suivant la même technique que pour le sang.

Les globules blancs qu'on rencontre dans les épanchements sont identiques à ceux du sang. Les plus fréquemment trouvés sont les lymphocytes et les polynucléaires. Les polynucléaires viennent évidemment des capillaires sanguins par diapédèse. Quant aux lymphocytes, ils paraissent provenir surtout de la prolifération des cellules endothéliales des séreuses (1); cependant il en est, pour certains auteurs, qui résulteraient de la désintégration des polynucléaires (2).

Les *épanchements pleuraux* (3), d'après l'examen des leucocytes, se distinguent en épanchements mécaniques ou hydrothorax et épanchements inflammatoires ou pleurésies.

(1) WIDAL, RAVAUT et DOPTER, Sur l'évolution et le rôle phagocytaire de la cellule endothéliale dans les épanchements des séreuses (*Soc de Biologie*, 18 juill. 1902, p. 1005).

(2) PATELLA, *Policlinico*, 15 fév. 1902; — WOLFF, *Berliner klin. Wochenschr.*, fév. 1902; — A. JARDINI, Essudati e transudati (*Riforma med.*, 27 et 28 oct. 1902, p. 267 et 279); — MONTAGARD, Sur les prétendus lymphocytes des épanchements pleuraux (*Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 5 déc. 1902, p. 566).

(3) P. RAVAUT, Le diagnostic de la nature des épanchements séro-fibrineux de la plèvre (cytodagnostic) (*Thèse de Paris*, 18 déc. 1901, n° 105).

Les *épanchements d'origine mécanique* des cardiaques et des brightiques ne renferment que très peu de globules blancs, quelques rares lymphocytes seulement. Par contre, on y trouve des cellules desquamées, des placards endothéliaux de quatre à huit cellules. Mais dans les cas d'infarctus sous-pleuraux, des polynucléaires peuvent apparaître dans le liquide, comme l'ont indiqué MM. Barjon et Cade (1) et comme je l'ai constaté aussi avec M. Laubry.

Les globules blancs sont nombreux au contraire dans les pleurésies, mais avec des caractères différents suivant la nature de l'épanchement.

Dans les *pleurésies séro-fibrineuses* dites simples, dont l'origine *tuberculeuse* est généralement admise, et qui, dans les cas de MM. Widal et Ravaut, ont donné 5 fois sur 7 la tuberculose par l'inoculation expérimentale, les globules blancs consistent surtout en lymphocytes; on n'y trouve qu'un ou deux p. 100 de polynucléaires; enfin les cellules endothéliales sont rares et disséminées.

Dans les pleurésies séro-fibrineuses qui surviennent chez les phthisiques avérés, il y a au contraire peu de lymphocytes, tandis que les polynucléaires sont abondants.

Mais ce sont là les formules cytologiques des pleurésies tuberculeuses à leur période d'état. En effet, la formule varie aux différents stades, comme l'ont bien montré MM. Barjon et Cade (2). Au début des pleurésies tuberculeuses, on observe, ainsi que l'a également noté M. Sacquépée (3), une grande abondance de cellules endothéliales, et aussi quelques polynucléaires, qui précèdent les lymphocytes (4). D'autre part, dans la pleurésie tuberculeuse secondaire, consécutive à la tuberculose du poumon, et renfermant des polynucléaires, on peut,

(1) BARJON ET CADE, Formule cytologique spéciale des pleurésies par infarctus chez les cardiaques (*Soc. de Biologie*, 22 juin 1901).

(2) BARJON ET CADE, Cytologie des épanchements dans les séreuses d'après cent examens (*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, 7 mars 1902).

(3) E. SACQUÉPÉE, Évolution cytologique d'une pleurésie tuberculeuse primitive ponctionnée dès le deuxième jour (*Gaz. hebdomad.*, 10 juill. 1902, p. 639).

(4) Ce résultat est conforme à ce que j'ai observé avec M. LOEPER dans les séreuses articulaires infectées expérimentalement de tuberculose.

comme l'ont constaté MM. Widal et Ravaut, voir l'évolution vers la guérison s'annoncer par la substitution de la lymphocytose à la polynucléose. Par exception, les éosinophiles peuvent prédominer dans la pleurésie tuberculeuse (54 p. 100 dans un cas de Widal et Ravaut).

Enfin la pleurésie purulente tuberculeuse est caractérisée par la polynucléose.

Les pleurésies *septiques* renferment des polynucléaires. Telles sont celles que produisent les microbes pyogènes. Dans les épanchements pneumococciques on trouve surtout des polynucléaires, quelques lymphocytes, de gros macrophages et des cellules endothéliales isolées.

Au contraire, les pleurésies typhoidiques, produites par le bacille d'Eberth, renferment peu de polynucléaires, des lymphocytes abondants, de grands mononucléaires, des cellules endothéliales, et parfois des éosinophiles dans la proportion de 23 à 54 p. 100.

Les éosinophiles se trouvaient aussi dans un épanchement pleural de la période secondaire de la *syphilis*, observé par MM. Widal et Ravaut.

La pleurésie *rhumatisme* paraît correspondre à deux types : dans l'un les polynucléaires prédominent; dans l'autre, ce sont les cellules endothéliales (1).

MM. Sicard et Monod (2), dans un cas de pleurésie développée au cours d'une *leucémie*, ont constaté que la formule leucocytaire, presque calquée sur celle du sang, montrait surtout des formes anormales, mononucléaires neutrophiles et éosinophiles. Ce sont aussi les mêmes éléments caractéristiques que dans le sang qui ont été trouvés dans les épanchements pleuraux des leucémiques par Ehrlich, Strauss, Milchner.

(1) J. CASTAIGNE ET F. RATHERY, Examen de l'exsudat et de la perméabilité pleurale au cours des pleurésies rhumatismales (*Soc. de biologie*, 11 janv. 1902, p. 17). — CH. DOPTER, Cytodiagnostic d'un épanchement pleural de nature rhumatismale (*Ibid.*, p. 27). — JARVIS, Contrib. à l'étude du rhumatisme pleural (*Thèse de Paris*, 6 mai 1902).

(2) A. SICARD ET R. MONOD, Épanchement pleurétique avec formule histologique au cours de la leucémie myélogène (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 7 déc. 1900, p. 1173).

Dans les pleurésies *cancéreuses*, on rencontre en général des cellules néoplasiques, souvent volumineuses et glycogénées, des placards endothéliaux et des globules blancs, lymphocytes ou polynucléaires (1).

Enfin l'étude de l'hémithorax a montré à MM. Tuffier et Milian que la formule leucocytaire du liquide pleural est d'abord, comme on le conçoit aisément, celle du sang; puis les polynucléaires diminuent (2); mais si l'épanchement suppure, les polynucléaires augmentent. Dans un cas personnel observé avec M. Lœper, et concernant un hémithorax d'origine traumatique qui renfermait le bacille pyocyanique et était en voie de transformation purulente, les polynucléaires étaient abondants.

Expérimentalement MM. Widal et Ravaut ont produit chez les animaux des pleurésies de diverse nature et étudié leur formule leucocytaire. Dans l'intoxication diphtérique, ils ont constaté la lymphocytose pleurale. En inoculant dans le péritoine du bacille d'Eberth, ils ont vu survenir des pleurésies renfermant des polynucléaires, des éosinophiles et quelques lymphocytes. Ils ont obtenu des polynucléaires dans les pleurésies tuberculeuses développées par l'inoculation intra-pleurale du bacille de Koch, et des polynucléaires avec des lymphocytes dans celles obtenues à la suite de l'inoculation intra-péritonéale.

Ces résultats expérimentaux diffèrent quelque peu, comme vous le voyez, de ce qu'on observe en clinique.

L'étude cytologique des *épanchements péritonéaux* n'est pas aussi instructive pour le diagnostic que celle des liquides pleuraux, car la plupart des ascites, quoique d'origine diverse, ont des formules leucocytaires assez peu différentes.

D'après les recherches que j'ai faites sur ce point avec M. Lœper, il nous a paru que les ascites d'origine mécanique, chez les cardiaques et les cirrhotiques, renferment peu de mono-

(1) J. LE MONNIER, La pleurésie hémorragique cancéreuse (*Thèse de Paris*, 21 janv. 1903, n° 148).

(2) Les lymphocytes prédominaient et les éosinophiles étaient abondants dans un cas observé par M. E. SACQUÉPÉE (Étude physiologique et cytologique sur l'hémithorax traumatique, *Gaz. hebdomad.*, 3 juill. 1902, p. 613).

nucléaires et de lymphocytes et de plus quelques cellules endothéliales hydropiques, surtout dans les épanchements anciens.

Dans toutes les ascites nous avons trouvé des lymphocytes et de gros mononucléaires dans la proportion de 15 à 35 p. 100, plus abondants en général dans les épanchements de péritonite tuberculeuse. Quant aux placards endothéliaux, nous les avons rencontrés principalement dans les péritonites chroniques des néoplasmes bénins ou malins : kystes ovariens, fibromes, cancers (1).

On possède encore bien peu de documents sur la cytologie des *péricardites*. Dans une péricardite tuberculeuse ponctionnée pendant la vie, Rendu (2) a noté la prédominance des lymphocytes, et dans une péricardite brightique, MM. Dopter et Tanton signalent des cellules endothéliales, de rares polynucléaires et des lymphocytes plus nombreux.

Les *épanchements de la tunique vaginale* ont été étudiés par MM. Widal et Ravaut, Peyrot et Milian. Les hydrocèles dites essentielles renferment des cellules endothéliales dissociées sans leucocytes, ou bien quelques lymphocytes seulement avec des placards endothéliaux. La vaginalite hémorragique contient peu de polynucléaires et de lymphocytes. La vaginalite blennorrhagique est caractérisée par des polynucléaires et la vaginalite tuberculeuse par des lymphocytes, de sorte que cette différence peut être utilisée pour le diagnostic.

M. Lœper a vu, dans la vaginalite chronique, des cellules

(1) Voir aussi DOPTEY et TANTON, Note sur l'examen cytologique des épanchements de diverses séreuses (*Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 12 juill. 1901, p. 838). Ces auteurs ont trouvé des polynucléaires prédominants dans un cas de cirrhose atrophique. — M. LABBÉ (*Le Cytodiagnostic*, 1 vol. des Actualités médicales, Paris, 1903, p. 59) a observé surtout des placards endothéliaux dans un cas de cancer colloïde. — Dans des recherches faites avec M. VITRY, M. F. LEJARS (*Chirurgie des grosses ascites*, *Sem. médic.*, 23 mars 1903, p. 93) a constaté des lymphocytes en abondance dans les ascites tuberculeuses, des placards endothéliaux d'une façon inconstante dans les ascites cancéreuses, des cellules muqueuses dans les ascites symptomatiques des kystes ovariens.

(2) H. RENDU, Péricardite tuberculeuse à grand épanchement : deux ponctions successives, la seconde suivie d'une injection de naphthol camphré. Guérison (*Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 22 mars 1901, p. 286).

endothéliales et des lymphocytes, — dans la vaginalite blennorrhagique, des polynucléaires, — dans la vaginalite typhoïdique à bacille d'Eberth, des polynucléaires (72 p. 100) avec des mononucléaires assez nombreux (28 p. 100) (1).

Le liquide céphalo-rachidien a fait, dans ces derniers temps, l'objet d'un grand nombre de recherches cytoscopiques. Vous savez que ce liquide s'obtient sur le vivant par la ponction lombaire. Comme il ne renferme souvent qu'un très petit nombre d'éléments, il est indispensable dans la plupart des cas de le centrifuger dans un tube effilé (2). D'après la technique conseillée par M. Widal, il importe de recueillir 3 à 6 centimètres cubes de liquide dans les tubes mêmes qui seront soumis à la centrifugation, sans transvaser le liquide. Ces tubes ne doivent pas présenter une effilure trop fine, car après la centrifugation, qui dure dix minutes, il faut vider ces tubes en les renversant et les laisser égoutter, puis introduire dans l'effilure du tube maintenu renversé l'effilure beaucoup plus fine d'une pipette, avec laquelle on gratte et on dissocie le culot de centrifugation, parfois invisible à l'œil nu. Les gouttelettes ainsi recueillies sont ensuite chassées de la pipette et étalées sur 2 ou 3 lames, dont elles ne couvrent guère que 2 ou 3 millimètres carrés. Le séchage, la fixation et la coloration se font par les procédés habituels.

A l'état normal, le liquide céphalo-rachidien ne renfermerait pas d'éléments figurés, d'après MM. Widal, Sicard et Ravaut, ou ne contiendrait que quelques rares lymphocytes.

Dans les méningites cérébro-spinales aiguës, provoquées par divers microbes septiques et pyogènes, les polynucléaires sont de beaucoup prédominants. Expérimentalement, c'est aussi de polynucléaires que se compose l'exsudat des méningites pro-

(1) Voir aussi CH. JULLIARD, De l'utilisation clinique de la cytologie, la cryoscopie et l'hématolyse dans les épanchements de quelques séreuses chirurgicales (séreuses vaginale, articulaire, sac herniaire) (Thèse de Genève, 1901, n° 23).

(2) On a même conseillé de coller les éléments à la surface de la lamelle au moyen d'une solution de blanc d'œuf (X. LEWKOWICZ, Le cytodagnostic, *Presse méd.*, 17 août 1901, n° 66).

duites par MM. Widal, Sicard et Ravaut, au moyen du staphylocoque, du pneumocoque, du bacille d'Eberth.

Au contraire dans la méningite tuberculeuse, les recherches de Wentworth, Bernheim et Moser, Widal, Sicard et Ravaut (4) ont démontré que les globules blancs de l'exsudat sont composés principalement de lymphocytes et, d'après ces derniers auteurs, il en est de même dans la méningite tuberculeuse expérimentale, dont le liquide renferme 70 p. 100 de lymphocytes.

Voilà donc un moyen de distinguer sur le vivant la méningite tuberculeuse des méningites septiques. Toutefois, il faut savoir que cette règle souffre des exceptions.

D'une part, en effet, la méningite tuberculeuse n'a pas toujours pour formule la lymphocytose exclusivement. On a publié un certain nombre de cas dans lesquels les polynucléaires s'y trouvaient en proportion plus ou moins abondante (2). D'après les recherches de MM. Barjon et Cade (3), on peut quelquefois rencontrer soit des cellules endothéliales fort nombreuses, soit des polynucléaires prédominants, soit des lymphocytes n'apparaissant qu'après les polynucléaires; quelquefois même il n'y a point du tout de leucocytes.

D'autre part, en dehors des méningites proprement dites et des méningites aiguës en particulier, d'autres affections cérébro-spinales, capables de simuler la méningite tuberculeuse, peuvent donner lieu à une lymphocytose arachnoïdienne analogue.

Ainsi j'ai vu, avec M. Laubry, un malade chez qui nous avions

(1) WIDAL, SICARD et RAVAUT, Cytodiagnostic de la méningite tuberculeuse (*Soc. de Biol.*, 13 oct. 1900 et *Presse méd.*, 17 oct. 1900).

(2) LEWKOWICZ (de Cracovie) (*loc. cit.*) a rapporté 6 cas de méningite tuberculeuse (sur 30 observés) dans lesquels les polynucléaires prédominaient sur les lymphocytes, ceux-ci n'atteignant que la proportion de 11 à 16 p. 100. Cette particularité lui paraît être en rapport avec la présence de lésions caséuses dans les centres nerveux. — M. MARCOU-MUTZNER (Cytodiagnostic et méningite tuberculeuse *Arch. génér. de Méd.*, sept. 1901, p. 345) a constaté aussi une grande prédominance des polynucléaires dans une méningite tuberculeuse à exsudat purulent. Il en était de même dans les cas de MM. MÉRY et BABONNEIX (*Soc. de pédiatrie*, févr. 1902), GUINON et SIMON (*Ibid.*, avril 1902).

(3) F. BARJON et A. CADE, Note sur la cytologie du liquide céphalo-rachidien dans les méningites tuberculeuses (*Bull. de la Soc. méd. des hôpit. de Lyon*, 23 mai 1902, p. 331).