

distinguer les simples hydropisies des épanchements inflammatoires et, dans certains cas aussi, pour distinguer la pleurésie tuberculeuse des autres épanchements pleuraux, la vaginalite tuberculeuse de la vaginalite blennorrhagique, la méningite tuberculeuse des méningites aiguës séptiques, le tabes et la paralysie générale des névroses et des psychoses.

C'est donc un procédé d'investigation fort intéressant; mais en l'appliquant, le clinicien ne doit jamais perdre de vue les notions essentielles d'anatomie pathologique générale qui concernent les réactions leucocytaires. Ces réactions n'ont rien de spécifique: des processus de causes multiples peuvent engendrer une réaction identique, et une même cause pathogénique peut engendrer des réactions différentes, suivant son mode d'action et suivant le stade d'évolution du processus morbide. Par suite, la lymphocytose et la polynucléose des séreuses peuvent résulter chacune d'affections distinctes, et le même irritant est capable, suivant les circonstances, de provoquer l'une ou l'autre. Le polynucléaire, élément phagocytaire microphage par excellence, n'a qu'un rôle transitoire, et traduit un processus aigu; le mononucléaire a un rôle durable, il caractérise surtout les processus évoluant avec une certaine lenteur, ayant tendance à l'organisation. Aussi les renseignements que le clinicien doit demander à la cytoscopie des humeurs sont-ils d'ordre anatomique, et non étiologique.

QUINZIÈME LEÇON

MÉCANISME ET SIGNIFICATION DES VARIATIONS LEUCOCYTAIRES

Variations expérimentales de la formule leucocytaire. — Rapports des variations leucocytaires avec la fièvre, la composition chimique du sang, l'excrétion urinaire.
— Parallélisme des réactions leucocytaires générale et locale, réaction leucopoiétique. — Rôle des variations leucocytaires dans la défense de l'organisme.

Dans l'étude que nous avons faite des variations leucocytaires du sang et des sérosités, nous avons toujours vu la nature de ces variations rester tout à fait indépendante de la cause pathogène. Aussi bien dans le sang que dans les sérosités, une même formule leucocytaire peut répondre à des maladies de causes tout à fait distinctes, et une même maladie peut donner lieu, suivant les circonstances et suivant les stades de son évolution, à des formules différentes.

Il est d'ailleurs facile de s'en convaincre, en ce qui concerne les maladies infectieuses, par l'expérimentation (1). L'injection de cultures microbiennes diverses, bacille d'Eberth, colibacille, proteus, streptocoque, pneumocoque, bacille tuberculeux même, dans la circulation sanguine ou sous la peau d'un animal, détermine toujours, dans les vingt-quatre heures qui suivent, la polynucléose et la leucocytose. A cette première phase fait suite une phase d'hypoleucocytose avec mononucléose et enfin éosinophilie. Ces résultats sont d'ailleurs comparables à ceux obtenus par M. Dominici (2), qui a constaté dans la vaccine expérimentale du lapin une formule tout à fait banale et semblable à celle des autres infections.

(1) Ch. ACHARD et M. LÖEPER, La formule leucocytaire dans quelques infections expérimentales (*Soc. de Biol.*, 4 mai 1901).

(2) DOMINICI, *Ibid.*, juin 1901.

Mais cette leucocytose et cette polynucléose ne se produisent pas en général immédiatement. Le plus souvent, une phase d'hypoleucocytose précède la phase de réaction sanguine. Telles sont, du moins, les conclusions de la plupart des auteurs et plus particulièrement de Everard et Demoor, de Löwit, de Wérigo, de Goldscheider et Jacob, de Bruce. Cette hypoleucocytose expérimentale est rarement constatée en clinique et je vous ai signalé dans la pneumonie l'apparition de la réaction sanguine dès le stade de frisson, c'est-à-dire dès le premier signe de réaction de l'organisme à l'infection.

Cette hypoleucocytose initiale expérimentale est différemment interprétée par les auteurs. Wérigo, Rieder, Schultz l'attribuent à l'afflux des leucocytes du sang circulant vers le foyer infectieux jusqu'au moment où les appareils hématopoïétiques, réagissant à leur tour, déversent dans le sang imprégné de la substance active une quantité plus ou moins considérable d'éléments blancs.

D'autres auteurs, avec Löwit, pensent qu'il existe dès le début de l'infection une leucolyse précédant l'hypergenèse de leucocytes. Cette leucolyse est loin d'être admise aujourd'hui. Elle est fortement battue en brèche depuis les travaux de Popoff, Goldscheider et Jacob, Wright. Elle paraît pourtant bien réelle chez les animaux auxquels on a injecté certaines substances toxiques : la peptone, dans les expériences de M. Delezenne (1), le sérum d'anguille, dans celles de MM. Clerc et Løper (2); dans ces cas, fait intéressant, ce sont principalement les polynucléaires qui disparaissent, en raison même de leur fragilité.

Pour ce qui est de la formule leucocytaire, il est vraiment curieux de voir que, même au cas d'infections qui chez l'homme déterminent la mononucléose ou du moins semblent la déterminer, la réaction sanguine chez l'animal se traduit par un afflux de polynucléaires, puis par la mononucléose et l'éosinophilie. Il n'y a sans doute là qu'une apparence. Il est facile de

(1) DELEZENNE, Travaux du Laboratoire de physiologie de Montpellier, 1898.

(2) A. CLERC et M. LØPER, Formule hémoleucocytaire de l'intoxication par le sérum d'anguille (*Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902, p. 1062).

saisir, dès le début, la réaction leucocytaire d'un animal auquel on injecte à un jour donné une toxine ou une culture quelconque; or, on n'examine presque jamais les malades à la période d'invasion de la maladie, mais bien quand la maladie est confirmée. Je ne prendrai qu'un exemple : la fièvre typhoïde à la période d'état se manifeste par de la mononucléose, mais cette mononucléose est secondaire; pendant les jours qui précèdent il y avait dans le sang une augmentation des polynucléaires. De sorte que la formule de presque toutes les maladies ne varie pas quant à la succession des différents types leucocytaires : *ce qui varie, c'est la rapidité avec laquelle se succèdent les trois phases de polynucléose, mononucléose et éosinophilie.*

De plus, la maladie humaine n'est pas inoculée brutalement, mais survient dans des conditions particulières, très différentes souvent de celles de la maladie expérimentale, et elle évolue avec des lésions, des symptômes, des réactions morbides également très différents : il me suffira de vous rappeler, comme preuve, combien l'infection expérimentale par le bacille d'Eberth inoculé dans les veines ou dans une séreuse diffère de la fièvre typhoïde de l'homme (1).

Les différences qu'on observe dans les variations leucocytaires dépendent donc bien moins de la cause pathogène que du mode de réaction de l'organisme à cette influence morbide. Cherchons donc dans les réactions, cliniques et anatomiques, si nous trouvons un rapport avec les variations des globules blancs.

Dans les maladies cycliques, les variations leucocytaires sont également cycliques, mais le sens des variations peut être absolument différent suivant les maladies, puisque la fièvre typhoïde, par exemple, donne des variations en moins, et la plupart des autres infections des variations en plus.

(1) Cette unité de la réaction leucocytaire dans les infections et intoxications expérimentales et humaines a été confirmée par les travaux de MM. BEZANÇON et LABBÉ, LØPER, LACAPÈRE. Cf. : BEZANÇON et LABBÉ, *Presse médic.*, nov. 1902, et *Traité de pathologie générale* de BOUCHARD, t. VI; M. LØPER, *Arch. de parasitologie*, 1902, n° 4; G. LACAPÈRE, Le macrophage (*Thèse de Paris*, 12 nov. 1902, n° 18).

La fièvre étant d'ordinaire en rapport avec la marche générale des pyrexies, les variations leucocytaires sont habituellement en rapport avec celles de la réaction thermique. C'est ainsi que dans la pneumonie ou l'érysipèle, la courbe de la température et celle des globules blancs se ressemblent beaucoup. Mais il n'y a pas pour cela de rapport proportionnel entre le degré de la température fébrile et le nombre des leucocytes, et l'on peut même voir des variations inverses, puisque la fièvre typhoïde et la rougeole s'accompagnent de leucopénie pendant la période fébrile, alors que la plupart des infections aiguës provoquent au contraire la leucocytose (1).

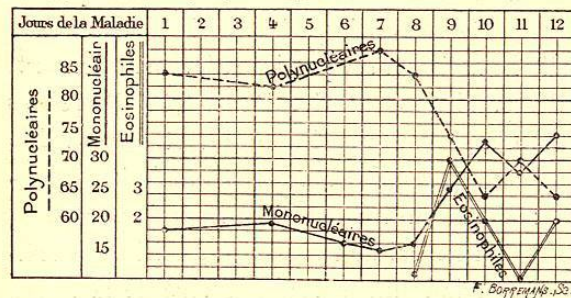


FIG. 87. — Ensemble des variations leucocytaires dans la pneumonie (Løper).

On connaît mal les rapports qui existent entre la composition chimique du sang et la formule leucocytaire. Dans les maladies fébriles avec polynucléose, le sang paraît donner une plus grande proportion de fibrine (hypérinose). De même les sérosités inflammatoires contenant des polynucléaires sont plus fibrineuses que les simples hydropisies ou même que les épanchements tuberculeux à mononucléaires. Il est vrai que le pus, qui de tous les liquides épanchés est le plus riche en polynucléaires, n'est pas riche en fibrine. Mais les polynucléaires y sont morts pour la plupart et le pus contient, sans doute, des ferments fibrinolytiques.

On s'est demandé si les variations quantitatives et qualitatives des leucocytes exercent une influence sur les substances excrétées par l'urine. Or les principaux composants normaux de

(1) BOCHMANN, HALLA, VON LIMBECK admettent une relation de cause à effet entre la leucocytose et l'hyperthermie. EVERARD et DEMOOR, STIENON ne voient dans les deux phénomènes qu'un simple parallélisme.

l'urine paraissent tout à fait indépendants de l'état des leucocytes du sang.

Toutefois certains produits attribués à la destruction des globules blancs peuvent s'éliminer par l'urine, notamment la peptone et l'acide urique. M. Løper a vu dans la pneumonie que la peptonurie et l'excrétion d'acide urique sont parallèles à la courbe des polynucléaires. Dans la leucémie on a également observé le parallélisme entre l'abondance des globules blancs du sang et l'excrétion par l'urine de peptone et d'acide urique.

Cette particularité est intéressante, en ce qu'elle semble venir à l'appui de la théorie de Horbaczewski, qui attribue à la nucléine des globules blancs l'origine de l'acide urique. En 1895, Richter n'avait pas trouvé de rapport bien constant entre les leucocytes sanguins et l'acide urique urinaire. D'autres expériences ont montré entre les deux des relations mieux établies. Kuhnau et Weis (1) ont vu s'élever l'acide urique en même temps que la leucocytose dans 3 cas de pseudo-leucémie et à la suite d'injections de tuberculine chez des tuberculeux; inversement ils ont observé l'abaissement de l'acide urique coïncidant avec l'hypoleucocytose dans la fièvre typhoïde et l'anémie. Enfin les recherches récentes de M. Løper dans la pneumonie montrent, comme je vous le disais tout à l'heure, une relation du même genre.

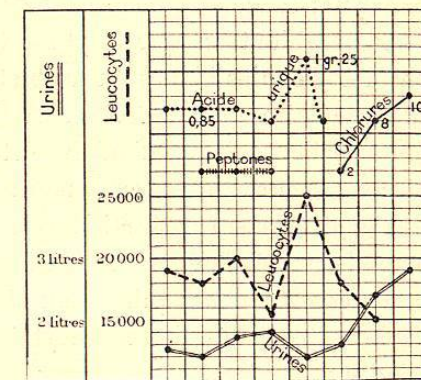


FIG. 88. — Rapport de la leucocytose et de l'excrétion urinaire dans la pneumonie (Løper).

Un rapport encore plus intéressant est celui qui existe entre les réactions leucocytaires générale et locale, c'est-à-dire entre

(1) WEIS, *Hematolog. Unters.*, Vienne, 1896, et aussi VON LIMBECK, *loc. cit.*, Iena, 1896.

la formule leucocytaire du sang et les réactions leucocytaires des différents tissus.

Les leucocytes du sang dérivent, comme je vous l'ai exposé précédemment, des organes leucopoïétiques. Les leucocytes que l'on rencontre, parfois en très grande abondance, dans les lésions locales, les foyers infectieux, les séreuses enflammées, dérivent peut-être pour une part d'une sorte de réveil du tissu leucopoïétique existant à l'état latent dans les tissus atteints. M. Ranvier pensait que les clasmatoctes des tissus, en revenant à l'état embryonnaire et en se multipliant, contribuaient à donner naissance aux leucocytes des lésions locales (1). Mais il n'est guère douteux que la plupart de ces leucocytes proviennent des globules blancs du sang et qu'ils sont sortis de l'appareil vasculaire par diapédèse. Or l'afflux, sur un ou plusieurs points de l'organisme, d'une variété particulière de leucocytes doit avoir pour conséquence naturelle leur remplacement dans le sang et leur surproduction dans les organes leucopoïétiques auxquels est dévolue leur formation.

On conçoit donc qu'il y ait dans bien des cas un parallélisme entre la réaction leucocytaire du sang et celle des tissus malades.

L'appendicite en offre un exemple remarquable. Au début, lorsque la lésion est encore simple, la formule leucocytaire du sang est normale, ou bien il y a parfois un peu de lymphocytose; or la lésion locale est une prolifération des lymphocytes du tissu lymphoïde de l'appendice. Lorsque la lésion locale passe à la purulence, apparaît une polynucléose sanguine et la paroi de l'appendice présente une véritable nappe de polynucléaires. Enfin, à la période de guérison de l'appendicite, on trouve dans le sang de l'éosinophilie, et dans la sous-muqueuse de l'appendice on constate également des éosinophiles.

D'une façon générale, dans les maladies qui s'accompagnent de polynucléose sanguine, les lésions locales, foyers infectieux, séreuses enflammées, renferment aussi en abondance des poly-

(1) Voir aussi JOLLY, Clasmatoctes et mastzellen (*Soc. de Biol.*, mai 1901).

nucléaires. C'est ce qui a lieu, par exemple, dans les abcès ou phlegmons, l'érysipèle, la pneumonie, le rhumatisme aigu.

La mononucléose sanguine peut aussi coïncider avec des réactions locales à mononucléaires. Je ne parle pas, bien entendu, des réactions locales qui s'effectuent dans les organes leucopoïétiques, mais de celles qui ont lieu directement dans les tissus infectés. Par exemple dans la granulie, alors qu'il y a partout dans l'organisme des tubercules jeunes où affluent les lymphocytes et mononucléaires, on peut trouver, comme je l'ai observé avec M. Lœper, une mononucléose sanguine.

Dans la variole, où la leucocytose est si particulière en raison de la présence des éléments-souches ou mononucléaires myélogènes, les pustules cutanées renferment aussi ces mêmes éléments (1).

Dans les maladies chroniques, le même parallélisme peut être noté. La tuberculose caséuse ouverte, avec afflux local de polynucléaires, peut s'accompagner de polynucléose sanguine, comme je l'ai vu avec M. Lœper (2).

Dans la syphilis, où nous avons observé, à la période primaire, de la mononucléose dans le sang, la lésion locale, le chancre induré présente des plasmazellen, des mastzellen, mais seulement de très rares polynucléaires.

Dans les inflammations chroniques des centres nerveux, nous avons noté aussi l'augmentation des mononucléaires du sang; or les lésions locales sont aussi constituées par des lymphocytes et des mononucléaires, comme l'ont montré les recherches faites dans le tabes, la paralysie générale, les scléroses médullaires, par M. Nageotte, la sclérose en plaques par M. Sabrazès, le liquide céphalo-rachidien par MM. Sicard et Monod, etc. (3).

Il est possible que la mononucléose que nous avons parfois

(1) ROGER et E. WEIL, Les nodules infectieux dans la variole (*Soc. de Biol.*, 9 nov. 1900).

(2) CH. ACHARD et M. LŒPER, Les globules blancs dans la tuberculose (*Soc. de Biol.*, 8 déc. 1900).

(3) SABRAZÈS et MATHIS (*Soc. de Biol.*, 18 janvier 1902) ont trouvé une légère polynucléose chez les tabétiques et les paralytiques généraux.