

observée avec M. Lœper dans les intoxications chroniques, et notamment l'alcoolisme, soit en rapport avec les inflammations chroniques, lympho-conjonctives, à tendance scléreuse, qui se produisent en pareil cas dans les viscères (1).

Dans le cancer la réaction sanguine est des plus variables. Tantôt on trouve de la leucocytose polynucléaire, voire excessivement intense comme dans certains cas de lymphosarcome; tantôt la réaction leucocytaire est nulle; parfois on peut trouver dans le sang un nombre plus considérable de mononucléaires. La formule, comme on le voit, est des plus variables, car il faut distinguer les cancers à évolution rapide des cancers à évolution lente, les épithéliomas encéphaloïdes des épithéliomas squirrheux, et faire la part de la suppuration et de l'envahissement ganglionnaire (2).

Vous voyez donc que, dans un certain nombre de cas, il est possible de constater un parallélisme entre la formule leucocytaire du sang et la réaction leucocytaire qui a lieu dans les tissus malades. Mais nous n'avons envisagé jusqu'à présent que les altérations directement produites dans les tissus par la cause pathogène. Or il est un groupe de modifications anatomiques, développées indirectement sous l'influence de la maladie, dans les organes leucopoïétiques, et qui ne peuvent manquer de jouer un grand rôle dans les variations leucocytaires du sang, car elles ont pour effet de verser dans l'appareil vasculaire des globules nouveaux.

Aussi la comparaison de la formule leucocytaire du sang avec l'état des organes leucopoïétiques donne-t-elle dans certains cas des renseignements instructifs.

L'irritation de la moelle des os ou, d'une façon plus générale, du tissu myéloïde, au début de la plupart des maladies et surtout des infections pyogènes, donne naissance à une réaction polynucléaire manifeste. C'est elle encore qui, dans certains

(1) Ch. ACHARD et M. LœPER, Les globules blancs dans l'ictère et dans quelques intoxications (*Soc. de Biol.*, 23 févr. 1901).

(2) F. FELDRASCH (*Virchow's Arch.*, 1900) a fait récemment une étude très complète des éléments éosinophiles contenus dans les tumeurs sarcomateuses ou cancéreuses.

cas, dans la variole (1) et surtout la leucémie, engendre la myélocytose sanguine.

Lorsque la lymphocytose apparaît, particulièrement dans la fièvre typhoïde, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, on peut supposer que c'est le tissu lymphoïde qui entre en scène avec sa multiplication de cellules lympho-conjonctives, dont une partie se fixe dans les viscères et y crée les nodules infectieux, tandis que l'autre modifie l'équilibre leucocytaire du sang circulant.

Cette réaction lymphocytaire est, au dire de Dominici, de Lacapère, une réaction de macrophages. Aussi n'y a-t-il rien de surprenant à constater dans les ganglions et surtout la rate une destruction de polynucléaires, par les cellules dites lympho-conjonctives. La réaction sanguine dans les maladies serait donc caractérisée d'abord par une poussée de microphages, polynucléaires; puis, de façon plus ou moins précoce, par une poussée de macrophages.

Dans certaines maladies la durée de la première est très longue; dans d'autres elle est, au contraire, éphémère.

En somme, la formule leucocytaire du sang est la résultante de plusieurs facteurs agissant en sens opposé: les uns ont pour effet d'introduire dans la circulation des éléments nouveaux; les autres d'en faire sortir un certain nombre, destinés soit à se fixer dans les tissus, soit à s'y détruire, après avoir accompli leur rôle, qui est presque toujours de concourir plus ou moins activement à la défense de l'organisme. La circulation sanguine, dans ces circonstances pathologiques, n'est pour les globules blancs qu'un lieu de passage entre les organes où ils ont pris naissance et les tissus malades.

La formule leucocytaire du sang peut donc donner une idée à la fois des réactions dont les organes leucopoïétiques sont le siège et des réactions leucocytaires qui se produisent dans les tissus altérés par la maladie. On pourrait dire, par conséquent,

(1) H. ROGER, O. JOSUÉ et E. WEIL, La moelle osseuse dans la variole (*Arch. de méd. exp.*, 1^{er} sept. 1900, p. 543), et ROGER et JOSUÉ, La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections (*Œuvre médico-chirurgicale*, Masson, 1899).

qu'elle est en quelque sorte le miroir des lésions locales, mais avec ce correctif qu'elle donne parfois une image déformée et trompeuse, puisque d'autres facteurs peuvent intervenir pour la modifier.

Dans tout ce qui précède nous avons étudié les diverses modalités des variations leucocytaires et nous avons cherché à en expliquer le mécanisme. Il nous faut maintenant nous demander quelle en est la signification, quel rôle elles jouent dans la maladie.

Tous les auteurs s'accordent actuellement pour les considérer comme utiles à l'organisme dans sa lutte contre la maladie. Elles ont pour action de défendre l'organisme et de concourir à produire l'immunité.

Les théories de l'immunité ont, comme vous le savez, fait l'objet de discussions vives et même passionnées. Deux théories surtout ont été opposées l'une à l'autre.

La théorie humorale de Büchner (1) admettait que l'immunité résulte de la présence dans les humeurs d'une substance bactéricide. Celle-ci serait le sérum d'après Emmerich et Tsuboi (2), ou une substance spéciale détruite à 55°, une alexine d'après Büchner.

La théorie phagocytaire de Metchnikoff (3) attribue la défense de l'organisme et la production de l'immunité à l'activité des globules blancs.

Or ces deux théories ne s'excluent pas en réalité, mais se complètent plutôt l'une l'autre. Plusieurs faits expérimentaux ont préparé entre les deux un terrain de conciliation. Denys (de Louvain) (4) a montré que le sang privé de leucocytes est moins bactéricide. Havet (5) a établi que le pouvoir bacté-

(1) BUCHNER, *Centralblatt für Bacteriologie*, 1889, et *Münchener med. Wochens.*, 1891-1894.

(2) EMMERICH et TSUBOI, *Centralblatt für Bacteriologie*, 1892-1893.

(3) METCHNIKOFF, *Virchow's Archiv*, 1887, et *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1887.

(4) DENYS (de Louvain), *La Cellule*, 1893.

(5) HAVET, *Ibid.*, 1893.

ricide du sang augmente avec la leucocytose. D'après Jacob, l'extrait de leucocytes est plus actif que le sang complet et ce dernier l'est plus que le sérum. Aussi admet-on plus généralement aujourd'hui une théorie mixte; les leucocytes interviennent dans la défense de l'organisme d'une façon double : par leur activité phagocytaire et en sécrétant des produits bactéricides.

Ce rôle des leucocytes est bien mis en évidence par l'expérience fondamentale de Jacob (1).

Elle consiste essentiellement à produire expérimentalement des variations leucocytaires chez des animaux et à inoculer un virus aux différents stades de ces variations, afin de déterminer l'influence qu'elles exercent sur la marche de l'infection.

Pour produire des variations des leucocytes du sang, on injecte aux animaux de l'albumose : les leucocytes diminuent d'abord, puis ils augmentent notablement et enfin tombent au-dessous de la normale avant de revenir à leur taux habituel. On observe donc trois stades successifs : l'hypoleucocytose initiale, l'hyperleucocytose et l'hypoleucocytose secondaire.

L'hypoleucocytose initiale a été attribuée par Löwit à une destruction de globules blancs ou leucolyse par la peptone; il est vrai que Tchistowitsch (2) a montré que la peptone ne détruit pas ces éléments *in vitro*. Cependant, en expérimentant chez le chien et le lapin avec la peptone et avec le sérum d'anguille, MM. Delezenne (3), Clerc et Løper (4) ont constaté l'hypoleucocytose avec diminution des polynucléaires et l'ont attribuée à la destruction des polynucléaires dont ils ont trouvé les débris dans le sang et la moelle osseuse. La leucolyse existe donc au moins dans quelques cas et sans doute elle se rencontrerait aussi dans certaines intoxications violentes. Schultze l'explique par un afflux de leucocytes dans les viscères et les vaisseaux profonds; d'autres

(1) JACOB, *Zeitschrift f. klinische Medicin*, 1897.

(2) TCHISTOWITSCH, De la leucocytose (*Centralb. f. med. Wiss.*, 7 avril 1894).

(3) DELEZENNE, Travaux du Laborat. de physiol. de Montpellier, 1898.

(4) A. CLERC et M. LØPER, La formule hémoleucocytaire de l'intoxication par le sérum d'anguille (*Soc. de Biol.*, 26 juill. 1902, p. 1062).

auteurs, Werigo, Everard et Demoor (1) estiment qu'elle est due à l'alcalescence du sang produite subitement par la solution injectée; M. Metchnikoff l'attribue à une chimiotaxie négative. On n'est pas bien fixé, en somme, sur son mécanisme. Quant à l'hyperleucocytose, elle résulterait, d'après M. Metchnikoff, d'une chimiotaxie positive faisant affluer les leucocytes dans le sang, et d'après Ehrlich, d'une multiplication de globules blancs dans les organes leucopoïétiques.

De quelque façon qu'on interprète ces variations successives de la leucocytose, elles ont une influence manifeste et des plus intéressantes sur le processus infectieux.

En effet, l'inoculation d'un microbe virulent, pneumocoque, micro-organisme de la septicémie des souris, lorsqu'elle est faite au stade d'hypoleucocytose initiale, entraîne constamment la mort. Au stade d'hyperleucocytose, elle laisse les animaux survivre. Enfin au stade d'hypoleucocytose secondaire, les animaux succombent, mais moins rapidement qu'au stade initial.

Ces résultats expérimentaux sont fort nets et mettent bien en relief le rôle utile de la leucocytose dans la défense de l'organisme contre les infections.

Mais, si du terrain de l'expérimentation l'on passe sur celui de la clinique, on s'aperçoit qu'il n'est pas toujours facile d'appliquer telles quelles les conclusions des expériences qui précèdent aux maladies humaines.

Tout d'abord, dans les infections de l'homme, on n'observe pas d'hypoleucocytose initiale, ou si ce stade existe, il passe habituellement inaperçu. Puis la leucopénie est la règle dans certaines maladies et n'empêche nullement la guérison, par exemple dans la fièvre typhoïde et la rougeole, où la leucocytose est plutôt, bien au contraire, un signe de gravité et un indice de complications. Enfin, même dans les maladies qui comportent dans leur évolution régulière une leucocytose polynucléaire

(1) LÖWIT, *Unters. über Phys. und Path. der Blutes*. Iéna, 1892; — WERIGO, Les globules blancs protecteurs du sang (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 478); — CL. EVERARD, J. DEMOOR et J. MASSART, Sur les modifications des leucocytes dans l'infection et l'immunisation (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, p. 465); — BESREDKA, Du pouvoir bactéricide des leucocytes (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898, p. 607).

assez intense, l'excès de cette polynucléose, loin de concourir à la guérison, est d'un mauvais pronostic : c'est ce que l'on observe dans la pneumonie, l'érysipèle, etc.

Il semble donc qu'il n'y ait pas un rapport de proportion rigoureuse entre le nombre des leucocytes et la défense de l'organisme. La leucocytose n'est pas tout dans cette défense : et si le nombre des globules blancs est un élément de succès, encore faut-il qu'il n'y en ait pas trop. L'excès de leucocytose a ses dangers. La leucocytose locale lorsqu'elle est trop abondante, et, comme on l'a dit, tumultueuse, dans les foyers infectieux, a pour effet la mort de ces leucocytes qui ne trouvent plus les matériaux de leur nutrition ; elle a aussi pour résultat l'encombrement du tissu malade par des produits de déchet qui lui sont nuisibles et entraînent secondairement d'autres altérations de nécrose. La leucocytose générale, reflet de la leucocytose locale, doit aussi rester dans de certaines limites. Il ne faut donc ni trop, ni trop peu de globules blancs pour assurer le succès de l'organisme sur l'infection.

De plus, les leucocytes n'agissent pas seulement par leur nombre, dans la résistance aux infections, mais aussi par leurs qualités qui sont différentes selon les variétés de ces éléments. Il faut donc tenir compte de l'équilibre leucocytaire, et c'est pourquoi il serait fort utile de préciser le rôle propre de chacune de ces variétés.

Il est probable, d'ailleurs, que la tâche à accomplir n'étant pas toujours la même dans les diverses infections, la signification de telle ou telle réaction leucocytaire peut varier suivant les cas.

Alors même qu'il s'agit d'une même réaction et d'une même maladie, les résultats des observateurs sont parfois contradictoires : pour la diphtérie, par exemple, tandis que M. Besredka considère la polynucléose comme un signe de résistance, MM. Nicolas et Courmont soutiennent qu'elle est un signe d'infection plutôt que de résistance (1).

(1) BESREDKA, De la leucocytose dans la diphtérie (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898, p. 305); — J. NICOLAS et P. COURMONT, Étude de la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentales par la toxine diphtérique (*Arch. de méd. exp.*, 1897, p. 737), et A propos de la leucocytose dans la diphtérie (*Ibid.*, 1898, p. 592).

Nous ne sommes donc pas en mesure d'attribuer, dans chaque maladie en particulier, une signification précise à chaque réaction leucocytaire.

Ce que nous savons, c'est que le rôle phagocytaire appartient aux polynucléaires à l'égard des microbes (microphages), et aux mononucléaires à l'égard des parasites plus volumineux comme l'hématozoaire du paludisme, ainsi qu'aux débris cellulaires (macrophages).

Les éosinophiles n'ont probablement pas un rôle actif dans la défense de l'organisme : ils semblent être plutôt les témoins de la santé qu'ils ne contribuent à la restaurer.

D'une façon générale, les leucocytes myélogènes, et spécialement les polynucléaires, ne jouent qu'un rôle passager ; ils ne peuvent, dans l'organisme, constituer que des foyers voués à la dégénérescence : les abcès en offrent l'exemple le plus typique. Les leucocytes lymphogènes jouent au contraire un rôle de plus longue durée ; ils constituent des nodules qui persistent et circonscrivent la lutte en des points déterminés ; ces inflammations chroniques nodulaires aboutissent à l'édification d'un tissu séleux, c'est-à-dire d'une cicatrice (1).

(1) Certains auteurs pensent que les macrophages sont la source principale des antitoxines et qu'ils jouent ainsi un rôle très important dans la production de l'immunité. Les bons effets de l'iode dans les infections chroniques seraient peut-être dus à la stimulation qu'il exerce sur les organes lymphopoiétiques. — F. BEZAUCON et M. LABBÉ, Mononucléose et immunité (*Presse médic.*, 9 mai 1903, p. 360).

SEIZIÈME LEÇON

FERMENTS DU SANG (1)

Coagulation du sang. Plasmase, thrombase, fibrinolyse. — Oxydases, ferments réducteurs. — Glycolyse. Insuffisance glycolytique. — Lipase. — Ferment amylolytique. — Anti-ferments. Ferment anti-présurant. — Valeur pronostique de l'étude des ferments du sang.

Peut-être serez-vous surpris de me voir, dans des leçons consacrées aux procédés d'exploration, attribuer une place aux ferments du sang. C'est là, semble-t-il, un sujet d'ordre purement spéculatif et n'offrant d'intérêt que pour le physiologiste. Certes, je reconnais que l'étude de ces ferments est encore bien peu classique et sur beaucoup de points fort incomplète. Toutefois elle me paraît mériter d'être connue des cliniciens, car elle peut fournir, comme vous le verrez, quelques indications ayant un réel intérêt pratique et faciles à obtenir dans un laboratoire de clinique.

Les ferments du sang possèdent les principaux attributs des ferments solubles, qui sont : de ne pas être dialysables, d'être précipitables par l'alcool, de se détruire par l'ébullition, de résister à certains antiseptiques (fluorure de sodium, thymol, eau chloroformée), enfin d'agir à très faible dose sur une grande masse de substance.

Le principal ferment du sang est celui qui produit la coagulation et qu'on appelle *plasmase* ou *fibrin-ferment* (2). Le phénomène de la coagulation a été connu de tout temps, mais c'est

(1) Leçon recueillie par M. A. CLERC, interne des hôpitaux, et publiée dans la *Gazette hebdomadaire* du 17 nov. 1901.

(2) Pour les détails, consulter l'excellent livre de M. ARTHUS, *La coagulation du sang* (Carré et Naud).