



UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 56

**De l'action du Benzène, du Thorium X
et d'un Sérum leucocytolytique
sur les leucocytes et la fragilité leucocytaire
Recherches expérimentales et cliniques**

Travail du Laboratoire des Services Hospitaliers et du Laboratoire de Médecine Expérimentale

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Décembre 1923

PAR

Jean GALIACY

MÉDECIN AUXILIAIRE DE LA MARINE

EXTERNE DES HOPITAUX DE BORDEAUX

Né à PUY-LÉVÊQUE (Lot), le 12 Octobre 1898

Examineurs de la Thèse

{	MM. GRUCHET, professeur.....	Président.
	ABADIE, professeur.....	Juges.
	MAURIAC, agrégé.....	
	MICHELEAU, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE SAMIE FILS FRERES

8, Rue de Cursol, 8

1923







UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 56

**De l'action du Benzène, du Thorium X
et d'un Sérum leucocytolytique
sur les leucocytes et la fragilité leucocytaire
Recherches expérimentales et cliniques**

Travail du Laboratoire des Services Hospitaliers et du Laboratoire de Médecine Expérimentale

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Décembre 1923

PAR

Jean GALIACY

Né à PUY-LÉVÊQUE (Lot), le 12 Octobre 1898

MÉDECIN AUXILIAIRE DE LA MARINE

EXTERNE DES HOPITAUX DE BORDEAUX

Examineurs de la Thèse

{	MM. CRUCHET, professeur.....	<i>Président.</i>
	ABADIE, professeur.....	<i>Juges.</i>
	MAURIAC, agrégé.....	
	MICHELEAU, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE FILS FRÈRES
8, Rue de Cursol, 8

1923



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON.

PROFESSEURS :

MM.		MM.	
Clinique médicale	VERGER.	Clinique ophtalmologique....	LAGRANGE.
id.	CASSAET.	Clinique chirurgicale infantile	DENUCE.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	et orthopédie	BEGOUIN.
id.	VILLAR.	Clinique gynécologique.....	MOUSSOUS.
Pathologie et thérapeutique	CRUCHET.	Clinique médicale des mala-	DENIGES.
générales	RIVIERE.	dies des enfants	SIGALAS.
Clinique d'accouchements ..		Chimie biologique et médicale	
Anatomie pathologique et mi-	SABRAZES.	Physique pharmaceutique ...	
croscopie clinique	PICQUE.	Médecine coloniale et clin.des	
Anatomie		maladies exotiques	LE DANTEC.
Anatomie générale et histolo-	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies cuta-	W. DUBREUIL.
gie	PACHON.	nées et syphilitiques	
Physiologie	AUCHE.	Pathologie externe et chirur-	GUYOT.
Hygiène	N.	gie opérat. et expérimentale	
Médecine légale et déontolog.		Clinique des maladies nerveu-	ABADIE.
Physique biologique et cliniq.	BERGONIE.	ses et mentales	MOURE.
d'électricité médicale	CHELLE.	Clinique d'oto-rhino-laryngol.	
Chimie	BEILLE.	Toxicologie et hygiène appli-	BARTHE.
Botanique et matière médicale	DUPOUY.	quée	
Pharmacie	MANDOUL.	Hydrologie thérapeutique et	SELLIER
Zoologie et parasitologie	FERRE.	climatologie	
Médecine expérimentale			

MM. PRINCETEAU (Anatomie — LABAT (Pharmacie)
CARLES (Thérapeutique et pharmacologie) — PETGES (Vénéréologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.		MM.	
Anatomie et embryologie....	VILLEMIN.	Médecine générale	MICHELEAU.
Histologie	LACOSTE.	id.	BONNIN.
Physiologie	DELAUNAY.	Maladies mentales	PERRENS.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Médecine légale	LANDE.
Parasitologie et sciences na-		Chirurgie générale	BOCHER.
turelles	R. SIGALAS	id.	DUVERGEY.
id.	N.	id.	PAPIN.
Physique biologique et médic.	RECHOU.	Obstétrique	PERY.
Chimie biolog. et médicale...	HERVIEUX.	id.	FAUGERE.
Médecine générale	MAURIAC.	Ophtalmologie	TEULIERES.
id.	LEURET.	Oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
id.	DUPERIE.	Pharmacie	GOLSE.
id.	GREYX.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.	
Clinique dentaire	CAVALE	Démonstrations et prépara-	
Médecine opératoire	N.	tions pharmaceutiques	LABAT.
Accouchements	PÉRY	Chimie	N.
Ophtalmologie	GABANNES.	Pathologie interne	N.
Puériculture	ANDERODIAS.	Chimie analytique	N.
		Hygiène appliquée	N.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre			
et les infirmes.....			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..			
		MM. ROCHER.	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE
MORT AU CHAMP D'HONNEUR

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES CAMARADES D'ÉTUDES
CARLIER, DUMAS, GRENOILLEAU ET LEYGUE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUYOT
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXTERNE ET CHIRURGIE OPÉRATOIRE
ET EXPÉRIMENTALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
CHIRURGIEN TITULAIRE DE L'HOPITAL SAINT-ANDRÉ
CORRESPONDANT NATIONAL DE LA SOCIÉTÉ DE CHIRURGIE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE
DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE
ET DE L'ORDRE DE SAINTE-ANNE DE RUSSIE

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI BOUYGUE
MAÎTRE DE CONFÉRENCE A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE CAEN
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BÉNECH
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIÉCHAUD
CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

**A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX**

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL BARTHÉLEMY

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES COLONIES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BROCHET

MÉDECIN PRINCIPAL DE LA MARINE

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES COLONIES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRUN

MÉDECIN DE 1^{re} CLASSE DE LA MARINE

PROFESSEUR A L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES COLONIES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

**A MESSIEURS LES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE
PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE**

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FERRÉ

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR DE BORDEAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CASSAET

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHELLE

PROFESSEUR DE CHIMIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. LEURET

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DES HOPITAUX
MÉDECIN-CHEF DU SANATORIUM DES HOSPICES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOUREAU

PRÉPARATEUR A L'INSTITUT PASTEUR DE BORDEAUX
PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

Qui nous ont aimablement accueilli dans
leurs laboratoires.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. MAURIAC

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ CRUCHET
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage reconnaissant et respectueux.

INTRODUCTION

Monsieur le Professeur agrégé Mauriac nous ayant chargé d'étudier l'action sur les leucocytes et la fragilité leucocytaire de quelques substances leucotoxiques, nous avons, sur son conseil, fixé notre choix sur le benzène et le thorium X. On s'étonnera peut-être de nous voir réunir dans une étude commune des corps aussi différents, mais il était assez naturel, puisque nous nous proposons d'étudier les variations subies par les leucocytes, de choisir des corps agissant électivement sur eux.

Or, parmi ceux-ci, le benzène et le thorium X nous ont paru les plus dignes d'intérêt : d'abord parce que les nombreuses expériences entreprises pour préciser leur action leucotoxique ont abouti à des résultats parfois très discordants, ensuite parce que leur emploi, de jour en jour plus répandu dans le traitement des leucémies chroniques, les a mis à l'ordre du jour de la thérapeutique.

Mais, frappé au cours de cette étude du peu de spécificité et de toxicité de ces corps, qui agissent en effet non seulement sur le sang et les organes hématopoïétiques, mais encore sur le foie, le rein et les centres nerveux, nous avons pensé qu'il serait intéressant de reprendre les expériences de Metchnikoff et celles plus récentes de Lindstroëm afin d'obtenir un sérum à action toxique vraiment spécifique sur les globules blancs. Nous avons d'ailleurs été encouragé dans cette voie par le désir de compléter notre travail sur les leucocytes en étudiant, à côté de corps tels

que le benzène et le thorium X, une substance de la catégorie des lysines tel qu'un sérum leucocytolytique.

Nous avons divisé notre thèse en trois parties.

Dans la première partie, nous avons étudié le benzène; dans la seconde partie, le thorium X, la troisième partie étant réservée à l'étude d'un sérum leucocytolytique.

Avant d'exposer nos recherches personnelles, nous avons consacré :

a) Un premier chapitre à l'étude chimique et physique du corps employé dans nos expériences.

b) Un deuxième chapitre à l'histoire. Celui-ci comprend deux parties. Dans la première, nous avons passé en revue, avec quelques détails, l'ensemble des recherches entreprises par les expérimentateurs qui nous ont précédé; dans une deuxième partie très courte, nous avons rapporté les principaux essais tentés en thérapeutique humaine et les résultats obtenus; enfin, nous avons, dans un résumé succinct, signalé les faits qui, au cours de cette étude historique nous avaient particulièrement frappés.

Nous avons ensuite exposé nos recherches personnelles. La technique suivie ayant fait l'objet d'un chapitre spécial, nous avons cru inutile d'y revenir, et nous avons simplement indiqué les résultats de nos expériences en les groupant, pour la commodité de la lecture et la clarté de l'exposition, en tableaux synoptiques. Chaque tableau résumant une expérience est suivi d'un graphique qui permet de se rendre compte des variations suivies par les leucocytes et la fragilité leucocytaire.

Après l'exposé de ces résultats, il nous a paru inutile de reprendre nos expériences une à une pour montrer les variations subies par les globules blancs; ce serait là, nous semble-t-il, une redite inutile, car ainsi nous ne ferions que traduire ce que nos chiffres et nos graphiques exposent assez clairement.

Nous basant sur ces observations expérimentales, nous avons, à la fin de cet exposé, énoncé nos conclusions. Celles-

ci ne sont pas basées sur l'observation isolée de quelques faits expérimentaux, mais elles reposent sur des centaines d'examens répétés tous les jours et quelquefois toutes les heures, et ceci afin de diminuer à l'extrême les causes d'erreur.

Ces conclusions n'étant, somme toute, que la constatation de faits précis, ne se prêtaient guère à la discussion; cependant, lorsqu'elles se sont trouvées en désaccord avec celles de nos devanciers, nous avons exposé les raisons qui, à notre avis, étaient la cause de ces divergences.

Nous avons, dans un dernier chapitre, énoncé les conclusions générales qui se dégagent de l'ensemble de ces travaux.

Ayant abordé cette étude sans idée préconçue, nous l'avons poursuivie sans parti-pris, et sans le désir d'infirmer ou de confirmer une hypothèse que nous n'avions pas émise.

Notre seule préoccupation fut simplement de conduire nos expériences le plus scientifiquement possible en évitant, grâce à une technique précise, rigoureusement suivie, et grâce aussi à la direction bienveillante de Monsieur le Professeur agrégé Mauriac, les causes d'erreur qui guettent le jeune expérimentateur.

Nous pensons avoir fait ainsi œuvre scientifique et œuvre utile. C'est dans cet espoir que nous trouvons notre meilleure récompense.



Technique de nos expériences

LES ANIMAUX.

Nos expériences ont toutes été faites sur des cobayes. Nous avons choisi cet animal car c'est celui qui nous a paru présenter le moins de variations dans sa fragilité leucocytaire et dans sa formule sanguine. Ce fait, dû probablement à l'état de digestion continue de cet animal, avait déjà été signalé par Moureau (Thèse de Bordeaux, année 1919) et par J. de Harven (C. R. Soc. biol., sept. 1923) : il a été de nouveau vérifié par nous à la suite d'une série d'examens hématologiques que nous avons pratiqués à toutes les heures de la journée, sur un lot de cobayes.

Nous avons utilisé des animaux assez gros et adultes, car nous savons que ceux-ci sont moins sensibles que les petits aux variations extérieures.

Nous avons, d'autre part, choisi des mâles et cela afin de ne pas courir le risque de voir nos résultats faussés par une gestation intempestive.

Ces animaux ont été placés dans des conditions d'habitat et de température absolument stables; et nous avons évité avec soin d'apporter des modifications dans leur nourriture et dans leurs habitudes.

Nous avons d'ailleurs toujours placé à côté des animaux en expérience, des animaux neufs qui nous servaient de témoins.

EXAMEN DU SANG.

1. PRISE DU SANG A L'OREILLE.

Les examens du sang ont été faits dans les mêmes conditions pour tous les animaux. Le sang était prélevé dans une

veinule de l'oreille. Nos prises étant faites tous les jours et parfois cinq à six fois par jour, il était nécessaire, afin d'éviter dans la mesure du possible les erreurs provenant des réactions vaso-motrices, de prendre certaines précautions. Nous avons donc choisi des cobayes à oreilles de couleur claire (blanche si possible) et richement vascularisées. Le cobaye étant solidement maintenu, nous avons appliqué son oreille sur une lame de verre ordinaire, puis, par transparence et en nous éclairant avec une forte lampe électrique, nous en avons repéré très exactement le système veineux. Nous avons pratiqué les piqûres méthodiquement, en commençant par le côté externe et en allant progressivement vers le côté interne. Les petits vaisseaux ont été piqués d'abord et nous ne nous sommes adressé aux gros troncs veineux que lorsque les premiers ne fournissaient plus de sang.

2. PRISE DE SANG AU CŒUR.

Pour contrôler l'action leucotoxique réelle des corps étudiés, nous avons, dans quelques-unes de nos expériences, examiné simultanément le sang de la circulation périphérique et celui de la circulation centrale en recueillant celui-ci, par ponction du cœur avec une aiguille fine.

A. Recherche de la fragilité leucocytaire.

Nous avons recherché la fragilité leucocytaire en employant la méthode de MM. Mauriac et Cabouat (in-Thèse de Moureau, 1919).

a) Après lavage de l'oreille à l'alcool à 60°, nous avons fait les piqûres avec une aiguille préalablement flambée. La première goutte étant essuyée et la seconde étalée sur lame, la troisième a été aspirée dans le mélangeur de Potain jusqu'au trait 1.

b) Ce dernier a été rempli ensuite jusqu'au trait 101 avec la solution suivante :

Bleu de méthylène	0 gr. 01	
Citrate de soude	0 gr. 10	
Chlorure de sodium	0 gr. 05	
Eau distillée	100 gr.	(Mauriac et Cabouat)

(On note la minute exacte où se fait cette dilution). Dans nos expériences, nous nous sommes servis d'un chronomètre à secondes que nous mettions en mouvement par un simple dé clic, au moment voulu.

c) Après avoir agité le mélangeur pendant quelques secondes, nous en avons chassé les premières gouttes, les suivantes étant déposées sur la chambre humide de l'hématimètre de Malassez.

Celui-ci étant mis sur la platine du microscope, nous avons commencé la numération des globules fragilisés (noyau coloré en bleu) deux minutes exactement après le début de la dilution.

Une numération totale des leucocytes morts ou vivants (ceux-ci étant excessivement rares) a été faite quinze minutes après.

L'indice de fragilité est donné par le rapport du nombre des globules blancs colorés (l) au bout de 2', au nombre total (L) des leucocytes, soit :

$$I = \frac{l \times 100}{L}$$

B. Examen de la formule sanguine.

Nous n'avons pas cherché à établir, comme l'avaient fait certains auteurs, dont Fichez (Thèse de Bordeaux, 1922), une formule hémoleucocytaire type du cobaye normal: car si les variations leucocytaires sont relativement minimes chez un même animal, par contre, elles varient considérablement d'un sujet à l'autre.

Ainsi, tandis que Fichez, se basant d'ailleurs sur plus de deux cents examens, recueillis un peu partout dans la littérature médicale (Charlton, Frank, Muratet, Ourleff, Sabrazès, etc.) indique comme chiffre total des leucocytes 8.250, de Harven, se basant lui aussi sur les observations de nombreux auteurs, donne un chiffre total de 15.000.

Devant ces grandes divergences, nous avons préféré éta-

blir chaque fois la fragilité et la formule sanguine moyenne des cobayes que nous destinions à nos expériences.

Pour cela, nous avons examiné leur sang pendant plusieurs jours et parfois deux à trois fois par jour. Ceux qui présentèrent des variations trop grandes dans le taux de leurs divers globules ou dans l'indice de leur fragilité, furent écartés.

Les frottis du sang des animaux en expérience, furent colorés soit au bleu à 1/500 de Sabrazès, soit à l'hématéine-éosine. Le premier procédé nous paraît plus pratique, c'est celui que nous avons employé dans la majorité des cas.

Les frottis du sang des leucémiques furent colorés au bi-éosinate de Tribondeau.

CHEZ L'HOMME.

Nous nous sommes mis à l'abri des causes d'erreurs qui auraient pu être causées par l'hémoclasie digestive.

D'autre part, remarquons, comme le constate V. Arnovitch (Thèse de Strasbourg, 1923), que la leucocytose digestive n'atteint jamais des chiffres considérables et ne dépasse pas les écarts qu'on peut trouver entre deux sujets normaux en dehors de la digestion.

BENZÈNE - BENZOL - BENZINE

Différentiation chimique

Benzène, benzol et benzine sont pour certains auteurs des termes à peu près synonymes qu'ils confondent et emploient avec indifférence.

Cette confusion regrettable, entre des corps possédant il est vrai un noyau chimique commun, le radical C^6H^6 , mais d'origine et probablement de toxicité différente, n'est pas sans danger au point de vue thérapeutique; c'est pourquoi au début de cette étude, nous avons essayé de les différencier et de les classer aussi nettement que possible.

C'est cet essai de classification que nous allons exposer dans les lignes qui vont suivre.

Le benzène (C^6H^6) est encore appelé « benzine pure cristallisable du Codex ». C'est là un terme impropre comme nous allons le voir, et qui consacre une double erreur.

Malgré son appellation, en effet, la benzine cristallisable dite pure par le Codex, ne l'est pas en réalité, car, comme l'a montré V. Meyer, elle renferme en quantité parfois considérable (1 à 2 % pour Denigès), un corps cyclique sulfuré : le thiophène.

D'autre part, le terme de benzine, employé pour désigner un carbure d'hydrogène, n'est plus conforme à la nomenclature chimique, puisque la convention faite au Congrès de Chimie de Paris en 1899, attribue la terminaison « ène » aux hydro-carbures, les terminaisons « ine » et « ol » res-

tant réservées aux composés azotés basiques et aux alcools. C'est donc le terme de benzène que nous emploierons dans cette étude pour désigner le carbure d'hydrogène C^6H^6 .

Ceci bien établi et notre produit correctement dénommé, nous allons maintenant essayer de le définir chimiquement, mais pour cela quelques détails nous semblent indispensables.

Le benzène, découvert par Faraday en 1833, est extrait depuis les travaux de Leigh en 1842 et ceux de Mensfield en 1847, des goudrons de houille, ou plus exactement des huiles légères obtenues dans la distillation de ces goudrons.

Ces huiles rectifiées par la distillation donnent l'essence légère; celle-ci, épurée chimiquement et soumise à une nouvelle distillation fractionnée, donne entre 80 et 120°, le benzol du commerce.

Benzol est donc synonyme de benzène impur; il contient en effet, entre autres impuretés, du toluol, du thiophène et même du xylol: il se vend d'ailleurs dans le commerce avec un titre établi d'avance à 50 ou à 90 %, suivant qu'il renferme 50 ou 90 % des produits distillants jusqu'à 100°.

Du benzol à 90 % on retire par congélation la benzine cristallisable (dite pure) du Codex. Celle-ci, débarrassée de son thiophène par le sulfate mercurique (procédé Denigès) nous donnera le benzène. Ce corps qui répond à la formule C^6H^6 , est un liquide incolore et volatil qui bout à 79°5 d'après Bianchi, à 80°5 d'après Selling, et dont la densité égale 0,90 à 0° et 0,884 à 15°.

C'est donc un corps chimiquement défini, qu'il ne faut confondre ni avec le benzol, ni avec la benzine.

Qu'est-ce, en effet, que la benzine ?

Dans les pays de langue allemande et en Russie, le mot « benzin » est toujours employé pour désigner les dérivés du pétrole, benzol étant réservé pour désigner les produits dérivés de la houille.

En France il n'en est plus de même, et si les essences dérivées du pétrole et plus connues de nous sous le nom d'es-

sences à détacher, sont parfois appelées benzine, ce terme sert aussi, par une confusion regrettable, à désigner des produits tels que : le toluol, le toluène et des mélanges de xylène, cumène et produits supérieurs, qui, eux, sont des dérivés de la houille.

Ces produits cependant, les derniers tout au moins, que l'industrie désigne sous les noms de benzine lourde, « solvant benzine » ou benzine tout court, doivent répondre à un type commercial admis, ils doivent, en effet, distiller en donnant 90 parties entre 125 et 160°, et avoir une densité de 850 à 860; c'est là, on le devine, un fait très important qui nous permettra de les différencier.

Aussi donc et pour nous résumer, nous dirons que benzène et benzol doivent être employés pour désigner les produits, soit pur (benzène), soit impur (benzol), dérivés des goudrons de houille, benzine étant réservé pour désigner les produits dérivés du pétrole et certains dérivés de la houille de densité inférieure à 860.

Dans toutes nos expériences, dont les premières remontent à juin 1922, nous avons toujours employé le benzène à l'état pur.

Les expérimentateurs qui nous ont précédés ont-ils fait de même ? C'est là une question importante, à laquelle nous allons essayer de répondre.

Selling, Pajaud et Lévy-Bruhl, pour ne citer que ceux-là, ont employé le benzène pur.

Le Blaye, Pappenheim et Bianchi (ce dernier dans quelques expériences seulement), ont intentionnellement employé la benzine dérivée du pétrole.

Pour les autres, il nous est difficile de dire avec exactitude quel fut le produit employé, car ces auteurs, qui utilisent indifféremment dans leurs communications, les termes de benzol, benzine et benzène, semblent avoir employé avec la même indifférence du benzène, du benzol ou des benzines de pétrole.

Remarquons que certains auteurs, tels que Delarue, ont volontairement négligé de définir le produit qu'ils désignaient sous l'appellation de benzol, considérant comme absolument inutile, au point de vue chimique, toute distinction entre les dérivés purs ou impurs de la houille et les dérivés du pétrole; ces différents corps, en effet, possèderaient, à leur avis, des propriétés toxiques et thérapeutiques absolument identiques.

A l'appui de cette thèse, l'auteur précédent a donné le résultat d'une enquête personnelle faite dans plusieurs établissements industriels de la banlieue parisienne, où suivant les jours on emploie tour à tour le benzol ou la benzine, sans que les ouvriers (tant les malaises qu'ils ressentent dans les deux cas sont identiques), s'aperçoivent du changement.

Notons tout d'abord qu'il n'est dans cette enquête nullement question du benzène pur; remarquons, d'autre part, que les faits rapportés par cet auteur prouvent simplement que benzine et benzol sont toxiques, mais le sont-ils également ?

Delarue semble le croire, mais les preuves qu'il apporte nous paraissent insuffisantes, et c'est regrettable, car la toxicité de ces divers produits étant différemment interprétée, quelques précisions eussent été fort utiles pour mettre d'accord les auteurs qui se sont occupés de cette question.

Si tous, en effet, admettent la faible toxicité des carbures dérivés du pétrole, qui pour Kohn-Abrest ne serait que le 1/10 de la toxicité du benzène, par contre lorsqu'il s'agit de dire quel est parmi les dérivés de la houille le produit vraiment toxique, les avis sont partagés.

Pour Chassevant et Garnier (*Archives de pharmacodynamie*, tome II) : « La toxicité de divers homologues du benzène et de ses principaux dérivés, varie dans de très grandes limites en raison non seulement des radicaux introduits dans la chaîne, mais encore de leur position isomérique. »

Pour Kohn-Abrest, c'est le benzène qui doit seul être

incriminé, la toxicité des benzols du commerce étant en rapport avec leur teneur en benzène pur.

Pabst et Neumann pensent différemment. Pour ces auteurs, en effet, le benzène n'est que fort peu toxique et c'est tout juste s'il faut le rendre responsable du léger état ébrieux qui suit souvent son administration.

Ainsi donc, on le voit, autant d'opinions que d'auteurs. Quoiqu'il en soit, et sous réserve de vérifications ultérieures, tous ces faits tendent à prouver que ces produits d'origine industrielle différente sont également le toxicité différente.

Il serait donc utile, comme l'a proposé Bordas et après lui Duvoir, « en présence d'un cas d'intoxication, de bien définir le produit incriminé afin de fixer la part qui peut revenir dans la symptomatologie et dans la gravité de l'affection au benzène lui-même ou aux impuretés ».

Et il serait non moins utile, ajouterons-nous, lorsqu'il s'agit de faire des expériences précises, d'employer un produit pur et nettement défini.

Ce fut notre préoccupation dès le début de ce travail et la communication à la Société de Biologie, faite le 5 décembre 1922 par M. le Professeur agrégé Mauriac et nous-même, en est une preuve. Déjà, en effet, nous parlions de produit pur faisant suivre pour plus de précision le mot benzène de sa formule C^6H^6 .

Le rapport de Duvoir à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, paru vers la même époque, nous prouva que chimiquement nous étions dans la bonne voie, nous remercions M. le Professeur Mauriac de nous y avoir conduit.

HISTORIQUE

Les constations cliniques ayant été le point de départ des nombreuses recherches expérimentales que nous allons exposer ici, il semblerait peut-être logique de signaler, au début de cet historique, les nombreux cas d'intoxications qui ont tout d'abord attiré l'attention des médecins et des physiologistes sur les propriétés toxiques du benzène. Mais ce serait entreprendre là un travail fort long et, par ailleurs, sans intérêt. les nombreux cas rapportés par les auteurs ayant une symptomatologie à peu près identique.

Nous nous contenterons donc simplement de dégager de cet ensemble d'observations, les quelques symptômes cliniques véritablement caractéristiques de cette intoxication.

Au début, l'intolérance vis-à-vis du toxique, se manifeste par de la céphalée et quelques phénomènes nerveux d'excitation, auxquels font suite des phénomènes de dépression.

Mais lorsque l'intoxication est plus avancée, on voit apparaître un ensemble de faits cliniques constituant le syndrome actuellement bien individualisé de l'intoxication benzénique. Syndrome qui se caractérise :

a) Cliniquement par un purpura hémorragique grave à évolution rapidement fatale; b) hématologiquement par une anémie du type hypoplastique et une leucopénie intense avec hypopolynucléose.

Voilà ce que nous apprend l'observation clinique.

Essayons maintenant de savoir comment l'expérimentation confirmera ces faits.

Mais pour cela il nous est nécessaire de passer en revue

l'ensemble des recherches que les expérimentateurs ont entreprises depuis Simpson jusqu'à nos jours.

C'est ce que nous ferons, ici, avec quelques détails. Car nous attribuons à cette partie historique une importance capitale pour la compréhension ou plutôt pour l'explication des divergences qu'on constatera entre le résultat de nos expériences et les conclusions de nos devanciers.

A. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

C'est le Professeur SIMPSON (d'Edimbourg) qui le premier, en 1848, attira l'attention des médecins sur le benzène, en l'utilisant comme agent d'anesthésie.

Mais c'est au physiologiste français BÉNECH que nous devons les premières recherches expérimentales instituées pour préciser les propriétés toxiques de ce corps.

En 1878, en effet, BÉNECH fait inhaler à des animaux des vapeurs de benzène.

Il voit survenir chez eux, des convulsions cloniques précédées d'une courte période de tremblements généralisés et suivis rapidement d'abolition complète des mouvements volontaires.

A doses fortes l'animal meurt, et l'autopsie révèle une congestion généralisée à tous les organes.

A doses faibles, l'accoutumance se fait rapidement.

Administré par les voies digestives, le benzène ne serait que peu toxique; injecté sous la peau il serait « sans action ».

Et Bénech conclut en disant que le benzène est un convulsivant, actif surtout en inhalations.

Ces expériences furent quelques années plus tard, confirmées en clinique par KELYNACK (de Manchester), qui rapportant un cas mortel d'intoxication par le benzène, constata lui aussi l'action convulsivante de ce corps.

En 1897, SANTESSON (de Stockholm), étudiant quelques cas d'intoxication chronique survenus chez des ouvriers

employés dans une usine de caoutchouc, constata chez ceux qui moururent : une éruption purpurique intense accompagnée d'une leucopénie considérable.

Voulant connaître l'étiologie exacte de ces troubles, il eut recours à l'expérimentation.

Il fit donc absorber à des lapins des doses parfois énormes de benzène et de benzol, soit par injection directe dans le tissu cellulaire, soit en enveloppant ces animaux dans des étoffes imbibées de ces substances.

Il provoqua ainsi une intoxication chronique, avec anémie, leucopénie intense (500 globules par mm^3 dans un cas), hémorragies généralisées et dégénérescence grasse des viscères, tous symptômes semblables à ceux déjà constatés chez les ouvriers intoxiqués.

Il en conclut que le benzol, ou plutôt le benzène qu'il contient (les résultats étant identiques avec ces deux substances), était la cause de tous ces empoisonnements.

Ces expériences pourtant précises restèrent isolées, n'attirant l'attention ni des expérimentateurs, ni des thérapeutes.

Ce n'est que 10 ans plus tard, en effet, en mars 1907, que LANGLOIS et DESBOUIS reprirent ces recherches, s'attachant surtout à montrer l'action du benzène sur le sang, et en particulier sur les globules rouges.

Pour cela, ils exposèrent pendant 45 jours, divers animaux à des inhalations de vapeurs de benzol, xylol et toluène.

Dans toutes ces expériences, ils constatèrent une polyglobulie croissant jusque vers le quarantième jour :

6.000.000 d'hématies au début de l'expérience,

7.000.000 d'hématies le trentième jour,

8.000.000 d'hématies le quarantième jour.

Cette polyglobulie disparaissait d'ailleurs quarante-huit heures après la cessation des inhalations. N'ayant pu obtenir le même résultat en injectant le toxique sous la peau de leurs cobayes, ils en conclurent que la polyglobulie cons-

tatée dans leurs premières expériences était due à un hyperfonctionnement de l'appareil respiratoire.

Ces recherches furent complétées quelques mois plus tard, en juillet 1907, par celles de PAJAUD, qui sous la direction de MM. les Professeurs Sabrazès et Muratet, s'attacha à montrer l'action du benzène et de ses dérivés sur les leucocytes et les organes hématopoïétiques.

Cet auteur étudia après les avoir différenciés :

- 1° La benzine dérivée du pétrole;
- 2° La benzine lourde dérivée de la houille;
- 3° La benzine cristallisable du Codex;
- 4° Le benzène.

Ces substances furent administrées soit par inhalations, soit par injections dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Les animaux soumis à l'action momentanée plus ou moins prolongée mais journellement répétée des vapeurs de benzine de pétrole présentèrent une hyperglobulie avec hyperchromémie accompagnée d'une augmentation marquée des globules blancs (4.000 dans un cas, 6.000 dans un autre) portant surtout sur les polynucléaires.

Dans un cas cependant, l'expérience ayant été poussée plus loin, l'auteur constata une leucopénie légère, accompagnée d'une anémie assez marquée.

Ces résultats, on le voit, confirmèrent les expériences de Desbouis et Langlois, faites dans les mêmes conditions et avec le même produit.

Avec la benzine lourde, dérivée de la houille et employée en injections sous-cutanées à la dose de 1 cc. par kilo d'animal, il se produisit une leucopénie légère (de 11.000 les leucocytes passèrent à 9.000) avec diminution du taux des polynucléaires et augmentation des lymphocytes.

L'auteur étudiant ensuite la toxicité de la benzine cristallisable du Codex, note une différence d'action considérable suivant le mode d'administration de ce produit.

En inhalations, en effet, la benzine cristallisable donne

une leucocytose légère atteignant son maximum (18.000) le dixième jour, pour redescendre ensuite lentement, s'arrêtant le 25^e jour, à un chiffre légèrement inférieur à la normale. Cette leucocytose est accompagnée d'une légère polynucléose, les lymphocytes ne subissant pas de variations appréciables.

On note, de plus, une anémie marquée (3.354.000 hématies dans un cas) avec diminution du taux de l'hémoglobine.

En injection à la dose de 3 cc. par kilo d'animal, la benzine cristallisable produit encore de l'anémie, mais son action sur les globules blancs est différente, elle donne, en effet, une légère leucopénie se faisant aux dépens des polynucléaires qui sont très diminués, tandis que les lymphocytes sont augmentés.

Dans une quatrième série de recherches particulièrement intéressantes pour nous, puisque l'auteur emploie le benzène à l'état pur, les résultats quoique plus constants varient encore avec le mode d'administration de ce produit.

En injection dans le tissu cellulaire sous-cutané, à la dose de 3 cc. par kilo d'animal, le benzène produit une diminution légère (3.000) des leucocytes, précédée immédiatement après l'injection d'un court stade de leucocytose avec polynucléose.

On note, de plus, une anémie très marquée, avec diminution du taux de l'hémoglobine.

Donné en inhalations, cet hydrocarbure produit des résultats variables. Si dans deux cas, en effet, il donne comme précédemment une leucopénie légère et une anémie marquée, dans un troisième cas, par contre, le cobaye en expérience meurt intoxiqué sans avoir présenté de diminution dans le nombre de ses hématies ou de ses leucocytes.

Devant des résultats aussi discordants, Pajaud n'ose conclure avec précision.

Pour ce qui est des globules rouges, il combat, il est vrai, l'opinion de Langlois et Desbouis.

Mais, en ce qui concerne les globules blancs, il se con-

tente de faire remarquer que « les écarts signalés dans le nombre des leucocytes sont dans les limites des oscillations de même nature constatées chez les animaux témoins ». Notons d'ailleurs qu'il a raison, car la leucopénie signalée dans ses expériences fut toujours très faible, et cela malgré les doses parfois énormes employées par cet auteur (injection de 3 cc. de benzine par kilo d'animal dans un cas, inhalation de 30 cc. de benzène dans un autre cas).

Ces doses sont loin évidemment de celles ordinairement employées en thérapeutique humaine, il n'est donc pas étonnant que l'auteur ait constaté à l'examen anatomo-pathologique des animaux en expérience, de multiples altérations morbides particulièrement marquées, dans la sphère du foie du rein et du système nerveux.

La toxicité des carbures dérivés de la houille, en effet, même lorsqu'ils sont exempts d'impuretés comme le benzène, est loin d'être négligeable.

C'est là un fait important que l'auteur a nettement établi, fait sur lequel nous aurons d'ailleurs à revenir.

Les expériences de Pajaud pourtant très suggestives passèrent inaperçues des physiologistes et des cliniciens.

Et il faut arriver à 1910 pour voir ces recherches expérimentales reprises et complétées d'une façon remarquable d'ailleurs par le Docteur SELLING (de Baltimore). Cet auteur observa en 1909, dans le service du Docteur L. F. Barker au John Hopkins Hospital de Baltimore, trois cas d'intoxication d'allures particulières, caractérisées :

1° Cliniquement, par un purpura hémorragique;

2° Hématologiquement, par une diminution très marquée des globules blancs et des globules rouges.

Voici d'ailleurs les chiffres donnés par l'auteur :

Cas I (mortel) ; hématies, 640.000 ; leucocytes, 480 (43 % de polynucléaires).

Cas II (mortel) ; hématies, 1.150.000 ; leucocytes, 140 (10 % de polynucléaires).

Cas III (guéri) ; hématies, 4.900.000 ; leucocytes, 44.000.

Survenu chez de jeunes ouvrières de 14 ans qui manipulaient dans une fabrique de conserves, du caoutchouc dissous dans du benzol commercial, ce triple empoisonnement fit l'objet d'une enquête dont furent chargés les docteurs Charles Glasser et L. Selling.

Or, tandis que le premier incriminait l'aniline, Selling se basant sur des expériences précises, put prouver que la mort de ces jeunes filles était due uniquement à l'action toxique du benzène contenu dans le benzol commercial.

Mais il ne s'en tint pas là, et frappé par l'intensité des perturbations sanguines observées chez ces malades, il chercha à les mieux connaître en les reproduisant expérimentalement chez l'animal.

Pour cela il choisit des lapins adultes, qu'il essaya tout d'abord d'intoxiquer en leur faisant inhaler des vapeurs de benzène; n'ayant pu y réussir, il leur injecta sous la peau un mélange à parties égales d'huile d'olive et de benzène à la dose de 1 cc. par kilo d'animal.

Ces expériences furent groupées en trois séries.

Dans la première série, neuf animaux furent injectés quotidiennement et sacrifiés, le premier 24 heures après la première injection, le dernier 24 heures après la neuvième.

Dans les premières 24 heures, l'auteur constata dans un tiers des cas de la leucocytose, et dans les deux autres tiers de la leucopénie.

Mais dès le deuxième jour, le chiffre des leucocytes subit dans tous les cas une diminution très nette qui s'accrut d'ailleurs avec la répétition des injections.

24 heures après la deuxième injection, le pourcentage des leucocytes avait déjà diminué de moitié.

24 heures après la quatrième, il avait diminué des trois quarts et après la neuvième ils avaient presque complètement disparu.

Dans une deuxième série d'expériences, Selling traita six lapins.

Il leur fit une injection de benzène par jour aux mêmes

doses que dans les séries 1, mais il arrêta les piqûres le cinquième jour pour le premier animal, le sixième jour pour le deuxième, le septième jour pour le troisième et ainsi de suite jusqu'au sixième animal qui cessa d'être injecté le dixième jour seulement.

Dans ces cas, comme précédemment, il obtint une leucopénie d'autant plus marquée que la dose de toxique injectée était plus forte.

Dans la troisième série de ces expériences, Selling essaya d'obtenir une aplasie de la moelle osseuse en injectant du benzène jusqu'à production d'une leucopénie variant entre 200 et 800 globules blancs par mm³. 4 à 9 injections quotidiennes furent nécessaires pour arriver à ce résultat; chez quelques animaux la leucopénie, malgré la cessation des piqûres, persista pendant quelques jours; chez d'autres le nombre des leucocytes après s'être relevé rapidement, baissa au bout de quelque temps pour, finalement, après une nouvelle ascension, s'arrêter à un chiffre légèrement inférieur à la normale.

Dans toutes ces expériences, l'étude des variations de la formule leucocytaire montra que les polynucléaires étaient plus sensibles que les lymphocytes à l'action du benzène. Ainsi, dans l'expérience 1 de la série 1, nous notons :

Avant l'injection : Poly, 46 %; lympho, 44.

Après l'injection : Poly, 1 %; lympho, 86.

Les globules rouges parurent moins touchés que les globules blancs, dans toutes ces expériences en effet, ils ne diminuèrent que très lentement; c'est ainsi qu'après huit jours de traitement on comptait seulement une perte d'hématies de 18 %, la perte des globules blancs étant au même moment de 92 %; par contre, après l'arrêt des injections, le taux des leucocytes se releva plus vite que celui des hématies.

L'examen des organes hématopoïétiques montra que le tissu myéloïde était plus touché que le lymphoïde (ceci explique les variations en sens inverse constatées dans le

pourcentage des polynucléaires et des mononucléaires).

D'autre part, les examens anatomo-pathologiques montrèrent que le benzène à haute dose peut rendre les organes hématopoïétiques presque complètement aplastiques. Mais, même dans ce cas, l'auteur constata que si l'on cesse l'administration du toxique, la régénération très rapide nécessite à peine une vingtaine de jours pour être complète.

Telles sont très succinctement analysées les principales conclusions du remarquable travail de Selling.

Celles-ci, malgré la précision des expériences qui permirent de les formuler, ne furent pas admises par tous les auteurs.

Dès 1912, en effet, LEHEMANN expérimentant sur des chats et des lapins auxquels il faisait inhaler des vapeurs de benzène, de xylol et de toluol, ne trouva dans leur sang aucune altération digne d'être signalée, il en conclut que le benzène à dose raisonnable est sans action sur les globules blancs.

En 1913, PAPPENHEIM, à la suite de quelques expériences faites sur le lapin, émet lui aussi des doutes quant à l'action leucotoxique du benzène. Il crut, en effet, que la leucopénie constatée par les expérimentateurs n'était qu'apparente et due non à une leucolyse véritable, mais à un simple déplacement des leucocytes refluant vers la circulation profonde et en particulier vers les capillaires des reins, de la rate et du foie qu'il trouva gorgés de polynucléaires.

Vers la même époque SOHN ayant traité des malades par le benzène, ne trouva pas d'augmentation dans l'élimination de l'acide urique, il en conclut que le benzène ne provoquait pas de destruction leucocytaire.

L'hypothèse de Pappenheim se trouva donc confirmée. Mais quelques mois plus tard, DORI trouvant une augmentation de la créatinine et de l'azote total chez un leucémique traité par le benzène arriva à une conclusion contredisant formellement celle de Sohn, et de nouveau se posa la ques-

tion de savoir s'il faut considérer le benzène comme un leucotoxique apparent ou comme un leucotoxique réel.

BIANCHI, en février 1914, se rangea nettement à cette dernière hypothèse, il ne put voir, en effet, au cours de ses expériences, les agglomérations de polynucléaires signalées par Pappenheim dans les capillaires viscéraux des animaux intoxiqués, il en conclut donc que la leucolyse produite par le benzène était une leucolyse réelle due à une destruction leucocytaire.

D'ailleurs, quelques mois plus tard, Pappenheim reprenant ses premières expériences, ne retrouva plus dans les organes profonds les capillaires gorgés de leucocytes qu'il avait décrits en 1913. Il fut donc obligé de conclure que la leucopénie constatée était plus qu'apparente, et en rapport probablement avec l'atrophie de la rate, du système lymphatique et surtout de la moelle osseuse.

En 1915, Bianchi décida à mettre la question définitivement au point, entreprit toute une série d'expériences nouvelles sur des lapins adultes, il leur injecta sous la peau du benzène pur, à la dose de 1 cc. par kilo d'animal et par jour. Puis il les sacrifia en série.

Soit : après la première injection, remarquant dans ce cas une leucopénie oscillant entre 1.800 et 3.000 leucocytes par mm^3 .

Soit : du cinquième au huitième jour le nombre des globules blancs variant alors entre 400 à 800 par mm^3 .

Soit encore du septième au quinzième jour et dans ce cas, il constata une disparition presque complète des leucocytes.

Dans un quatrième groupe d'expériences enfin, l'auteur augmenta la dose de toxique injectant quotidiennement jusqu'à 3 cc. de benzène par kilo d'animal.

Dans tous ces cas, Bianchi remarqua une diminution leucocytaire surtout marquée pour les polynucléaires; l'examen anatomo-pathologique donna dans ces expériences, comme dans celles de Selling, l'explication de ces variations, en montrant une atteinte plus accentuée du tissu myéloïde que du tissu lymphoïde.

Les hématies parurent peu touchées (10 à 20 % de diminution en moyenne), les hémato blasts le furent beaucoup, dans certains cas même ils disparurent presque complètement (peut-être faut-il voir là l'explication des hémorragies incoercibles qui apparaissent dans certains cas chez les malades intoxiqués par le benzène).

Bianchi, dans ces dernières expériences, comme dans celles de 1914, n'a jamais rencontré les agglomérations leucocytaires dont parle Pappenheim. D'autre part, le sang de la circulation périphérique et celui extrait du cœur pendant la vie, lui ont montré des variations leucocytaires absolument parallèles.

L'auteur en conclut donc que la leucopénie produite par ce toxique est une leucopénie réelle.

Mais tout en admettant l'action du benzène sur les globules blancs en circulation dans le sang, il croit que son pouvoir leucotoxique doit surtout être attribué aux lésions qu'il produit sur les éléments destinés à l'hématopoïèse qui sont presque complètement détruits.

Ainsi donc les expériences de Bianchi confirmèrent et complétèrent celles de Selling.

Il en fut de même de celles de WEISKOTTEN, SCHWARTZ et STEENSLAND qui, en 1917, expérimentant sur des lapins, obtiennent, comme les auteurs précédents, une leucopénie accentuée avec hypopolynucléose. Mais pour eux, la baisse leucocytaire se ferait en deux temps : « 1° Chute initiale, puis relèvement notable; 2° nouvelle chute suivie du retour à la normale. » Ils décrivent ce phénomène sous le nom de « leucopénie diphasique » et ils l'expliquent par l'intervention de leucolysines.

En 1920, LAUNOY et LÉVY-BRUHL, en injectant du benzène à doses parfois énormes (jusqu'à 5 cc. par kilo d'animal) obtiennent eux aussi une diminution progressive du nombre des leucocytes.

Ils montrent, de plus, que cette leucopénie si caractéristique lorsqu'on emploie le benzène pur n'existe pas « lors-

qu'on expérimente avec le produit de réduction total du benzène, le cyclohexane, corps qui produit au contraire une hyper-globulie vraie avec poussée normoblastique ».

Enfin, BAZZI, en 1921, étudiant le mode d'action du benzène sur les éléments du sang par la méthode de Ross (examen sous microscope des mouvements des leucocytes placés sur de la gélose atropinisée et colorée par du bleu de Unna) note que les leucocytes meurent plus vite dans le sérum des lapins intoxiqués par le benzène, que dans le sérum normal témoin. Cette propriété leucotoxique persisterait dans le sang plusieurs semaines après la cessation des injections de benzène. C'est là, on le voit, un fait expérimental d'une grande importance, qui s'ajoute à ceux déjà cités, pour établir le rôle leucotoxique réel du benzène.

Parallèlement à ces recherches, quoique dans un ordre d'idées un peu différent, certains auteurs tels que RUSK en 1914, CAMP, BAUMGARTNER, JONES et SIMONDS en 1915, HEKTOEN en 1916, cherchèrent à connaître le degré de résistance des animaux ainsi déleucocytés par le benzène.

Tous ces auteurs constatèrent chez les animaux en expérience une diminution marquée :

1° Dans la production des anticorps (lysines et précipitines) ;

2° Dans l'activité phagocytaire des leucocytes. Ils en conclurent que dans ces conditions la résistance aux infections ne pouvait qu'être très diminuée. C'est ce que WINTERNITZ et HIRSCHFELDEN établirent pour la pneumonie expérimentale et WHITE et GAMMON pour la tuberculose.

Telles sont analysées avec quelques détails, les nombreuses expériences qui permirent de connaître et de préciser l'action du benzène sur l'organisme animal.

De l'ensemble de ces travaux, nous retiendrons quelques faits qui nous ont particulièrement frappés et sur lesquels nous nous permettrons d'insister.

Résumé :

I. Remarquons d'abord que l'action leucotoxique du benzène semble établie. Mais constatons que pour obtenir une leucopénie il a été nécessaire d'employer du benzène pur, en l'injectant, à des doses fortes et massives dans le tissu cellulaire sous-cutané, les inhalations n'ont donné, en effet, que des résultats variables.

Notons encore :

II. La toxicité manifeste du benzène donné ainsi à haute dose, vis-à-vis non seulement des organes hématopoïétiques, mais encore du rein, du foie et des centres nerveux.

Notons enfin :

III. L'état de moindre résistance provoque par la leucopénie consécutive à l'emploi de ce toxique.

B. — APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Considéré comme un anesthésique après les travaux de Simpson en 1848, et ceux de Kendrik, Coats et Newmann en 1877, le benzène ne fut que fort rarement employé comme tel.

C'est surtout, en effet, comme insecticide et antiseptique, que nous le voyons entrer dans la thérapeutique.

En 1853 Milne Edwards le décrit comme un merveilleux insecticide.

G. Lambert en 1855, et Barth en 1857, obtiennent la guérison de la gale humaine en employant en friction une pommade à base de benzène.

Da Pacco, quelques années plus tard, l'employa avec succès dans l'angine diphtérique.

Signalons encore les bons résultats obtenus par Michel en 1857 et par Langdon en 1891, employant ce corps contre l'Achorion favus, et dans le traitement du Pytiriasis versicolor et de la furonculose.

Plus près de nous, Naunyn et Possor l'emploient encore comme antiseptique faible et Chassevant, quelques années

plus tard, vint confirmer leurs observations en démontrant que le benzène, s'il ne détruit pas les micro-organismes, empêche cependant leur développement.

Comme médicament proprement dit :

Mosler l'emploie en 1864 dans une épidémie de trichinose et Lochner l'utilise avec quelques succès dans une épidémie de coqueluche.

Ainsi donc jusqu'en 1910, et quoiqu'entré dans la thérapeutique depuis trois quarts de siècle, le benzène à peine utilisé par les vétérinaires, l'est encore moins par les médecins.

Mais, à cette date, Selling révèle l'action leucotoxique de ce corps et de ce jour son utilisation thérapeutique entre dans une phase toute nouvelle.

C'est Koranyi qui le premier, en 1912, eût l'idée d'appliquer au traitement des leucémies chroniques le résultat des expériences de cet auteur.

Deux malades furent traités par des injections de benzène à la dose de 3 à 4 gr. par jour, tous deux furent très améliorés, et le nombre de leurs leucocytes qui était de 220.000 dans un cas, revint rapidement à la normale.

La même année Kiralyfi traitant de la même façon six cas de leucémie chronique, obtint cinq résultats favorables. (Cet auteur remarque, en outre, fait important, que les leucocytes anormaux tels que les myélocytes, sont beaucoup plus sensibles à l'action de cet hydrocarbure que les globules blancs normaux.)

Encouragés par de tels succès, les thérapeutes de tous les pays ne tardèrent pas à suivre l'exemple de ces auteurs, et depuis lors le nombre des observations signalant l'action plus ou moins bienfaisante du benzène dans les leucémies, augmenta de jour en jour. Pour ne pas allonger inutilement ce travail, nous n'essayerons pas de les rapporter toutes ici, mais dans le tableau qui va suivre nous en citerons quelques-unes, choisies parmi les cas les plus favorablement influencés et parmi ceux qui ne le furent point.

Cas favorables

Années	Auteurs	Globules blancs	
		Avant traitement	Après traitement
1912	Von Koranyi	220.000	8.000
	Kiralyfi	184.000	8.000
1913	Schur	50,000	6.000
	Wachtel	182,000	13.000
	Jesperen	200.000	5.000
	Stern	264.000	13.000
	Smith	372.000	4.400
	Aubertin et Parvu	306.000	81.000
	Billings	780.000	8.500
	Deutch	836.000	7.000
1918	Vaquez et Yacoël	525.000	15.000
1921	Aubertin	200.000	100.000
(Après 15 jours de traitement)			
	Stienon	200.000	15.000
	Lévy-Bruhl	800.000	16.000
1922	Vaquez et Yacoël	550.000	8.000
	Aubertin	190.000	60.000
	Bourgès	190.000	24.000

Cas défavorables

Reibmayer	}	Insuccès.
Quadron		
Muhlmann		
Mohr		
Astrakanova		
Kiralyfi	}	Traitement arrêté car intolérance gastrique.
Turck		
Babonneix		
Wachtel	/	Traitement arrêté, appa- \ rition d'hémoglobinurie.
Sanguinetti	/	Traitement arrêté car \ troubles nerveux.
Neumann	}	Intoxication thérapeu- tique mortelle.
Koranyi		
Kiralyfi		
Moller		
Jesperen		
Spiegler		

Ainsi donc, en clinique comme dans les expériences de laboratoire, les résultats obtenus sont variables.

Peut-être faut-il faire intervenir ici une question de dose, car si certains auteurs ont obtenu quelques résultats avec des doses faibles (90 gouttes de toxique), ce qui, soit dit en passant, semblerait prouver que l'organisme humain et surtout celui des leucémiques, est plus sensible à l'action de ce corps que l'organisme animal, d'autres cliniciens n'ont obtenu avec ces faibles doses qu'une stimulation de la leucopoïèse.

Les fortes doses, par contre, ont presque toujours produit une diminution marquée dans le nombre des leucocytes,

mais administré ainsi, le benzène est loin d'être inoffensif.

Sa toxicité, en effet, déjà signalée dans les belles expériences de Pajaud, Selling, Pappenheim et Bianchi, démontrée en clinique par les nombreux cas d'intoxication professionnelle qui se sont succédés jusqu'à nos jours, a été prouvé à nouveau par les résultats malheureux de Koranyi, Naumann, Moller et Muhlmann, où la benzénothérapie à haute dose a produit des désastres.

Ainsi donc la clinique, en montrant l'efficacité variable des petites doses de benzène et la toxicité des grosses doses, confirme pleinement les résultats de l'expérimentation.

Mais, de plus, au cours de ces multiples essais thérapeutiques, deux faits nouveaux sont apparus, que nous allons maintenant signaler.

Résumé :

Notons en effet, tout d'abord :

I. Que l'organisme humain, surtout lorsqu'il est malade (leucémie), est beaucoup plus sensible que l'organisme animal, à l'action leucotoxique du benzène.

II. Notons ensuite que les leucocytes anormaux tels que les myélocytes, sont détruits par le benzène beaucoup plus rapidement que les autres.



EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Action du benzène sur les leucocytes et la fragilité leucocytaire

Nous avons divisé nos expériences en trois groupes :

Dans le groupe 1, les cobayes 1, 2 et 3 ont reçu, par la voie buccale, des doses faibles et très lentement progressives de benzène.

Dans le groupe 2, le cobaye 4 a ingéré des doses fortes et lentement progressives de ce corps.

Dans le groupe 3, nous avons administré au cobaye 5 des doses massives et souvent répétées de ce toxique.

Voici, classés en tableaux, les résultats des examens successifs que nous avons pratiqués.

Après chaque tableau, le graphique correspondant permettra de se rendre compte des variations subies par la fragilité leucocytaire (F. L.), par le nombre des leucocytes (L.), par les mononucléaires (M.) et par les polynucléaires (P.).

Nota.

Dans tous nos tableaux, la colonne (2') donne le nombre des leucocytes fragilisés, c'est-à-dire colorés au bout de 2 minutes.

La colonne (15') donne le chiffre des globules blancs fragilisés au bout de 15 minutes; or nous savons (Thèse Moureau, 1919) que tous les leucocytes sont alors colorés, la dilution étant faite au centième nous n'aurons qu'à multiplier les chiffres de cette colonne par 100 pour avoir la leucocytose totale par millimètre cube.

Tableaux et Graphiques
des Expériences faites avec le benzène

EXPÉRIENCE N° 1 (Personnelle)

Cobaye n° 1. Poids : 480 gr.

Le Benzène est administré par la voie buccale à petites doses, lentement progressives.

		Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
Avant l'expérience.								
Jours	Heures	2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
Juin.								
21	14	32	52	61	48	22	26	4
23	14	38	52	73	50	22	26	2
25	16	38	48	79	50	20	24	6
27	16	36	52	69	49	21	28	2
29	17	28	40	70	46	26	25	3
31	14	26	44	59	44	31	20	6

Début de l'expérience.

Juillet.

2	14	60	86	69	46	24	27	3
---	----	----	----	----	----	----	----	---

Administration de II gouttes de benzène (voie buccale).

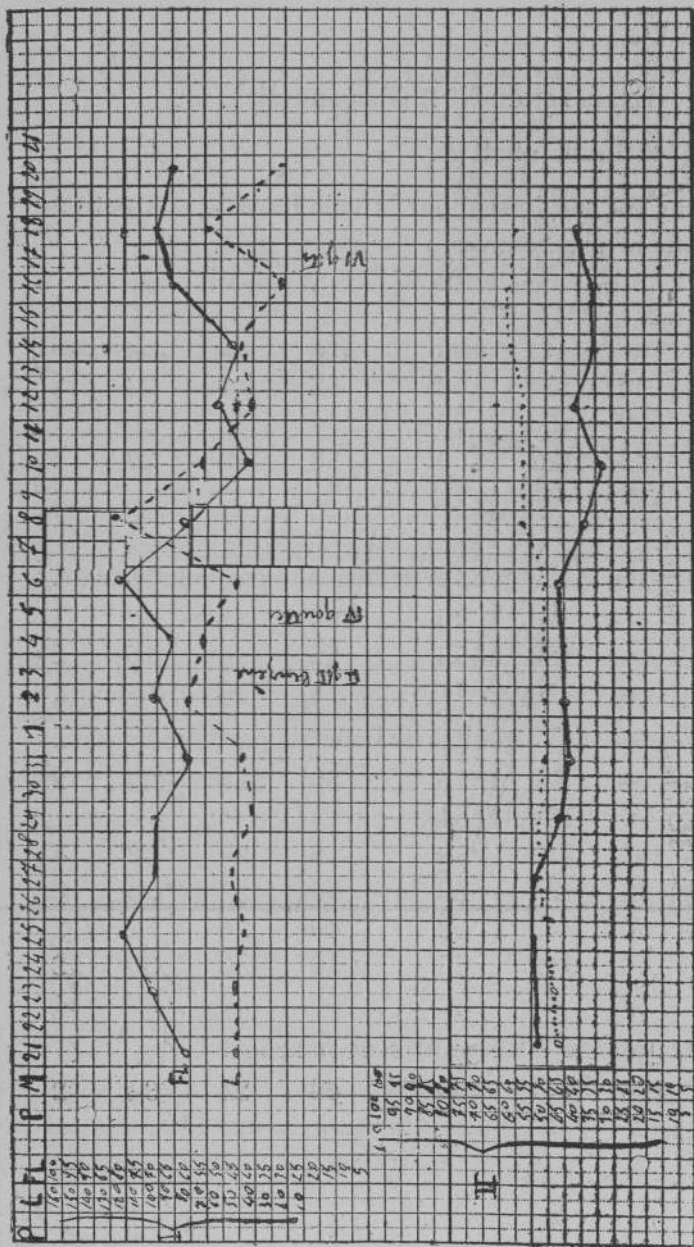
4	14	46	72	64
---	----	----	----	----

Administration de IV gouttes de benzène (voie buccale).

6	14	38	48	79	46	24	26	4
8	14	46	118	38	38	22	34	4
10	17	26	74	35	34	26	30	6
12	15	22	42	52	40	30	26	4
14	16	20	44	45	36	40	22	2
16	14	12	18	66	36	42	20	2

17 Administration de VI gouttes de benzène (voie buccale).

18	14	40	58	68	38	38	20	4
20		13	20	65	35	30	24	1



Cobaye N° 1. — Benzène administré à petites doses (comparables à celles que l'on donne à l'homme).

..... Nombre total des leucocytes (à multiplier par 100).

——— Flagilité leucocytaire (F. L.).

..... Mononucleaires (M.).

——— Polynucleaires (P.).

EXPÉRIENCE N° 1 (Personnelle)

Cobaye n° 1. Poids : 480 gr.

Le Benzène est administré par la voie buccale à petites doses, lentement progressives.

Avant l'expérience.		Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
Juin.								
21	14	32	52	61	48	22	26	4
23	14	38	52	73	50	22	26	2
25	16	38	48	79	50	20	24	6
27	16	36	52	69	49	21	28	2
29	17	28	40	70	46	26	25	3
31	14	26	44	59	44	31	20	6

Début de l'expérience.

Juillet.

2	14	60	86	69	46	24	27	3
---	----	----	----	----	----	----	----	---

Administration de II gouttes de benzène (voie buccale).

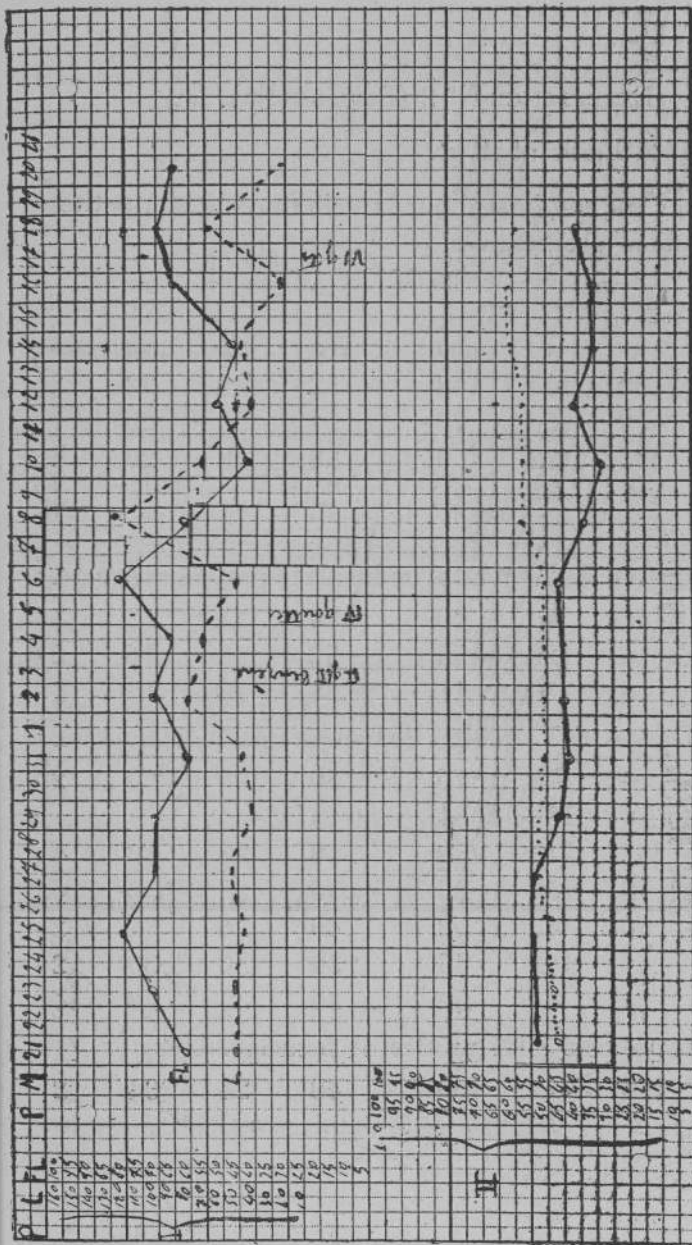
4	14	46	72	64
---	----	----	----	----

Administration de IV gouttes de benzène (voie buccale).

6	14	38	48	79	46	24	26	4
8	14	46	118	38	38	22	34	4
10	17	26	74	35	34	26	30	6
12	15	22	42	52	40	30	26	4
14	16	20	44	45	36	40	22	2
16	14	12	18	66	36	42	20	2

17 Administration de VI gouttes de benzène (voie buccale).

18	14	40	58	68	38	38	20	4
20		13	20	65	35	30	24	1



Cobaye N° 1. — Benzène administré à petites doses (comparables à celles que l'on donne à l'homme).

..... Nombre total des leucocytes (à multiplier par 100).

----- Flagellité leucocytaire (F. L.).

..... Mononucléaires (M.).

----- Polynucléaires (P.).

EXPÉRIENCE N° 2 (Personnelle)

Cobaye n° 2. Poids : 550 gr.

Le benzène est administré par la voie buccale et à petites doses, lentement progressives.

Avant l'expérience.		Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
1	14	98	144	68	52	24	22	2
3	14	38	50	76	54	25	20	1
5	14	104	172	60	58	18	20	4
7	16	66	106	62				

Début de l'expérience.

Administration de IV gouttes de benzène par voie buccale.

1	14	46	64	70	50	23	22	5
3	16	66	120	55	52	30	16	2
5	14	86	120	71	54	30	15	1

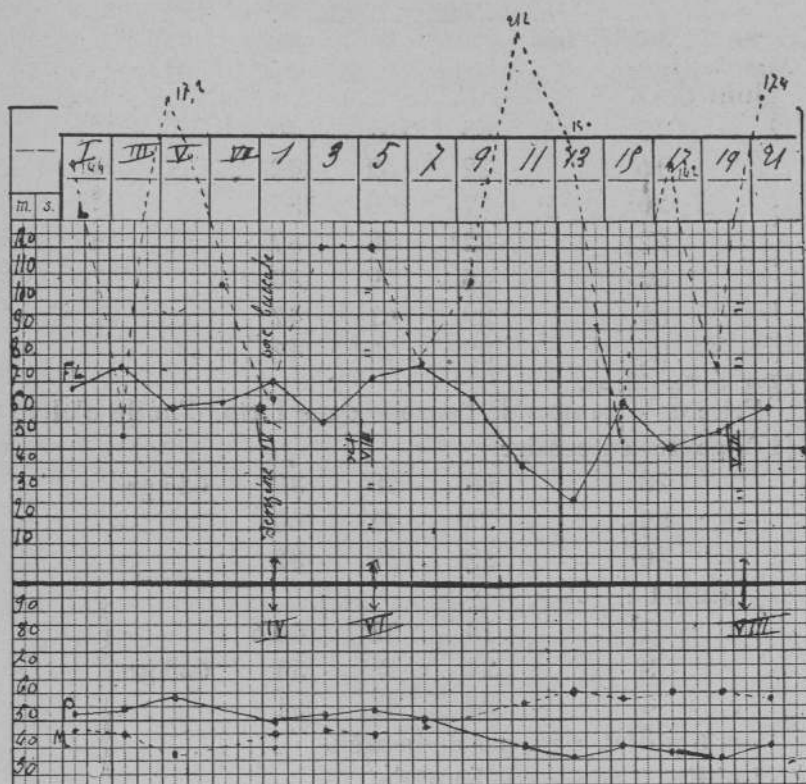
Administration de VI gouttes de benzène par voie buccale.

7	14	60	78	76	50	28	20	2
9	14	70	108	64				
11	14	84	212	39	40	26	30	4
13	14	40	150	26	36	28	32	6
15	14	30	48	62	40	26	32	2
17	14	64	142	45	38	30	30	2
19	14	40	76	52	36	32	28	4

Administration de VIII gouttes de benzène.

21	14	106	174	60	40	24	34	2
----	----	-----	-----	----	----	----	----	---

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 2



Cobaye n° 2. — Le benzène a été administré par petites doses progressives.

- Nombre total des leucocytes (L) (à multiplier par 100)
- Fragilité leucocytaire (F. L.).
- Mononucléaires (M.).
- Polynucléaires (P.).

EXPÉRIENCE N° 3 (MAURIAC-GALIACY)

Cobaye n° 3. Poids : 510 gr.

Benzène administré par la bouche à petites doses, lentement progressives.

Mois	Jours	doses	Fragilité leucocytaire		
			2'	15'	Indice
Avant l'expérience.					
Juin :					
	15		65	161	40
	16		22	52	42
	20		7	20	35
	22		22	38	57
	23		46	79	58
	25		29	61	47
	27		32	75	42

Début de l'expérience.

Prise de 3 gouttes de benzène dans 1 cm. d'huile d'olive (1/2 goutte au centigr.).

28	30	78	38	645 gr.
29	25	41	60	
30	12	37	32	

Juillet :

1	13	32	40,6	
3	24	43	55	655 gr.
4	24	47	51	

5 et 6 juillet, rien, pas de benzène.

7 juillet, 3 gouttes de benzène.

7	3	24	36	66
---	---	----	----	----

8 juillet, 3 gouttes benzène.

10	3	17	32	53
----	---	----	----	----

On donne 5 gouttes d'un mélange : benzène, huile d'olive (parties égales).

Juillet :

11	5	20	39	51	642 gr.
12	5	30	60	50	
13	5	17	52	32	
14	5	16	35	46	
15	5	29	71	40	

16 rien.

Mois	Jours	doses	Fragilité leucocytaire			
			2'	15'	Indice	
	17	5	14	28	50	588 gr.
	18	5	21	41	51	
	19	5	12	70	17	
	20	5	26	40	65	650 gr.
	21	6	42	73	57	
	22	6	18	42	42	
	23 rien.					
	24	6	21	65	32	
	25	6	25	53	47	
Gouttes mises directement dans la bouche de l'animal.						
	26	6	46	68	67	
	27	6	45	74	60	635 gr.
	28	6	32	48	67	
	29	6				
	30 rien.					
	31	6	51	81	63	633 gr.
Août :						
	1	6	21	55	36	
	2		6	16	37	625 gr.
	3		19	50	38	
	4	7	24	45	53	605 gr.
VII gouttes le 5 août. Rien le 6 août.						
	7	7	11	23	47	593 gr.
	8	6	20	35	57	
	9	6	21	29	72	608 gr.
	10	7	20	36	55	
	11	7	18	36	50	
	12		22	32	68	
	13		24	36	66	
14 et 15 août : rien.						
	16	7	21	54	38	607 gr.
	17	7	36	82	43	
	18	7	35	62	56	

VII gouttes le 19. Le 20, de même.

Mois	Jours	Fragilité leucocytaire			
		2'	45'	Indice	
	21 7	16	48	33	
	22	21	29	72	
	23 7	18	23	78	
	24 7	17	40	42	640 gr.
	25 rien.				
	26	28	80	35	
	27	20	34	58	
	28 rien.				
	29	33	72	45	
	30	20	37	54	
	31	18	36	50	

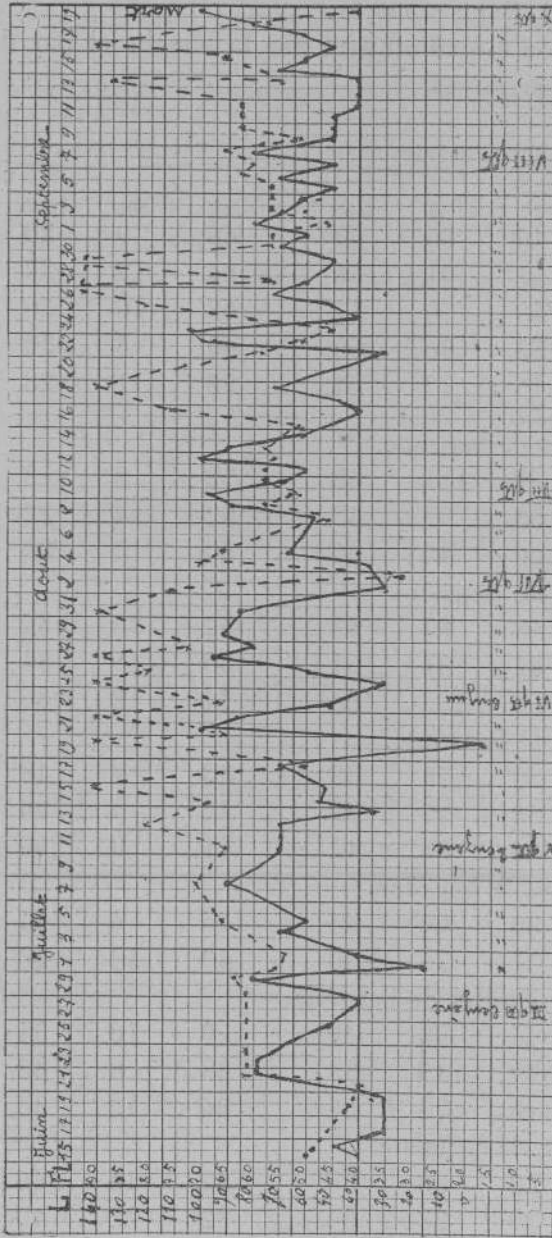
VIII gouttes de benzène avec 2 gouttes d'huile d'olive, tous les jours.

Septembre :

1	8	15	25	60	
2	8	20	35	57	
3	rien.				
4	8	16	36	44	à jeun).
5	8	29	53	54	
6	8	22	23	48	
7		33	54	61	
8		19	40	47	
9		19	41	46	
10	rien.				
11		18	42	42	
12	rien.				
13		27	67	40	
14		20	36	55	
15	rien.				
16		37	76	48	
17	rien.				
18		23	38	60	344 gr.
19		15	21	71	

Mort.

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 3 (MAURIAC-GALIACY)



Nombre des leucocytes

Fragilité leucocytaire

Le benzène a été administré à doses faibles, continues et progressives.

EXPÉRIENCE N° 4 (Personnelle)

Cobaye n° 4. Poids : 550 gr.

Le benzène a été administré par la bouche et par doses
lentement progressives.

1^{er} mois.

Fragilité leucocytaire					Formule leucocytaire			
Avant l'expérience.								
Jours	Heures	2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
1	14	48	80	60	66	9	20	5
	18	51	91	56	64	12	22	2
2	18	40	70	57	68	10	20	2
3	18	52	86	60	60	8	30	2
4	18	46	72	64	58	11	28	3
Début de l'expérience.								
II gouttes de benzène.								
5	18	69	111	62	72	8	18	2
6	18	53	92	58	62	14	22	2
7	18	60	88	68	60	12	26	2
IV gouttes de benzène.								
8	18	48	98	48	52	16	30	2
9	14	42	81	51	50	16	34	
10	18	58	102	56	44	18	36	2
VI gouttes de benzène.								
11	18	28	73	38	38	9	48	5
12	18	38	97	39	42	7	48	3
13	18	36	85	42	41	8	50	1
VIII gouttes de benzène.								
14	18	38	90	44	46	6	44	4
15	18	31	76	40	40	10	48	2
X gouttes de benzène.								
17	18	46	98	47	50	10	34	6
18	18	39	115	33	48	8	42	2
19	18	48	74	64	56	12	30	4
XII gouttes de benzène.								
20	18	28	80	35	32	16	46	8
21	18	30	88	34	32	22	40	6
XIV gouttes de benzène								
23	14	38	90	42	48	6	42	4
24	18	33	84	39	48	7	44	1

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
25	18	32	60	53	52	10	34	4
19 XVI gouttes de benzène.								
26	18	30	79	37	46	4	48	2
27	18	36	80	35	46	10	40	4
28	18	40	93	43	50	8	40	2
XVIII gouttes de benzène.								
29	18	23	81	28	34	16.	44	6
30	18	42	172	24	52	16	26	6
2 ^e mois.								
1.	18	31	87	35	40	12	44	4
XX gouttes de benzène.								
2	14	24	68	35	38	6	50	6
3	18	26	69	37	36	10	48	6
4	18	35	66	53	40	10	46	4
XXII gouttes de benzène.								
5	18	37	88	42	44	12	40	4
6	18	26	70	37	38	14	44	4
7	18	35	76	46	52	10	36	2
XXIV gouttes de benzène.								
8	18	16	60	26	30	16	52	2
9	14	13	48	27	36	10	52	2
XXVI gouttes de benzène.								
10	18	23	73	31	46	10	38	6
11	18	34	89	38	50	16	30	4
12	18	24	68	35	42	14	40	4
XXVIII gouttes de benzène.								
13	18	34	118	28	32	10	52	6
14	18	24	86	27	36	12	50	4
15	18	32	85	37	38	20	38	4
XXX gouttes de benzène.								
16	14	16	62	25	26	16	48	10
17	18	22	68	32	20	20	50	10
18	18	32	83	38	24	18	52	6
XXXII gouttes de benzène.								

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	45'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
19	18	27	90	30	30	20	44	6
20	18	29	81	35	32	16	44	6
21	18	22	75	29	32	14	50	4
XXXIV gouttes de benzène.								
22	18	39	95	41	42	16	40	2
23	18	28	78	35	44	14	38	4
XXXVI gouttes de benzène.								
24	14	32	89	35	46	10	42	2
25	18	32	98	32	38	15	46	1
XXXVIII gouttes de benzène.								
26	18	17	65	26	36	20	38	6
Interruption pendant 5 jours.								
3 ^e mois.								
XL gouttes de benzène.								
1	14	37	104	36	50	16	28	6
Interruption pendant 3 jours.								
XLII gouttes de benzène.								
5	14	38	118	32	50	20	28	2
XLIV gouttes de benzène.								
7	18	19	68	27	44	16	38	2
XLVI gouttes de benzène.								
9	18	39	117	33	46	10	36	8
XLVIII gouttes de benzène.								
11	18	26	79	32	50	12	32	6
13	19	L gouttes. Convulsions, syncope. (Chiffre total des leucocytes, 43).						
Nous laissons le cobaye en repos pendant 3 jours.								
17	18	20	90	22	38	20	46	6
18	18	18	81	22	40	16	50	4
19	18	41	117	35	38	10	50	2
20 L gouttes de benzène. Convulsions, syncope.								
30 : chiffre total des leucocytes.								
Mort ce même jour.								



cytaire

ympho Eosino

44 6

44 6

50 4

40 2

38 4

42 2

46 1

38 6

28 6

28 2

38 2

36 8

32 6

total des

rs.

46 6

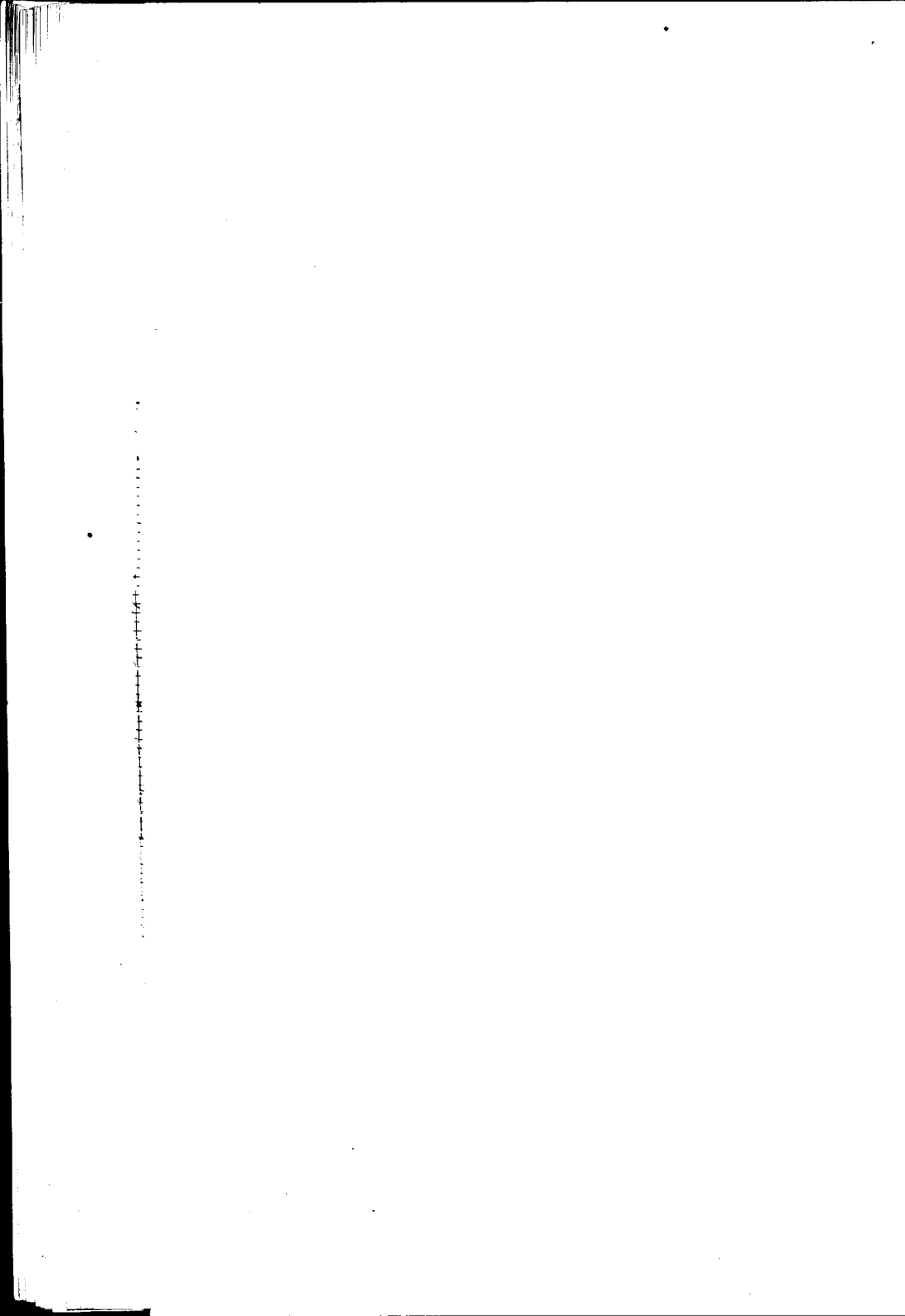
50 4

50 2

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 4



Le benzène a été administré par doses continues et lentement progressives. — (Cobaye N° 4).



EXPÉRIENCE N° 5 (Personnelle)

Cohaye n° 5. Poids : 480 gr.

Benzène à doses massives et répétées.

Fragilité leucocytaire					Formule leucocytaire			
Avant l'expérience.								
Jours	Heures	2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
1	14	53	87	60	58	12	28	2
2	15	70	108	64	52	14	32	2
3	14	46	72	64	50	20	28	2
4	14	66	108	61	64	10	26	
5	14	40	70	57	60	10	26	4

Début de l'expérience.

A 18 h., X gouttes de benzène (voie buccale).

1	14	89	155	57	54	28	16	2
2	14	24	68	35	42	32	20	6
3	14	26	87	29	48	30	16	6

A 16 h., XX gouttes de benzène (voie buccale).

4	14	44	110	40	44	18	46	2
5	14	23	60	38	34	10	51	5
6	14	23	62	37	36	50	12	4

A 19 h., XXX gouttes de benzène (voie buccale), convulsions.

7	16	33	77	41	40	8	48	4
8	14	22	49	44	34	12	52	2
9	14	20	47	42	32	7	59	2
10	14	23	75	32				

A 15 h., XL gouttes de benzène (voie buccale). Convulsions, syncope.

11	14	4	14	28	14	8	58	10
----	----	---	----	----	----	---	----	----

A 17 h., ponction du cœur. 2' : 4; 15' : 15. Indice : 26.

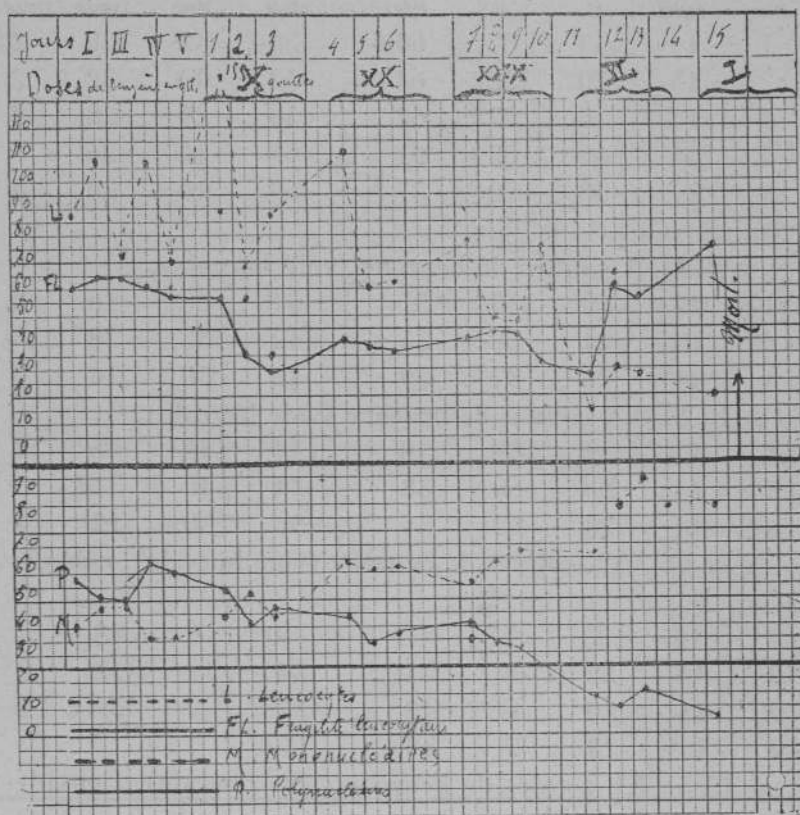
12	14	18	30	60	10	16	68	6
13	14	16	28	56	16	14	60	10

14 L gouttes de benzène (voie buccale), convulsions, syncope.

15	19	15	20	75	6	4	80	10
----	----	----	----	----	---	---	----	----

24 mort.

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 5



Cobaye N° 5. — Le benzène a été administré à doses massives.

OBSERVATION I

Leucémie myéloïde chronique

(Due à l'obligeance de M. le Professeur MAURIAC)

Jacques G..., 41 ans, boulanger.

Entré à l'hôpital le 28 juin 1919 pour leucémie myéloïde.

Antécédents personnels. — Coqueluche à cinq ans. Fluxion de poitrine à vingt ans. Pas d'antécédents vénériens. Pas d'éthilisme (boit 1 litre de vin par jour).

Mobilisé le 30 mai 1915, il reste dans les tranchées jusqu'en mai 1916. A cette date il est envoyé à l'arrière et est démobilisé en février 1919.

Histoire de la maladie. — En juillet 1918, il commence à se sentir fatigué (courbature, perte d'appétit, amaigrissement, pâleur, essoufflement). En décembre, il entre à l'hôpital de Troyes. On fait le diagnostic de leucémie myéloïde et on le traite probablement avec du benzène (le malade ne peut préciser). Il sort légèrement amélioré, le 26 janvier 1919. Le 28 juin de la même année, son état s'étant sensiblement aggravé, il entre à l'hôpital.

ETAT ACTUEL :

Symptômes fonctionnels. — Douleur dans le côté gauche, jambes enflées, marche impossible. Perte d'appétit. Pas de vomissements, pas de hoquet. Pas de troubles de la miction, cependant légère pollakiurie (se lève la nuit).

Toux sèche, pas de crachats, pas d'hémoptysie.

Dyspnée d'effort.

Symptômes physiques. — Rate énorme, dépassant l'ombilic. Quelques petits ganglions au cou et aux aines. Rien aux aisselles.

Foie normal. Surdité légère. Pas de trouble de la vision.

OBSERVATION I

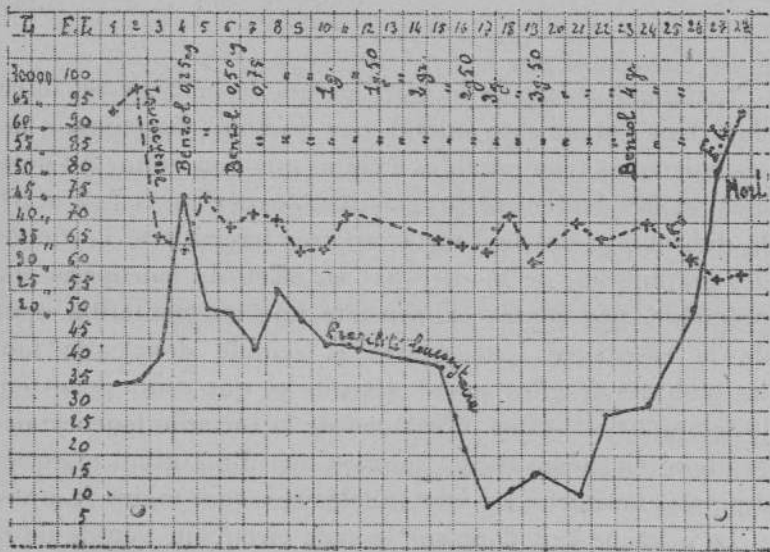
Leucémie myéloïde traitée par le benzène (Observation due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé MAURIAC, prise en juillet-août 1919).

Jours	Fragilité leucocytaire			Formule hémoleucocytaire				
	2'	45'	Indice	Poly	P: lympho	G ^d lympho	Mono	GR (en millions)
1	221	630	35					
2	249	690	36	63	1,5	2	38	1,92
3	154	363	42					
4	270	360	75					
Le même jour. benzène. 0 gr. 25.								
5	210	450	52					
Le même jour. benzène. 0 gr. 25.								
6	190	380	50					
Le même jour. benzène. 0 gr. 50.								
7	100	420	24					
Le même jour. benzène. 0 gr. 75.								
8	220	400	55	61	0,8	6	29	1,5
9	160	330	48					
10	150	340	44					
11	210	670	44					
15	140	360	38					
16	80	350	22	54,6	0	35	30	1,92
Le même jour. 2 gr. 50 de benzène.								
17	30	340	8,8	62	1,9	7	26	1,51
Le même jour. 3 gr. de benzène.								
18	50	410	12					
Le même jour. 3 gr. 50 de benzène.								
19	50	320	15					1,86
21	60	490	12					1,43
Ce même jour. 4 gr. de benzène.								
22	100	370	27	78	0	5,1		10,2
(Malade plus fatigué.)								
Interruption du traitement jusqu'au 6 août.								
6	40	200	20					
8	70	470	14					
9	210	400	52	63	3,8	17	17	
12	200	270	74	62	8	13	16	1,81
13	280	300	93					

Etat général mauvais, essoufflement, pâleur.

Mort le 15 août avec grand syndrome hémorragique.

GRAPHIQUE DE L'OBSERVATION I



Leucémie myéloïde traitée par le benzène (MAURIAC)

Considérations Générales sur le résultat de nos expériences faites avec le Benzène

Comme on vient de le voir, lorsque le benzène est introduit dans l'organisme animal, par les voies digestives, à doses moyennes (comparables à celles que l'on donne à l'homme), et très lentement progressives (expériences 1, 2 et 3) la diminution des leucocytes est très irrégulière. L'examen des graphiques, ne montre pas en effet, de leucopénie appréciable, par contre on constate une augmentation nette de la résistance leucocytaire. Il semble donc que tous les globules fragiles soient détruits et que seuls persistent les globules résistants. L'examen de la formule leucocytaire pratiqué en même temps, montre une diminution marquée des polynucléaires, les mononucléaires étant moins frappés.

Le benzène agit donc sur le sang circulant, l'étude de la fragilité leucocytaire et de la formule sanguine le prouve mais à cette dose, il est incapable de provoquer une aplasie des centres leucopoïétiques.

D'ailleurs, pour obtenir ce demi-résultat, une certaine quantité de toxique est nécessaire et si l'on donne au cobaye (expérience 3) de toutes petites doses de benzène de façon très progressive, on n'obtient que difficilement cette destruction des globules fragiles. La fragilité leucocytaire, en effet, baisse parfois au début, mais elle se relève bientôt et ce n'est qu'en augmentant les doses qu'on obtient une hyper-résistance passagère. Il y a donc accoutumance, ce fait déjà entrevu par Bénech en 1878, nous a paru particulièrement

net chez un de nos cobayes (expérience 3). Celui-ci, auquel on donnait tous les jours, et cela pendant trois mois, des doses lentement progressives de benzène (3 à 10 gouttes), mourut intoxiqué sans que sa formule sanguine ait été nettement modifiée. Donc les petites doses, manifestement insuffisantes pour agir sur les leucocytes, n'en sont pas moins toxiques et capables d'entraîner la mort.

Le benzène, administré par la voie buccale à doses fortes, mais lentement progressives (de 2 à 50 gouttes en deux mois et demi), ne provoque pas de diminution dans le nombre des globules blancs. Par contre, il agit fortement sur la fragilité leucocytaire qui diminue progressivement jusqu'à la mort (expér. 4).

Ainsi donc, administré progressivement, à faibles ou à fortes doses, le benzène ne produit pas de leucopénie, les doses fortes provoquent cependant une augmentation de la résistance leucocytaire.

Cette augmentation très nette chez l'animal traité par le benzène, ne l'est pas moins chez l'homme traité par le même produit.

Dans l'observation I, en effet, que M. le Professeur agrégé Mauriac a bien voulu nous permettre de rapporter ici, nous voyons que chez un leucémique traité par le benzène à doses fortes (4 grammes) et progressives, le nombre des leucocytes n'a subi aucune variation tandis que la fragilité leucocytaire était nettement diminuée.

Ces résultats, tant expérimentaux que cliniques, sont, on le voit, différents de ceux de nos devanciers. Nous avons vu, en effet, dans la partie historique de ce travail, que sauf quelques exceptions (Pappenheim, Pajaud, Lehman), la plupart des auteurs qui nous ont précédé avaient obtenu au cours de leurs expériences une diminution leucocytaire toujours marquée.

Mais comme nous le faisons remarquer alors, cette leucopénie nécessitait pour se produire, l'emploi du benzène pur, injecté à doses énormes et massives.

Or, si dans toutes nos expériences nous avons employé le benzène pur, par contre nous l'avons administré par la voie buccale et à doses fortes parfois, mais toujours lentement progressives.

Ainsi donc le produit et les doses sont les mêmes, seuls la voie d'introduction et le mode d'administration sont différents.

Il était intéressant de savoir quel était, de ces deux derniers facteurs, le plus important. Pour cela nous avons fait ingérer à un cobaye des doses massives (50 gouttes) et répétées de benzène et nous avons constaté une leucopénie très nette avec diminution, puis augmentation de la fragilité leucocytaire (le cobaye mourut le 15^e jour).

Donc, injecté ou ingéré, l'action du toxique est sensiblement la même, la voie d'introduction n'a, on le voit, que peu d'importance et il faut admettre que la discordance, dans les résultats obtenus par les auteurs qui nous ont précédé et par nous-mêmes, est due uniquement au mode d'administration différent.

Aussi nous concluons à la nécessité, si l'on veut agir d'une façon active sur les organes hématopoïétiques, d'employer : a) du benzène pur; b) à doses fortes d'emblée. Mais, dans ce cas, il ne faut pas oublier, comme l'ont montré la plupart des expérimentateurs, que le benzène est très toxique, agissant en effet, non seulement sur les organes hématopoïétiques, mais encore sur le foie, le rein et les centres nerveux.

CONCLUSIONS

I. Le benzène à doses très faibles et progressives, n'agit ni sur le nombre des leucocytes, ni sur la fragilité leucocytaire, mais il s'accumule dans l'organisme et peut, si les doses sont longtemps prolongées, entraîner la mort.

II. A doses moyennes ou fortes, et lentement progressives, il ne donne pas de leucopénie, mais il produit une augmentation de la résistance leucocytaire avec hypopolynucléose.

III. A doses fortes et massives, il produit une augmentation de la résistance leucocytaire accompagnée de leucopénie, se faisant surtout aux dépens des polynucléaires.

IV. Si l'on veut agir sur les organes hématopoïétiques, il faut employer le benzène pur et à doses fortes d'emblée.

V. Le benzène n'étant actif qu'à doses dangereuses, est un médicament qu'il ne faut employer qu'avec prudence.



Le Thorium X

En 1828, BERZÉLIUS ayant découvert dans une terre rare l'oxyde de thorium, parvint peu de temps après à en retirer le thorium métallique; plus tard, il prépara le nitrate de thorium. De ce dernier corps, RUTHERFORD et SODDY isolèrent le thorium X.

Le thorium, chef de file de la famille qui porte son nom, se désagrège en deux substances : le mésothorium I qui est inactif, et son dérivé, le mésothorium II, radioactif. Le mésothorium II est extrait du mésothorium I un jour environ après la préparation de ce dernier, et les deux substances se comportent dès lors comme une substance radioactive simple, le mésothorium tout court.

Les minerais de thorium ont acquis ces vingt dernières années, une importance pratique considérable. C'est en effet, des sables du Brésil appelés monazites, que l'industrie retire les terres rares employées dans la fabrication des manchons à incandescence. C'est des résidus de cette fabrication (contenant encore 4 à 5 % d'oxyde de thorium et 3 % d'uranium) que l'on retire le mésothorium.

Le mésothorium se décompose à son tour et donne naissance au radiothorium. Cette substance en se désagrégeant produit le thorium X.

Le thorium X est un métal alcalino-terreux très soluble dans l'eau; pour le préparer, il faut nécessairement partir du radiothorium qui s'accumule spontanément dans le mésothorium commercial. En principe, le procédé consiste à mélanger du radiothorium avec une petite quantité d'ammoniaque en présence de traces de zirconium. Dans ces conditions, le radiothorium se sature de thorium X et il est possible alors de recueillir toutes les trois semaines environ, une

certaine quantité de ce dernier corps. Celui-ci ne se conserve pas, il dégage d'abord un gaz, son « émanation », et se décompose en quatre substances considérées jusqu'à nouvel ordre comme le terme final de sa désagrégation. Ces produits sont le thorium A, B, C et D.

La vie radioactive de ces éléments est, comme le montre le tableau ci-dessous, très variable, allant de quelques secondes à des années et même à des millions d'années.

ÉLÉMENTS	PÉRIODE DE TRANSFORMATION	Nature du Rayonnement
Thorium	18 milliards d'années . .	α
Mésothorium I	5.5 années	β
Mésothorium II	6,2 heures	β
Radiothorium	2,02 ans	α
Thorium X	3,64 jours	α
Emanation	54 secondes	α
Thorium A	0.14 secondes	α
» B	10.6 heures	β
» C 1	60 minutes	α β
» C 2	1 cent milliardième de seconde	α
» D	3.1 minutes	α γ

Dans la famille du thorium, comme on le voit, le thorium X occupe la même place que le radium dans la famille de l'uranium. Le thorium X pouvant être dissous dans l'eau ou mieux dans une solution physiologique, présente le grand avantage de pouvoir être introduit directement dans l'organisme, soit au moyen d'injections, soit par la voie buccale.

Les préparations françaises de thorium X, comme d'ailleurs celles du radium, sont mesurées à l'unité du rayonnement gamma; cette unité s'appelle le microgramme. Dès lors, on entend par microgramme de thorium X la quantité de cet élément dont le rayonnement gamma est strictement

l'équivalent de celui d'un microgramme de bromure de radium cristallisé.

Décroissance de l'activité du thorium X

Après	1 jour, il reste	83	% de l'activité initiale		
»	2	»	69	%	»
»	3	»	57	%	»
»	4	»	47	%	»
»	5	»	39	%	»
»	6	»	32	%	»
»	7	»	27	%	»
»	8	»	23	%	»
»	9	»	18	%	»
»	10	»	15	%	»
»	11	»	13	%	»
»	12	»	11	%	»
»	13	»	9	%	»
»	14	»	7,5	%	»
»	15	»	6	%	»
»	16	»	5	%	»

Nous savons que l'intensité du rayonnement dans l'unité de temps est fonction directe de la vitesse de désagrégation de l'élément. Le thorium X et surtout ses descendants, ayant une période très courte, fourniront donc un rayonnement particulièrement intense.

D'autre part, le descendant immédiat du thorium X étant un gaz, toute préparation de ce corps représente une somme d'émanations radioactives susceptibles d'une diffusion rapide. Il en résulte que le thorium X ne s'accumule pas dans les tissus. Plesch a trouvé que le premier jour 20 % environ de la dose injectée était éliminée et ce, 15 % par les matières fécales, 4,9 % par les urines et 0,1 % par la sueur, les 80 % restant s'éliminant progressivement les jours suivants dans les mêmes proportions. Le thorium X peut être employé par injections ou par inhalations. Les expérimentateurs ont employé l'une ou l'autre de ces deux méthodes. Voyons maintenant les résultats qu'ils en ont obtenus.

HISTORIQUE

En 1904, TRACY, GORDON, SHARPS et REINWALD, emploient pour la première fois le thorium en thérapeutique. Ces premiers essais, très timides d'ailleurs, n'attirèrent pas immédiatement l'attention des physiologistes; et il faut arriver à 1912 pour voir de nouveau les expérimentateurs s'occuper de la question. Vers cette époque, en effet, PLESCH cherche à préciser les propriétés biologiques de ce corps. Pour cela, il injecte à des malades une certaine quantité de thorium X et il constate des variations marquées dans la pression et la coagulation sanguine accompagnées d'une leucopénie particulièrement intense. Ayant traité avec KARCZAG un leucémique par des injections répétées de thorium X, ils constatent, chez ce malade, une diminution marquée dans le nombre des leucocytes. Pour ces auteurs, la dose thérapeutique (ou dose d'excitation) est d'environ 20.000 unités (1) M. E., c'est-à-dire, pour adopter la mesure actuellement usitée, de 6,9 microgrammes.

GUDZENT, la même année, étudie l'action du thorium X sur le sang. Injectant à l'homme des doses faibles, ne dépassant pas 800.000 unités M. E. (260 microgrammes), il constate après chaque injection une leucocytose qui, le troisième jour, fait place à une leucopénie. Pour cet auteur, la dose de 3 à 4 millions d'unités M. E. serait mortelle.

FALTA, KRISER et ZEHNER, quelques mois plus tard, font à l'homme et aux animaux des injections intra-veineuses de thorium X. Ils remarquent dans tous les cas une diminution rapide des globules blancs qui finissent même par disparaître complètement si la dose injectée est mortelle.

(1) 1 microgramme égale 3.000 unités M. E. (Unites Mache).

LÉVY et GUDZENT employant de petites doses de ce corps constatent que celles-ci produisent de la leucocytose. Avec des doses moyennes (2.000.000 d'unités M. E.) les phénomènes observés sont variables, mais avec des doses plus fortes on note une leucopénie intense avec polynucléose et diminution des lymphocytes.

PAPPENHEIM et PLESCH, expérimentant sur l'animal, injectent des doses énormes (4.000.000 d'unités M. E. pour le lapin, 20.000.000 d'unités M. E. pour le chien). Dans tous ces cas, ils observent une destruction presque totale des leucocytes, les lymphocytes disparaissant les premiers, puis les matzellen, les éosinophiles, et les grands mononucléaires. Pour ces auteurs, les polynucléaires seraient de beaucoup les plus résistants. L'étude anatomo-pathologique des organes hématopoïétiques des animaux ainsi intoxiqués, leur révéla une destruction presque complète de la moelle osseuse, les organes lymphoïdes étant relativement peu touchés.

Remarquons, comme le firent d'ailleurs ces auteurs, la discordance existant entre la diminution des lymphocytes et la conservation presque absolue de leur organe formateur. (Signalons que ces expériences ne furent suivies que pendant trois jours, les animaux, par suite des doses injectées, mourant ordinairement le 4^e jour.)

HIRSCHFELD et MEIDNER, un peu plus tard, cherchent à doser l'activité physiologique de ce corps. Injectant à des lapins 1 à 3.000.000 d'unités M. E., ils constatent une diminution marquée des leucocytes portant à la fois sur les polynucléaires et sur les lymphocytes; avec des doses moindres la leucopénie existe encore, mais ne persiste pas. Faisant l'examen anatomo-pathologique des animaux morts intoxiqués, ils notent, comme Pappenheim, une destruction presque complète de la moelle osseuse avec intégrité absolue des organes lymphoïdes. Ces faits sont confirmés quelques mois plus tard par PLESCH qui, examinant les organes hématopoïétiques d'un malade traité longuement par

le thorium X, remarque lui aussi une atteinte plus marquée du tissu myéloïde que du lymphoïde.

En 1913, ARNETH, pour la première fois, étudie l'action du thorium X sur les globules sanguins en employant une méthode vraiment scientifique, il fait intervenir en effet, la numération exacte des globules et l'observation continue des phénomènes qui se passent dans le sang. Cet auteur s'occupe surtout des leucocytes; il constate d'abord que le thorium déplace l'image sanguine vers la droite, ce qui le différencie de certains autres corps tels que: nucléine, peptone, toxines, etc., qui déplacent l'image vers la gauche. Injectant à des animaux des doses de 600 à 2.000 unités E. S. (Electrostatique), il observe une diminution générale de tous les leucocytes. Les pseudo éosinophiles seraient particulièrement sensibles à l'action du toxique, les lymphocytes, par contre, ne seraient que fort peu touchés.

En 1914, ROSENOW frappé par les discordances existant entre les constatations anatomo-pathologiques et les observations hématologiques, essaie d'en connaître les raisons et dans ce but il reprend les expériences de ses prédécesseurs.

Injectant à des chiens adultes des doses variables de thorium X, il obtient des réactions différentes avec chaque animal. Chez les uns, il note une leucocytose suivie, 24 heures après, d'une leucopénie; chez les autres, cette leucocytose n'existe pas et la leucopénie semble retardée; mais chez tous, dès le quatrième jour, la diminution des leucocytes est nette et parfois intense, elle va d'ailleurs en s'accroissant les jours suivants, pour atteindre son maximum le 6^e ou le 7^e jour. Dans une première phase dite négative, et qui dure deux ou trois jours, Rosenow observe une polynucléose légère avec diminution des lymphocytes, mais dans une deuxième phase dite positive, les polynucléaires diminuent rapidement tandis que les lymphocytes augmentent, ces derniers finissent même par rester seuls dans le sang, tous les éléments à noyaux polymorphes ayant peu à peu disparu. Cela explique en partie les résultats quelque peu contradic-

toires obtenus par les auteurs précédents. Pappenheim et Plesch n'ont vu que la première phase du phénomène, ou phase négative, Rosenow, par contre, ayant prolongé ses expériences plus longtemps, a pu observer la phase positive. Les recherches expérimentales de cet auteur furent d'ailleurs confirmées par DA SILVA MELLO en 1915, qui observa lui aussi une disparition presque complète des polynucléaires, les lymphocytes persistant seuls dans le sang circulant.

Ces travaux, on le remarquera, sont surtout allemands. En France, en effet, ce n'est que beaucoup plus tard que des recherches analogues furent entreprises.

En 1921, PETIT, MARCHAND et JALOUSTRE étudient l'action du thorium X sur l'organisme humain. Injectant sous la peau de leurs malades du bromure de thorium X en solution isotonique, ils notent :

a) Avec des doses de 200 à 300 microgrammes, une augmentation très nette des leucocytes portant surtout sur les mononucléaires, le nombre des polynucléaires restant proportionnellement inférieur au rapport normal.

b) Avec des doses hebdomadaires variant de 400 à 600 microgrammes, et répétées 4 à 6 fois, une hyperleucocytose avec diminution du nombre des globules rouges, puis une leucopénie.

c) Enfin, avec des doses de 600 à 850 microgrammes, ils voient survenir parfois des phénomènes scorbutiques.

En mai 1922, CLUZET et CHEVALLIER étudiant l'action de l'émanation de thorium X sur les éléments figurés du sang, s'efforcent de réaliser « une atmosphère aussi riche que possible en émanation de thorium et d'y faire vivre des cobayes ». (Ces expériences sont suivies pendant six jours, les animaux mourant ordinairement le 7^e jour). Dans tous ces cas, les auteurs constatent une leucopénie très nette (1.500 globules dans un cas) avec polynucléose, diminution marquée des mononucléaires et très marquée des lymphocytes.

Ces résultats sont confirmés en clinique, la même année, par AUBERTIN, qui, traitant des malades atteints de rhuma-

tismes chroniques avec des doses de 300 microgrammes de thorium X, remarque à l'examen de leur sang une leucopénie très nette accompagnée de polynucléose.

Tels sont, rapidement analysés, les principaux travaux entrepris, soit en France, soit en Allemagne, pour préciser les propriétés physiologiques du thorium, voyons maintenant quel parti la thérapeutique tirera de ces données.

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Nous n'essaierons pas de rappeler ici toutes les applications thérapeutiques de ce corps, car il faudrait passer en revue la pathologie toute entière. Nous nous contenterons simplement de signaler les résultats encourageants obtenus par PLESCH, VON NOORDEN, LAZARUS, LERI et THOMAS, CLAISSE, PIGNOT, MÉNÉTRÉL et AUBERTIN, dans le traitement des rhumatismes chroniques; et par DOMINICI, MARCHAND, CHÉRON, PETIT, BESSIÈRES et JALOUSTRE, dans le traitement des psychoses. Mais, comme le prouvent les succès obtenus par GUDZENT, ARNETH, KLEMPERER et HIRSCHFELD, NAGELSCHMIDT, MINKOWSKI, PRADO-TAGLE, ROSENOW, FALTA, KRISER, ZEHNER, PLESCH, NEETMANN, KARCZAC et LEGRY, c'est surtout les leucémies chroniques qui semblent avoir bénéficié de son emploi.

Dans toutes leurs observations, en effet, ces auteurs ont observé une leucopénie toujours très nette avec hypoglobulie, et diminution inconstante du volume du foie et de la rate.

Quelques malades furent très améliorés par le thorium X, certains même purent être considérés comme hématologiquement guéris, mais les guérisons obtenues dans ces cas ne furent jamais définitives.

Ainsi la thérapeutique a confirmé en partie les résultats de l'expérimentation. Certains faits se trouvent donc actuellement bien établis, d'autres, par contre, sont encore discutés; dans le court résumé qui va suivre nous allons signaler les uns et les autres.

Résumé.

I. Constatons d'abord que si l'action leucotoxique du thorium X est à peu près universellement admise, par contre, lorsqu'il s'agit de déterminer les groupes leucocytaires plus particulièrement touchés, les avis sont partagés.

Pour Lévy, Gudzent, Pappenheim, Plesch, Cluzet, Chevalier et Aubertin (en clinique), il y a polynucléose.

Pour Rosenow, Da Silva Mello, Petit, Marchand et Jalloustre, il y a lymphocytose.

II. Notons, d'autre part, que les examens anatomo-pathologiques des animaux morts intoxiqués par le thorium, ont toujours montré une atteinte grave du tissu myéloïde avec intégrité presque absolue du tissu lymphoïde.

Ces faits bien établis, nous allons maintenant exposer nos recherches personnelles.

Expériences personnelles sur le Thorium X

Nous avons employé dans toutes nos expériences du bromure de thorium X en solution dans du sérum physiologique.

Cette solution, spécialisée par l'industrie sous le nom de « thorix », nous a été obligeamment fournie par les usines des produits Rhemda.

Nous avons pris pour unité d'activité la quantité de ce produit dont le rayonnement gamma est équivalent à celui de 1/1.000.000 de gramme (microgramme) de bromure de radium cristallisé. Cette unité sera désignée dans nos expériences par l'expression « microgramme de thorium X ».

L'activité radio-active de ce corps étant, comme nous l'avons vu, très rapidement décroissante, il était nécessaire de tenir compte du trajet postal; les ampoules ont donc été dosées par les usines Rhemda pour titrer l'activité voulue le jour de leur arrivée à destination, c'est-à-dire de leur utilisation.

Les injections ont été faites à nos cobayes dans le tissu cellulaire de l'abdomen ou mieux, dans celui de la face interne des cuisses.

Elles ont été répétées chaque semaine.

Lorsque les doses employées étaient trop fortes, nous avons constaté une légère réaction locale au point d'inoculation; il se formait même parfois, un noyau d'induration qui se résorbait d'ailleurs à bref délai; et dès le deuxième jour tout était rentré dans l'ordre.

Nous avons divisé nos animaux en quatre groupes.

Dans le groupe I, les cobayes 11 et 12 ont reçu des doses très fortes de thorium X (100 à 200 microgr. par kilo d'animal).

Dans le groupe II, les cobayes 13 et 14 ont reçu des doses fortes de thorium X (20 à 40 microgr. par kilo d'animal).

Dans le groupe III, le cobaye 15 a reçu des doses moyennes de thorium X (4 à 8 microgr. par kilo d'animal).

Dans le groupe IV, le cobaye 16 a reçu des doses faibles de thorium X (1 à 3 microgr. par kilo d'animal).

Ces doses variables de thorium X étant toutes diluées dans 5 cc. de sérum physiologique (ampoules Rhemda), nous avons inoculé à un cobaye neuf, qui nous servait de témoin, la même dose hebdomadaire de sérum physiologique. Les variations de la formule hémoleucocytaire de cet animal étant restées dans les limites des oscillations normales, nous avons cru inutile de les rapporter ici.

Dans ces expériences, comme dans les précédentes, nous avons, de temps en temps, pour contrôler l'action leucotoxique réelle du thorium X, examiné simultanément le sang de la circulation périphérique et celui que nous avons recueilli par ponction du cœur de l'animal vivant.

Dans les tableaux et graphiques qui vont suivre, nous verrons l'action de ce corps sur les leucocytes et la fragilité leucocytaire.

EXPÉRIENCE 11 (Personnelle)

Cobaye n° 11. Poids : 520 gr. T. : 37°2. Injection de thorium X à doses très fortes.

Avant l'expérience.		Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire				GR (en millions)
Jours	Date	2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino	
1	16	64	100	64	70	8	22		
2	»	60	108	55	68	10	14	2	5,6
3	»	72	118	61	66	12	20	2	
4	»	100	182	54	70	10	16	4	
5	»	76	128	59	70	6	24	4	

Début de l'expérience.

1 11 h., injection sous-cutanée de 90 microgrammes de thorium X.

1	13	46	158	29	42	20	38		
1	17	42	184	22	76	6	12	6	
2	11	22	70	31	61	13	24	2	
2	14	42	172	24	62	10	20	8	
3	11	40	134	29	60	12	26	2	3,6
3	15	34	56	60					
4	10	28	82	34	64	12	20	4	
5	15	20	60	33	52	20	22	6	
6	16	8	22	36	36	24	38	2	

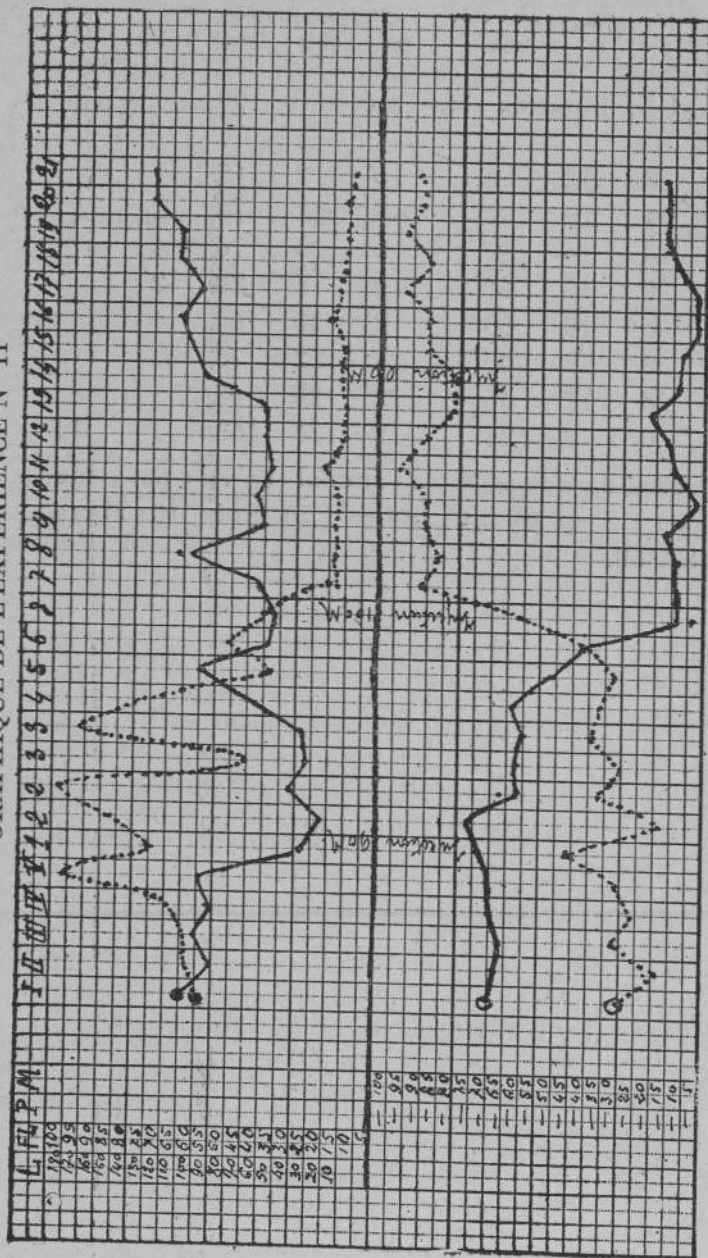
7 Injection à 14 h., de 100 microgr. de thorium X (sous-cutanée).

7	16	16	24	66	8	30	60	2	
8	16	14	28	50	8	20	64	8	
9	17	12	28	42	8	20	70	2	
10	15	12	32	37	12	32	56		
11	16	8	20	40	2	30	68		
12	16	8	20	40	8	20	70	2	3,3
13	16	8	14	57	12	18	64	6	

Date		Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire				
Jours	Heures	2'	45'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino	G R (en millions)
14 à 14 h., injection sous-cutanée de 100 microgr. de thorium X.									
14	18	8	12	66	16	12	68	4	
15	18	4	10	52	8	12	78	2	
16	18	10	16	62	6	20	70	4	
17	11	8	12	66	2	16	80	2	
18	16	6	10	60	2	30	60	4	
19	18	8	12	66	8	22	70		
20	18	8	12	66	12	20	68		
21	18	6	8	75	12	26	62		2,8

Prise de sang dans le cœur de l'animal (en vie) par ponctions directes : 2' 6; 15' : 8; Indice : 75. Poly, 10; Mono, 30; Lympho, 60.

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 11



Cobaye n° 11. — Injections de *thorium X* à doses très fortes (200 microgrammes par kilo d'animal).

..... Nombre total des leucocytes (L) (à multiplier par 100)

— Fragilité leucocytaire (F. L.).

o..... Mononucléaires (M.).

o..... Polynucléaires (P.).

EXPÉRIENCE N° 12 (Personnelle)

Cobaye n° 12. Poids : 485 gr. T. 38°. Injection de doses très fortes de thorium X.

Fragilité leucocytaire					Formule leucocytaire				
Avant l'expérience.									
Jours	Heures	2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino	G R (en millions)
1	14	46	118	38	48	20	24	8	6
2	15	46	120	38	70	12	16	2	
3	14	42	106	39	50	18	30	2	
4	14	56	160	35	52	20	20	8	
5	15	54	134	40	56	20	24		

Début de l'expérience.

Injection à 11 h., de 40 microgrammes de thorium X (légère réaction locale au point d'inoculation disparaissant au bout de quelques heures).

1	14	36	158	22	32	18	38	12	
1	17	26	90	28	50	16	26	8	
2	11	32	112	28					
2	15	96	182	52	46	16	30	8	
3	11	32	100	32					
3	15	52	86	60	58	18	24		
4	11	46	130	35	62	10	20	4	6
5	15	48	120	40	48	14	34	4	
6	15	54	96	56	40	20	34	6	

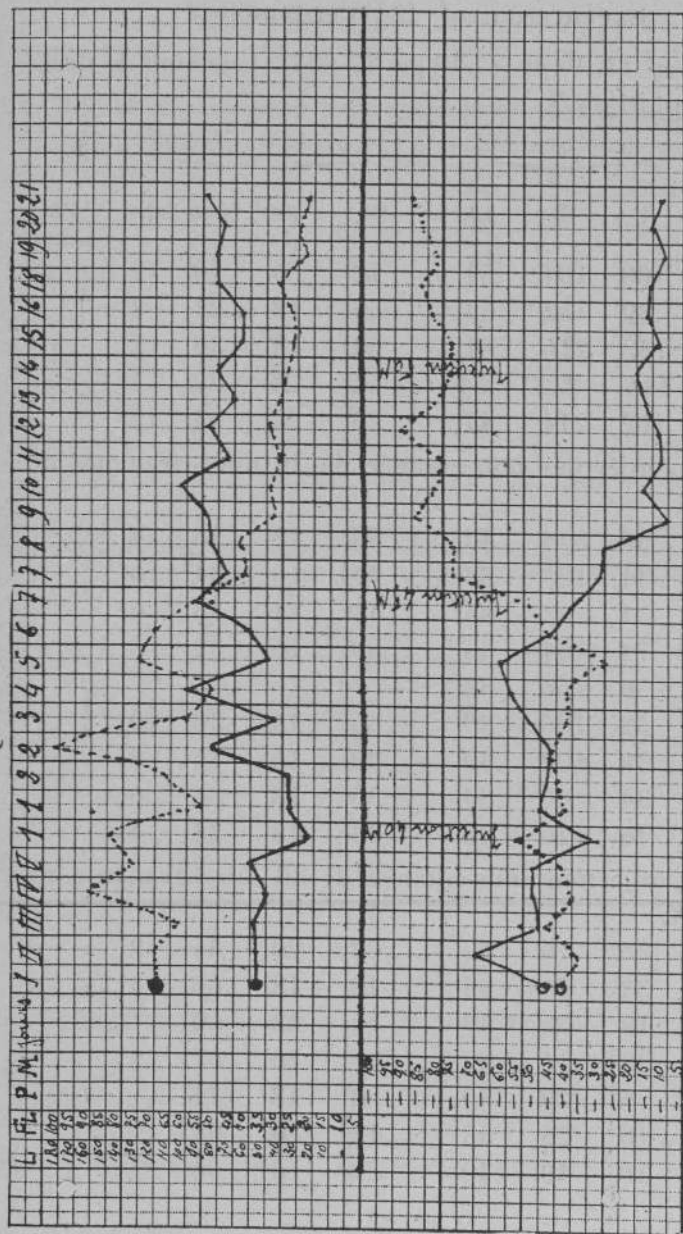
7, à 14 h., injection sous-cutanée de 45 microgrammes de thorium X.

7	17	24	52	46	22	16	60	2	
8	17	30	58	51	30	16	52	2	
9	17	24	44	53	10	24	64	2	
10	18	28	46	61	18	20	62		
11	18	20	42	47	12	20	60	8	
12	18	24	46	52	14	36	58	2	
13	18	18	40	45	16	22	60	2	5,5

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire				G R (en millions)
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino	
14, 14 h., injection sous-cutanée de 50 microgrammes de thorium X.									
14	18	18	36	50	20	14	64	2	
15	18	14	32	43	14	16	64	6	
16	18	14	32	43	12	20	64	4	
17 rien.									
18	18	20	40	50	10	14	72	4	
19	18	12	24	50	8	18	64	2	
20	16	16	28	57	10	12	74	4	
21	16	12	22	54	8	14	76	2	4

18 Ponction du cœur, 2' : 12; 15' : 23. Indice, 52.

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 12



Cobaye N° 12. — Injections de doses très fortes de *thorium X* (80 à 100 microgrammes par kilo d'animal).

..... Nombre total des leucocytes (L.) (à multiplier par 100)

— Fragilité leucocytaire (F. L.).

o..... Mononucléaires (M.).

o—— Polynucléaires (P.).

EXPÉRIENCE n° 13 (Personnelle)

Cobaye n° 13. Poids : 540 gr. T. : 37°. Injection de doses fortes de thorium X.

Fragilité leucocytaire					Formule leucocytaire				G R (en millions)
Avant l'expérience.					Poly	Mono	Lympho	Eosino	
Jours	Heures	2'	15'	Indice					
1	14	100	194	51	72	6	10	12	
2	16	80	152	52	56	18	24	2	
3	11	132	216	61	50	18	30	2	5
4	18	116	212	54	52	24	32	4	
5	16	102	214	47	26	28	34	12	
1 11 h., injection sous-cutanée de 20 microgrammes de thorium X.									
1	14	50	344	14	58	12	26	4	
1	18	44	128	34	44	16	34	6	
2	11	34	98	34	44	14	36	6	
2	16	74	164	45	50	16	32	2	
3	11	56	166	33					
3	16	52	106	49	36	16	38	10	
4	11	38	102	36	40	16	36	8	5
5	16	34	100	34	40	18	36	6	
6	16	46	126	36	44	18	34	4	
7, 14 h., injection sous-cutanée de 20 microgrammes de thorium X.									
7	17	36	76	47	22	20	56	2	
8	»	34	76	44	18	18	60	4	
9	»	18	56	39	16	22	60		
10	»	28	34	82	16	20	62	2	
11	»	6	20	30	8	18	74		
12	»	10	26	38	12	20	68		
13	»	16	40	40	20	16	60	4	

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire				G R (en millions)
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino	
14, 14 h., injection sous-cutanée de 20 microgrammes de thorium X.									
14	18	12	30	40	32	16	50	2	
15	»	20	38	52	30	20	48	2	
16	»	20	50	40	16	22	60	2	
17 : Rien.									
18	18	36	60	60	32	24	48		
19	»	26	44	59	28	24	46	2	
20	»	24	46	56	20	32	46	2	
21	»	26	46	56	24	24	44	8	4,6

Ponction du cœur : 2' : 28; 15' : 50; Indice : 52.

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 13



Cobaye N° 13. — Injections de doses fortes de *thorium X* (40 m. crogrammes par kilo d'animal).

..... Nombre total des leucocytes (L) (à multiplier par 100)

— Fragilité leucocytaire (F. L.).

o..... Mononucléaires (M.).

o..... Polynucléaires (P.).

EXPÉRIENCE N° 14 (Personnelle)

Cobaye n° 14. Poids : 465 gr. T. : 36°9. Cobaye injecté avec des doses fortes de thorium X.

Avant l'expérience.

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
1	11	100	180	55	62	16	20	2
2	14	120	200	60	50	18	30	2
3	14	76	160	47	48	18	30	4
4	18	100	208	48	56	16	18	10
5	16	110	192	57	40	20	34	6

Début de l'expérience.

1, 11 h., injection sous-cutanée de 8 microgrammes de thorium X.

1	14	74	228	32	36	14	26	4
1	18	100	194	51	48	16	30	6
2	12	32	124	25	54	14	28	6
	16	68	194	35				
3	12	68	194	35				
	16	56	154	36	38	24	54	4
4	16	42	114	36	56	14	22	8
5	14	46	160	28	56	14	24	6
6	14	34	138	24	58	12	20	10

7, 14 h., injection sous-cutanée de 10 microgrammes de thorium X.

7	18	74	144	51	16	20	60	4
8	18	32	110	29	18	22	56	4
9	18	44	122	36	24	24	50	2
10	18	50	150	33	24	18	54	4
11	17	30	50	60	40	16	40	4
12	16	14	48	29	32	16	50	2
13	18	18	58	31	32	20	48	

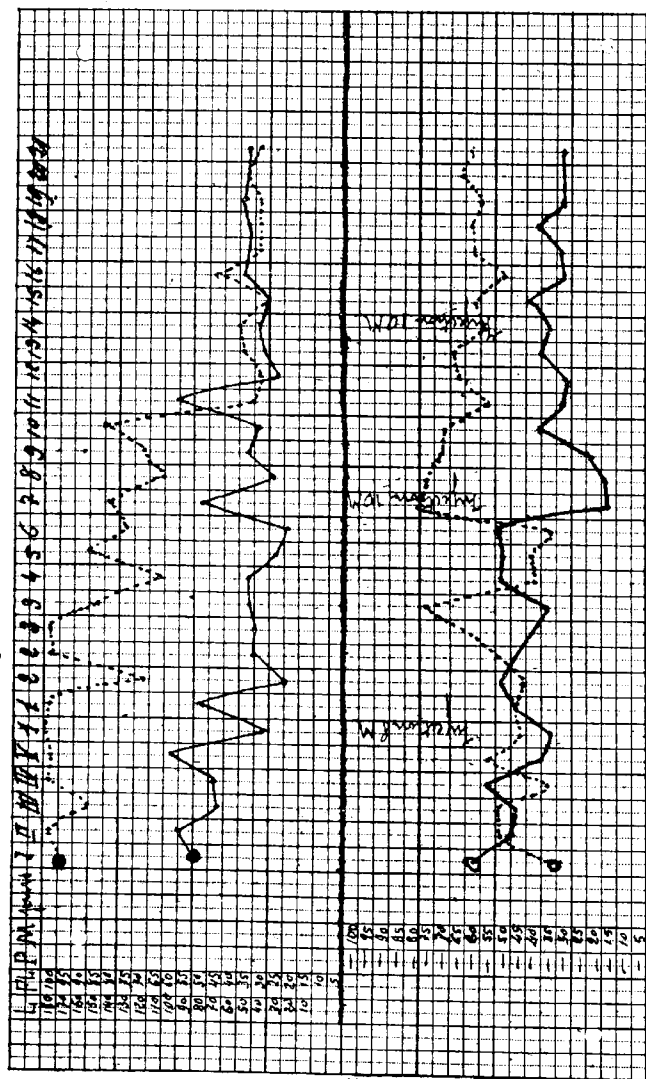
Avant l'expérience.

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
14, 12 h., injection sous-cutanée de 10 microgrammes de thorium X.								
14	18	20	60	33	40	16	42	2
15	18	12	40	30	36	14	48	2
16	18	34	76	44	44	20	32	4
17	9	18	46	39	32	8	56	4
18	18	20	48	41	34	12	52	2
19	18	22	48	45	40	20	40	
20	18	22	52	42	32	8	58	2
21	18	20	48	41	32	4	60	4

A 19 h., ponction du cœur : 2' : 17; 15' : 48; Indice, 35.

Mort du cobaye quelques minutes après la ponction.

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 14



Cobaye N° 14. — Injections de *thorium X* à doses fortes (20 microgrammes par kilo d'animal).

EXPÉRIENCE N° 15 (Personnelle)

Cobaye n° 15. Poids : 540 gr. T. : 38°. Thorium injecté à doses moyennes.

Avant l'expérience.

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire				R G (en millions)
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino	
1	11	51	157	32	76	8	10	6	
2	14	60	155	38	80	4	10	6	6,1
3	16	84	212	39	64	16	18	2	
4	17	40	206	38	52	16	24	8	

Début de l'expérience.

1, 11 h., injection de 3 microgrammes de Thorium X.

1	16	72	362	19	38	18	34	10	
	18	64	166	38	42	16	32	10	
2	11	42	234	17					
	17	92	220	41	38	20	36	6	
3	11	70	206	33					
	17	84	236	35	64	14	30	2	
4	»	40	220	18	40	16	38	4	
5	»	40	160	25	40	18	40	2	
6	»	43	144	29	38	20	40	2	6

7, 14 h., injection sous-cutanée de 4 microgrammes de thorium X.

7	18	32	100	32	42	18	36	4	
8	18	40	140	28	36	20	42	2	
9	»	46	126	36	38	18	42	2	
10	»	46	80	57	32	22	46		
11	»	28	46	60	32	20	44	4	
12	»	30	60	50	44	16	38	2	
13	»	26	82	31	28	26	44	2	

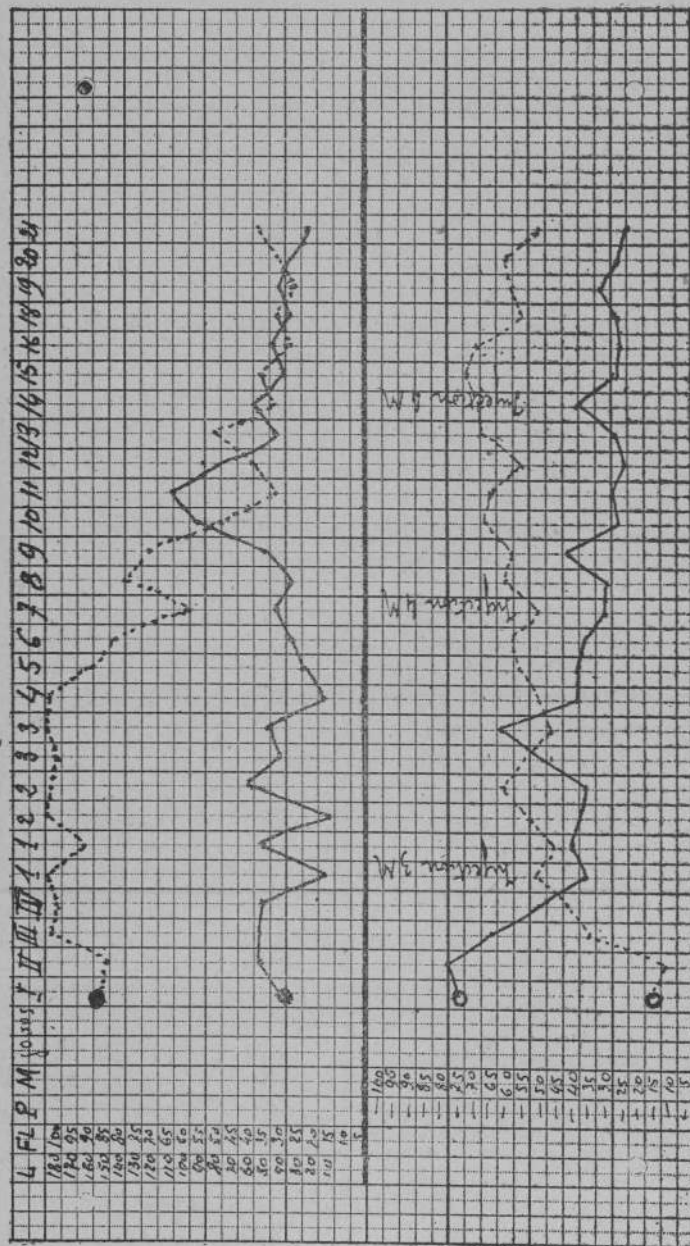
14, 14 h., injection sous-cutanée de 4 microgrammes de thorium X.

14	18	17	48	35	30	20	50		
15	»	16	53	30	24	20	54	2	
16	»	12	36	33	28	24	46	2	

17 : Rien.

18	18	12	41	29	40	16	40	4	
19	»	11	35	31	28	20	40	12	
20	»	13	43	30	28	24	38	10	
21	»	12	54	22	29	11	40	10	5,9

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 15



Cobaye N° 15. — Injections de doses moyennes de *thorium X* (4 à 8 microgrammes par kilo d'animal).

..... Nombre total des leucocytes (L) (à multiplier par 100)

— Fragilité leucocytaire (F. L.).

o..... Mononucléaires (M.).

o..... Polynucléaires (P.).

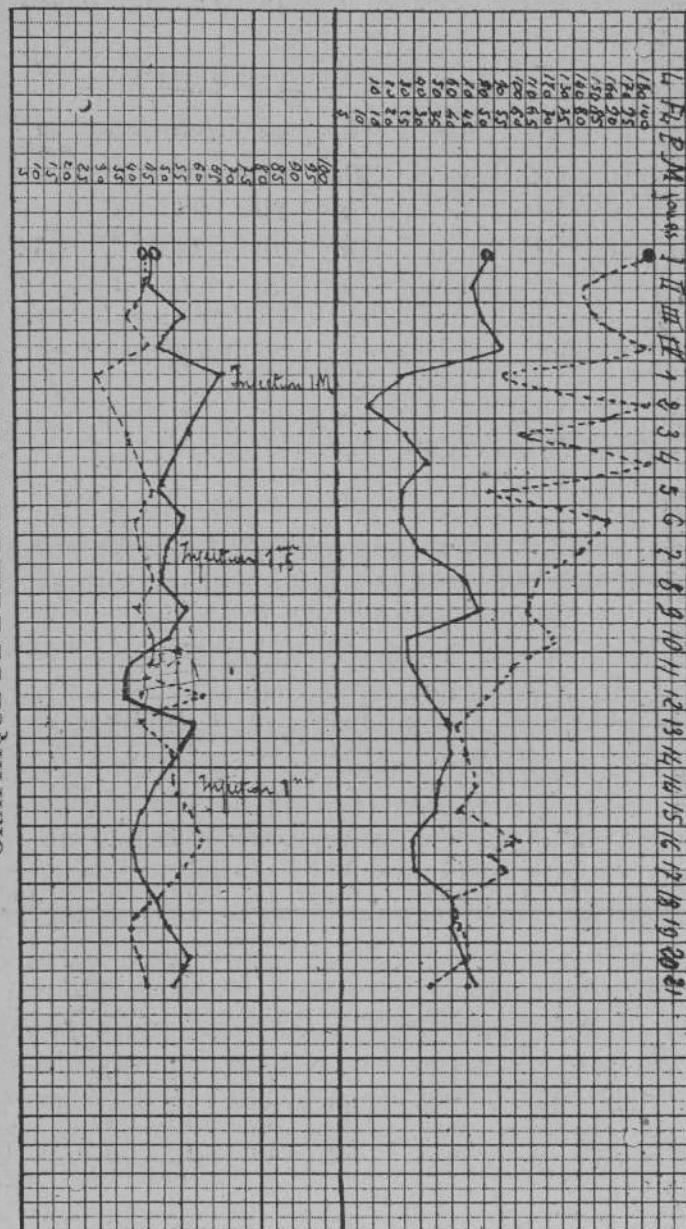
EXPÉRIENCE N° 16 (Personnelle)

Cobaye n° 16. Poids : 560 gr. T. : 38°. Thorium injecté à doses faibles.

Fragilité leucocytaire					Formule leucocytaire					G R (en millions)	
Avant l'expérience.											
Jours	Heures	2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino			
1	14	116	212	54	48	18	30	2	5,2		
2	11	80	144	48	48	20	28	4			
3	20	80	152	52	58	18	22	2			
4	14	100	184	54	50	20	26	4			
Début de l'expérience.											
1, 14 h., injection sous-cutanée de 1 microgramme de thorius X.											
1	20	24	96	25	70	12	18		5		
2	11	28	208	13							
2	20	30	108	27	60	16	24				
3	11	64	186	34							
3	17	22	86	25	50	18	30	2			
4	14	40	160	25	56	16	26	2			
5	14	46	142	32	52	20	24	4	4,8		
6	14	54	118	45	50	20	28	2			
7, 14 h., injection de 1 ½ microgramme de thorium X.											
7	18	56	110	50	58	18	24				
8	14	30	124	24	52	20	28				
9	14	28	100	28	40	20	36	4	5,3		
10	14	26	82	31	38	24	38				
11	14	30	66	45	60	16	22	2			
12	14	32	70	45							
13	14	34	76	44	48	16	32	4			
14, 14 h., injection sous-cutanée de 1 microgramme de thorium X.											
14	16	28	65	40	44	10	44	2	5,2		
15	14	30	106	28	40	16	40	4			
16	14	28	96	29	42	14	38	6			
17 : Rien.											
18	14	20	50	40	49	18	31	2			
19	14	22	55	40	52	18	28	2			
20	14	29	60	48	56	12	30	2	5,2		
21	14	20	46	45	53	18	27	2			

Ponction du cœur : 2' : 23; 15 : 55; Indice : 41.

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 16



Cobaye N° 16. — Injections de thorium X à doses faibles (2 à 3 microgrammes par kilo d'animal).

Considérations générales sur les résultats de nos expériences avec le Thorium X

I. — *Action du thorium X sur le nombre des leucocytes*

Nous avons, dans toutes nos expériences, sans exception, constaté une leucopénie dont l'intensité était en rapport avec la dose de toxique employée.

Avec des doses très faibles (2 microgr. par kilo d'animal, 90 microgr. chez l'homme), nous n'avons pu obtenir la leucocytose signalée par quelques auteurs (Petit et Jaloustre, 1921). Il est évident que nous voulons parler ici de leucocytose constante et prolongée; car dans la plupart des cas (exp. 15 et 16), nous avons observé dans les 24 premières heures qui suivaient l'injection, une augmentation du nombre de leucocytes avec diminution de leur fragilité. C'est là, en effet, un phénomène banal qui se retrouve presque toujours lorsqu'on injecte à un animal une substance toxique (métaux colloïdaux, vaccins, sérums, essence de térébenthine, etc), (Thèse de Moureau, Bordeaux, 1919).

Le thorium X, en effet, produit dans ce cas une excitation des organes hématopoïétiques, qui se traduit par une poussée leucocytaire intense. Mais, les leucocytes jeunes ainsi mis brusquement en circulation dans le sang, sont plus résistants, d'où diminution de l'indice de fragilité. Cependant, lorsque la dose de toxique est trop forte (exp. 12) ou lorsque les injections sont répétées, cette leucocytose avec augmentation de la résistance ne se produit que fort peu et même

parfois ne se produit pas; les organes hématopoïétiques étant alors détruits ou très gravement lésés, sont incapables de réagir; il n'y a pas de poussée leucocytaire, mais seulement destruction et fragilisation des leucocytes circulants (2^e injection dans les expér. 11, 12 et 13).

Signalons que dans certains cas à la leucocytose momentanée, plus haut signalée, fait suite parfois pendant un temps très court, une leucopénie avec augmentation de la fragilité; c'est là « l'oscillation de défense » déjà décrite par M. le Professeur agrégé Mauriac.

II. — *Action du thorium X sur la fragilité leucocytaire et les leucocytes*

a) A doses très fortes (100 à 200 microgr. par kilo d'animal), (expér. 11 et 12).

Dès la première injection les leucocytes sont détruits en grand nombre, les plus résistants seuls persistent, d'où leucopénie avec diminution de la fragilité. Si on répète les injections, les leucocytes, jusque-là résistants se fragilisent à leur tour; d'autre part, les organes hématopoïétiques, gravement lésés, ne produisent plus d'éléments nouveaux; il y a donc leucopénie avec augmentation constante et progressive de la fragilité. Ces phénomènes s'accroissent avec la répétition des injections.

b) A doses fortes (20 à 40 microgr. par kilo d'animal), (expér. 13 et 14).

Dès les premières injections, il y a encore destruction leucocytaire, d'où leucopénie légère, mais les organes hématopoïétiques ne sont pas détruits, ils réagissent donc en lançant dans la circulation des globules jeunes, et nous constatons une augmentation de la résistance.

Si l'on répète les injections, les organes hématopoïétiques sont lésés et s'épuisent; ils ne réagissent plus bientôt que faiblement. D'autre part, les leucocytes du sang circulant se fragilisent et sont détruits, d'où leucopénie de plus en plus accentuée et augmentation de la fragilité. Cette augmentation est loin cependant d'atteindre le taux constaté dans

les expériences 11 et 12. Ce phénomène d'ailleurs, n'est pas constant; ainsi, dans l'expérience 4, la fragilité est restée basse.)

c) A doses moyennes (4 à 8 microgr. par kilo d'animal), (expér. 15).

La première injection ne produit pas de leucopénie appréciable; cependant l'action leucocytolytique du thorium X peut être affirmée par l'étude de la fragilité leucocytaire; la résistance, en effet, augmente, c'est donc que les leucocytes fragiles sont détruits.

Les injections suivantes provoquent une diminution marquée des leucocytes sans apporter de modifications nettes dans la fragilité leucocytaire. Mais si l'on examine la formule sanguine, on voit que les polynucléaires subissent une diminution marquée, les organes hématopoïétiques réagissent donc par une mononucléose.

d) A doses faibles (1 à 3 microgr. par kilo d'animal), (expér. 16).

Le thorium provoque une légère leucopénie sans modification de la fragilité leucocytaire et sans perturbation appréciable dans le pourcentage des polynucléaires et des lymphocytes. Il faut donc admettre que le thorium X, suffisant pour détruire les leucocytes du sang circulant, n'agit par contre que fort peu sur les organes hématopoïétiques; ceux-ci n'étant pas sollicités, ne réagissent pas, d'où aucune modification, soit de la fragilité leucocytaire, soit de la formule sanguine.

En résumé :

A doses moyennes et faibles, l'action du thorium X semble la même : leucopénie avec mononucléose sans modification de la fragilité leucocytaire; mais tandis que les faibles doses n'apportent aucune modification à la formule sanguine, les doses moyennes provoquent, vers le 5^e ou 6^e jour une lymphocytose avec hypopolynucléose.

Nos résultats concordent donc avec ceux de Rosenow et ceux de Da Silva Mello, qui constatèrent eux aussi une des-

truction leucocytaire avec augmentation (stade négatif), puis diminution (stade positif) des polynucléaires; mais ils sont par contre, en contradiction formelle avec ceux de Pappenheim, Plesch, Lévy, Cluzet et Chevallier, qui trouvèrent une polynucléose avec diminution marquée des lymphocytes.

Ayant montré dans la partie historique de cette étude, les causes de ces résultats discordants, nous n'y reviendrons pas ici; nous ferons remarquer seulement combien il était utile, au point de vue thérapeutique, de préciser ces faits expérimentaux. Rappelons, en effet, que certains auteurs, dont Coiffé (Thèse de Bordeaux, 1922), préconisent et emploient le thorium X dans le traitement des leucémies lymphoïdes. C'est là, croyons-nous, une erreur, car ainsi que l'ont montré les observations hématologiques de nos devanciers et les nôtres, et comme le prouvent les examens anatomopathologiques des animaux intoxiqués par ce corps, le thorium X n'agit pas sur le tissu lymphoïde. C'est là, on le voit, un fait expérimental d'une grande importance clinique que nous sommes heureux d'avoir contribué à préciser.

CONCLUSIONS

Le thorium X produit :

I. *a)* A doses très fortes, une diminution des leucocytes et une augmentation de leur fragilité.

b) A doses fortes, une diminution des leucocytes dont la fragilité est variable.

c) A doses moyennes, une diminution des leucocytes avec fragilité normale.

d) A doses faibles, une diminution des leucocytes avec fragilité normale.

II. — Dans les cas *a*, *b*, *c*, nous n'avons constaté aucune modification dans le pourcentage des lymphocytes, mais par contre, nous avons obtenu un abaissement notable du taux des polynucléaires se faisant vers le 7^e jour et s'accroissant avec la répétition des injections (expér. 11, 12, 13, 14 et 15).

Le thorium X doit être réservé uniquement au traitement des leucémies myéloïdes chroniques.

(Les globules rouges suivent une courbe descendante parallèle à celle des leucocytes.)

Sérum leucocytolytique

HISTORIQUE

L'idée de préparer un sérum leucocytolytique n'est pas, comme on pourrait le croire, de conception récente.

Dès 1899, en effet, METCHNIKOF, dans un article sur l'atrophie sénile, prévoit la possibilité de préparer des cytotoxines spécifiques contre toutes sortes d'éléments cellulaires. « Cytotoxines dont on pourrait, dit-il, se servir pour régulariser certaines fonctions cellulaires dans les maladies ou dans la décrépitude. »

L'année suivante, appliquant la belle découverte de BORDET, sur l'hémolyse, il put réaliser son idée et préparer le premier, un sérum leucocytolytique.

Pour cela il injecta à des cobayes, soit des ganglions lymphatiques du mésentère du lapin, soit une émulsion, dans du sérum physiologique, de rate de rat. Quarante-sept jours après cette injection, il sacrifia les animaux ainsi immunisés et recueillit leur sérum.

Celui-ci mis *in vitro*, en présence de leucocytes de cobaye, les immobilisa et les détruisit rapidement. Il était donc leucocytolytique; mais il l'était indifféremment pour tous les leucocytes, et ce fut là pour l'auteur une déception.

Le but de Metchnikoff, en effet, était, non pas la destruction de tous les globules blancs, mais seulement de quelques-uns d'entre eux, les « macrophages », « agents redoutables de l'atrophie sénile, qui s'attaquent aux éléments nobles de l'organisme, dévorant tout ce qui est incapable de se défendre contre leur voracité ».

Or le sérum obtenu, n'était nullement spécifique contre

cette catégorie de globules, il ne put donc réaliser les espérances de son auteur. Celui-ci, cependant, n'abandonna pas son idée et après cet insuccès il essaya de tourner la difficulté en se disant que « dans une lutte inégale on peut intervenir utilement non seulement en affaiblissant celui qui attaque, mais encore en renforçant celui qui est attaqué ». « Or, ajoutait-il, le sérum leucotoxique qui détruit à hautes doses les éléments du sang devrait, *à priori*, et par analogie avec ce que l'on sait au sujet de certains poisons, se montrer stimulant à faible dose pour ces mêmes éléments. » Il ne restait donc qu'à rechercher jusqu'à quel point l'analogie indiquée était exacte.

C'est BESREDKA qui fut chargé de cette vérification.

Adoptant un procédé identique à celui de Metchnikoff, cet auteur injecta sous la peau de ses cobayes une émulsion de rate, de ganglions ou de moelle osseuse de lapin ; il constata que les sérums ainsi obtenus, leucotoxiques à hautes doses, étaient leuco-activants à doses faibles.

Vers la même époque, DELEZENNE, désirant prouver que la leucolyse *in vitro* est le *primum movens* de l'incoagulabilité, prépara lui aussi un sérum antileucocytaire.

Dans ce but, il injecta à des lapins des globules blancs de chien prélevés, après centrifugation du sang citraté au niveau de la couche supérieure du dépôt globulaire. Le sérum des lapins ainsi traités, injecté aux animaux qui avaient fourni les globules, provoqua chez ces derniers une leucopénie accentuée.

Pour vérifier d'une manière plus précise, l'action leucocytolytique de ce sérum, il le fit agir *in vitro* sur des leucocytes retirés du sang ou de la lymphe du chien ; il constata que les globules blancs étaient immobilisés, puis, rapidement détruits. Le sérum neuf ne produisait les mêmes effets qu'à des doses incomparablement plus fortes et au bout d'un temps beaucoup plus long.

FUNK, en 1901, reprenant les expériences des auteurs précédents, essaya d'obtenir un sérum antileucocytaire.

Il injecta dans la cavité abdominale des cobayes, une émulsion de rate de lapin (à la dose d'une demi-rate par animal). Il fit 4 injections à 10 jours d'intervalle. Le sérum de cobaye ainsi obtenu détruisait *in vitro* les leucocytes du lapin. Cet auteur, ayant préparé ensuite un autre sérum leucocytolytique en injectant à ses cobayes une émulsion de moelle osseuse, étudia l'action de ces derniers sur les différentes espèces de leucocytes. Le sérum de rate présentait la même action sur les mononucléaires et les polynucléaires, ces deux catégories de leucocytes étant détruites parallèlement. Le sérum de moelle sembla agir plus vigoureusement sur les polynucléaires que sur les autres variétés de leucocytes.

Malgré leur intérêt évident, ces expériences restèrent sans applications thérapeutiques et ce n'est que beaucoup plus tard, en 1914, qu'elles furent de nouveau reprises par REESER. Cet auteur obtint des leucocytes soit par centrifugation du sang citraté, soit en injectant dans le péritoine du cobaye une solution de peptone. Les leucocytes ainsi obtenus furent injectés à doses progressivement croissantes, dans les veines d'un lapin (6 injections). Le sérum de cet animal recueilli et mêlé à des leucocytes de cobaye les détruisait rapidement. Ce sérum spécifique permet, d'autre part, d'obtenir les phénomènes d'agglutination, de précipitation et de déviation du complément.

En 1921, LINDSTROEM (de Stockholm) obtint un sérum « leucolytique » par un procédé analogue à celui de Reeser. Il traita 4 cas de leucémie myéloïde avec des résultats variables; deux malades furent très améliorés. L'un d'eux, atteint de leucémie chronique, après avoir été soumis, sans succès d'ailleurs, à l'action des rayons X, fut traité avec un sérum leucocytolytique. Les globules blancs, au nombre de 60.000 le 1^{er} août, tombèrent à 3.000 le 24 septembre. (La rate n'était plus palpable.) Cette amélioration cependant, ne dura pas et le 20 décembre, les leucocytes étaient au nombre de 100.000. Les autres malades, dont l'un était atteint

de leucémie aiguë, parurent moins nettement influencés. Dans tous les cas, l'auteur constata une diminution des globules blancs, mais celle-ci ne se maintint pas.

Lindstroem fit, de plus, quelques expériences sur les animaux (lapins, cobayes, chiens, chats).

a) A doses modérées, il obtint une leucopénie bientôt suivie d'une leucocytose avec polynucléose.

b) A fortes doses, il constata une diminution leucocytaire persistante.

Un lapin immunisé avec des leucocytes humains produisit un sérum fortement leucotoxique pour le singe.

En résumé, dans les expériences de Lindstroem, comme dans celles de ses prédécesseurs, on constate :

1° Avec de faibles doses, une leucocytose avec polynucléose;

2° Avec des doses fortes, une leucopénie variant avec l'activité du sérum employé.

Ces divers sérums « leucocytolytiques » semblent agir indifféremment sur les lymphocytes et les globules à noyaux polymorphes. Signalons cependant que dans les expériences de Lindstroem, comme d'ailleurs dans celles de Funk, la destruction leucocytaire semble s'être faite surtout aux dépens des polynucléaires.

C'est là une constatation que nous avons faite nous-mêmes dans les expériences que nous allons maintenant exposer.

A. — PRÉPARATION D'UN SÉRUM LEUCOCYTOLYTIQUE POUR LES GLOBULES BLANCS DE COBAYE

I. — *Préparation des leucocytes.*

Pour avoir des leucocytes normaux en quantité suffisante, nous avons, suivant, une technique analogue à celle déjà employée par Reeser et Lindstroem, injecté dans le péritoine de nos cobayes une substance capable de provoquer un afflux leucocytaire intense.

Après avoir successivement employé la colle de farine, l'eau distillée, et une solution de soluprotine (peptone de caséine), que les établissements Hoffman-Laroche nous avaient obligeamment fournis, nous nous sommes servi du bouillon ordinaire stérilisé, car c'est cette substance qui nous a donné de beaucoup, les meilleurs résultats.

Nos cobayes étant à jeun depuis la veille, afin de diminuer les risques de perforation intestinale, nous leur avons injecté dans le péritoine, 10 cc. de bouillon ordinaire stérilisé. 24 heures après cette injection, les animaux ont été tués par section des carotides.

Nos cobayes étant morts et vidés de leur sang, nous avons fait, en prenant les précautions d'asepsie les plus rigoureuses, une légère encoche dans leur péritoine. Nous insistons sur la nécessité de procéder plan par plan, afin d'éviter dans la mesure du possible, de sectionner quelques veinules dont le contenu, en se répandant dans la cavité abdominale, ne nous permettrait plus d'obtenir des leucocytes purs, c'est-à-dire exempts de globules rouges.

Par cette voie, et à l'aide d'une pipette de 50 cc., nous avons introduit dans la cavité abdominale de ces animaux,

40 à 50 cc. d'eau salée à 8 % et citratée à 2 %. L'encoche péritonéale étant refermée à l'aide d'une pince à forcipressure, nous avons malaxé pendant quelques minutes l'abdomen de nos cobayes afin de bien laver les anses intestinales et de recueillir ainsi tous les leucocytes qui y sont adhérents. Puis, par la même voie et avec la même pipette, nous avons recueilli par aspiration le liquide citraté mêlé à l'exsudat péritonéal. (Les anses intestinales venant s'appliquer parfois contre l'extrémité libre de la pipette, font soupape et gênent l'aspiration; pour remédier à cet inconvénient, nous avons fabriqué spécialement une pipette percée à un $\frac{1}{2}$ cent. de son extrémité inférieure, d'une couronne de petits trous, lesquels n'étant jamais simultanément obstrués, permettent de réaliser une aspiration continue.)

Les globules blancs ainsi recueillis dans la solution citratée sont centrifugés trois fois, le liquide surnageant étant chaque fois décanté, est remplacé par du sérum physiologique à 37°.

Ces opérations terminées, les leucocytes étant bien lavés et convenablement dilués, nous avons prélevé trois gouttes de l'émulsion leucocytaire ainsi préparée.

La première de ces gouttes a été ensemencée sur bouillon; la seconde a été étalée sur lame et colorée à l'hématéine-éosine; avec la troisième, enfin, nous avons fait la recherche de la fragilité leucocytaire d'après la méthode ordinaire (Mauriac et Cabouat).

Nous avons pu ainsi, dans chaque cas, nous rendre compte :

- 1° Du degré de pureté du mélange leucocytaire injecté;
- 2° De la variété, de la résistance et du nombre des leucocytes ainsi préparés. Cette dernière donnée était particulièrement intéressante, car, sachant la quantité de leucocytes contenus dans un mm³ du mélange, il nous était facile d'en déduire le nombre total; et nous pouvions ainsi, en diluant convenablement, injecter la dose que nous jugions nécessaire.

II. — *Immunisation du lapin.*

Les injections ont été faites tous les trois jours, dans la veine marginale externe de l'oreille d'un lapin adulte.

Nous avons fait cinq injections :

La première de 1 milliard de leucocytes;

La deuxième de 1 milliard 500.000.000;

La troisième de 2 milliards;

La quatrième de 2 milliards 500.000.000;

La cinquième de 3 milliards.

Trois jours après la dernière piqûre, le lapin était prêt à fournir du sérum leucocytolytique. Ce dernier, avant d'être employé, était dosé par une méthode qui nous est personnelle et que nous allons exposer ici.

Dosage du sérum leucocytolytique.

Des globules blancs obtenus en centrifugeant du sang citraté de cobaye, sont aspirés dans un mélangeur de Potain jusqu'au trait 0,5 ou 1, suivant l'épaisseur et la consistance de la couche leucocytaire. Dans la même pipette, nous aspirons une certaine quantité de sérum à doser (jusqu'au trait 101); le tout bien mélangé est porté à l'étuve à 38° pendant 10 minutes. Les mêmes manipulations sont faites en employant du sérum normal. Sorti de l'étuve, le mélange, globules et sérum, est repoussé jusqu'au trait 1; remplaçant alors le liquide rejeté par la solution au bleu de MM. Mauriac et Cabouat, nous faisons la recherche de la fragilité leucocytaire (l'indice trouvé est ordinairement voisin de 100). Nous faisons, dans les mêmes conditions, une recherche analogue avec le sérum normal témoin. La différence entre ces deux indices de fragilité nous donne la mesure du pouvoir leucocytolytique du sérum employé (cette différence oscille en général entre 30 et 40).

Trois lapins furent immunisés et leur sérum nous servit pour nos expériences. Le sang fut prélevé par ponction de la veine marginale de l'oreille. Ce sérum perdant très rapidement *in vitro* ses propriétés leucocytolytiques, il est inutile d'essayer de le conserver.

B. — PRÉPARATION D'UN SÉRUM LEUCOCYTOLYTIQUE POUR LES GLOBULES HUMAINS

I. — PRÉPARATION DES LEUCOCYTES.

Nous avons obtenu des leucocytes humains :

- a) Soit par centrifugations successives;
- b) Soit par sédimentation dans une seringue garnie de solution citratée.

A. — *Méthode des centrifugations successives.*

Le sang obtenu par ponction d'une veine du pli du coude est recueilli dans un flacon de 40 cc. contenant 4 à 5 cc. de la solution citratée à 10 %; ou 10 cc. d'eau salée à 8 % et citratée à 2 %.

Après avoir bien mélangé, le sang est centrifugé pendant une demi-heure à 2.000 tours. M. le Professeur Chelle, ayant bien voulu nous permettre d'utiliser « l'auto-équilibruse » de son laboratoire, nous avons pu réduire ce temps à un quart d'heure en centrifugeant à 4.000 tours. (Signalons que les leucocytes ainsi centrifugés conservent leur vitalité, la recherche de la fragilité leucocytaire faite avant et après centrifugation, nous a donné, en effet, des résultats sensiblement identiques.)

Quand la centrifugation est terminée, on décante et on ajoute un même volume du liquide précédent. On recentrifuge pendant dix minutes, puis on laisse déposer. On perçoit alors à la surface du culot de centrifugation une couche blanchâtre constituée en majeure partie par des leucocytes.

On recueille ceux-ci avec l'aide d'une pipette de Wright, ou mieux avec une pipette Pasteur ordinaire, coudée à angle droit et fixée à l'aide d'une pince à vaisseaux contre la paroi du verre, de façon que son extrémité libre rodée et coupée bien horizontalement, arrive exactement au niveau de la couche leucocytaire. Le tube à centrifuger étant fixé

et tenu bien droit, nous aspirons lentement les leucocytes qui sont encore mêlés de quelques globules rouges. Pour les séparer de ces derniers, nous les recentrifugeons dans des tubes à centrifuger de calibre très petit (4 à 5 millimètres de diamètre) que nous avons fait fabriquer spécialement pour cet usage. Nous obtenons ainsi une couche leucocytaire qui est, grâce au petit calibre des tubes employés, très épaisse. Nous pouvons alors, par aspiration, recueillir des leucocytes presque purs, c'est-à-dire exempts de globules rouges. Ces leucocytes étant convenablement dilués dans du sérum physiologique, nous prélevons quelques gouttes de ce mélange que nous examinons et que nous ensemençons suivant une technique analogue à celle que nous avons employée pour les leucocytes du cobaye.

B. — *Méthode de la sédimentation.*

Ce procédé est plus rapide et plus pratique que le précédent, mais il ne permet pas de recueillir des leucocytes aussi complètement exempts d'hématies. Et cela a une certaine importance, car le sérum obtenu en injectant ce mélange de globules blancs et rouges, est non seulement leucolytique, mais encore hémolytique. (Cette dernière propriété étant, il est vrai, presque négligeable.)

Le sang obtenu comme précédemment par ponction d'une veine brachiale, est recueilli directement dans une seringue de 20 cc. contenant 2 à 3 cc. de la solution citratée à 10 %. (Nous recommandons d'enduire les parois de la seringue et le piston d'huile de paraffine stérilisée afin d'éviter un coagage toujours possible.)

Après avoir mélangé sang et citrate, la seringue est portée à la glacière où elle est placée perpendiculairement, l'aiguille en haut. Après cinq ou six heures, les globules étant sédimentés, le sang s'est divisé en trois couches : une couche supérieure liquide (le sérum), une couche moyenne blanchâtre (les leucocytes) et une couche inférieure rougeâtre (les hématies).

La seringue étant tenue bien perpendiculaire, nous adap-

tons à l'embout de cette dernière une aiguille coudée à 45° ; en poussant doucement le piston, nous obtenons d'abord le sérum, qui est rejeté, puis les leucocytes qui sont dilués dans du sérum physiologique et centrifugés.

II. — IMMUNISATION DU LAPIN.

La solution leucocytaire ainsi obtenue (méthode A ou B) a été injectée dans la veine marginale externe de l'oreille d'un lapin. Les injections ont été faites tous les quatre jours. Nous avons préparé quatre lapins.

Le premier, auquel nous avons injecté successivement des doses de 1 milliard et de 1 milliard 500 millions, mourut pendant que nous lui faisions la troisième injection qui devait être de 2 milliards de leucocytes.

Le deuxième lapin ayant reçu des doses de 1 milliard et de 1 milliard 500 millions de leucocytes par la voie intraveineuse, nous lui fîmes la troisième injection (2 milliards de leucocytes) dans le péritoine. L'animal mourut dans la nuit.

Les troisième et quatrième lapins ne reçurent que deux injections. La première de 1 milliard de leucocytes, la seconde de 2 milliards. Ils ne parurent pas incommodés. Leur sérum recueilli cinq jours après la dernière piqûre et dosé par notre méthode, nous servit à traiter le malade qui avait fourni les leucocytes et qui était atteint de leucémie myéloïde chronique (Obs. 2).

(Nous avons évidemment, dans toutes ces manipulations, employé des instruments stérilisés et appliqué les règles d'une asepsie rigoureuse.)

C'est par une technique analogue que nous avons obtenu le sérum leucocytolytique employé dans l'observation III.

EXPÉRIENCE N° 20 (Personnelle)

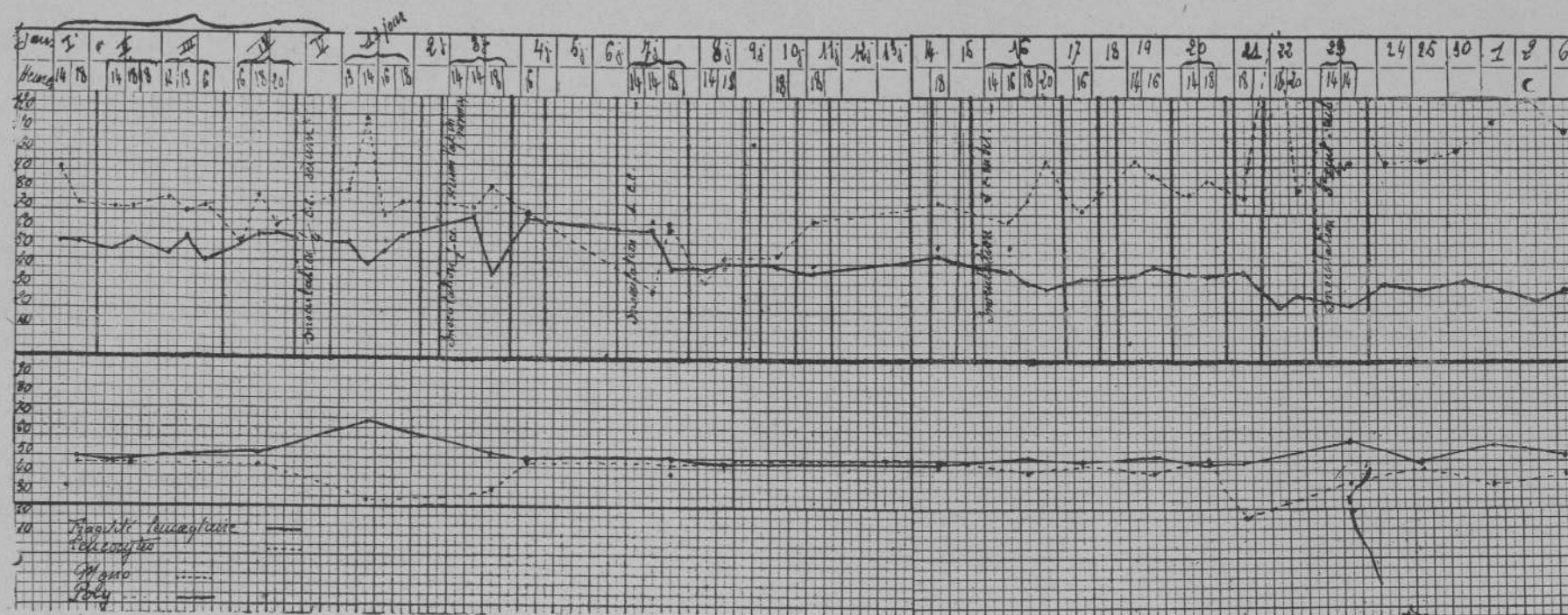
Cobaye témoin injecté avec du sérum de lapin normal.

Cobaye n° 20. Poids : 500 gr.

Avant l'expérience.		Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
1	14	50	91	54				
	18	40	74	54	50	20	28	2
2	14	36	72	50	48	18	30	4
	18	40	72	55	49	16	32	3
3	12	37	76	48				
	13	40	70	57				
	16	33	72	45				
4	16	30	54	55				
	18	32	78	59	52	18	28	2
	20	38	64	59				
Début de l'expérience.								
5	11 h., inoculation de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.							
1	13	45	81	55				
	14	53	118	44	68	10	19	3
	16	40	69	50				
	18	44	75	58				
2	Rien.							
3	Inoculation de $\frac{1}{2}$ cc. de sérum de lapin normal.							
3	14	48	72	68				
	18	33	84	39	52	12	32	4
4	16	48	70	68	50	18	30	2
5 et 6, rien.								
7	14 h., inoculation de 1 cc. de sérum.							
7	14	19	30	63				
	18	28	66	42	50	16	30	4
8	14	15	35	42				
	18	21	47	44	48	16	32	4

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
9	Rien.							
10	18	22	49	44				
11	18	27	67	40				
12 et 13	rien.							
14	18	37	76	48	48	18	30	4
15	Rien.							
16	14 h., inoculation de 2 cc. de sérum.							
16	16	27	67	40				
	18	28	78	35	51	14	30	5
	20	32	98	32				
17	16	28	73	38	50	20	28	2
19	14	38	97	39				
	16	38	90	44	52	20	24	4
20	14	28	80	35				
	18	30	88	34	48	18	32	2
21	18	36	80	35	49	17	3	4
22	18	42	172	24				
	20	23	81	28				
23	14 h., inoculation de 3 cc. de sérum.							
23		34	138	24	60	18	20	2
24		34	97	35				
25		32	98	32	50	16	29	5
26, 27, 28, 29	rien.							
30		37	104	36				
1		38	118	32	58	16	22	4
2		34	130	26				
4, 5	rien.							
6		32	114	32	54	18	25	3

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 20



Cobaye N° 20. — Cobaye témoin injecté avec du *sérum normal* de lapin (2 à 6 cc. par kilo d'animal).

- Nombre total des leucocytes (L) (à multiplier par 100)
- Fragilité leucocytaire (F. L.).
- Mononucléaires (M.).
- Polynucléaires (P.).

EXPÉRIENCE N° 21 (Personnelle)

Cobaye n° 21. Poids : 510 gr. (Sérum leucocytolytique injecté à faibles doses).

Fragilité leucocytaire					Formule leucocytaire			
Avant l'expérience.								
Jours	Heures	2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
1	14	40	70	57				
	16	53	87	60				
	18	57	100	57	50	18	30	2
	20	60	100	60				
2	14	40	72	55				
	16	46	76	60	52	16	30	4
	18	40	74	54				

Début de l'expérience.

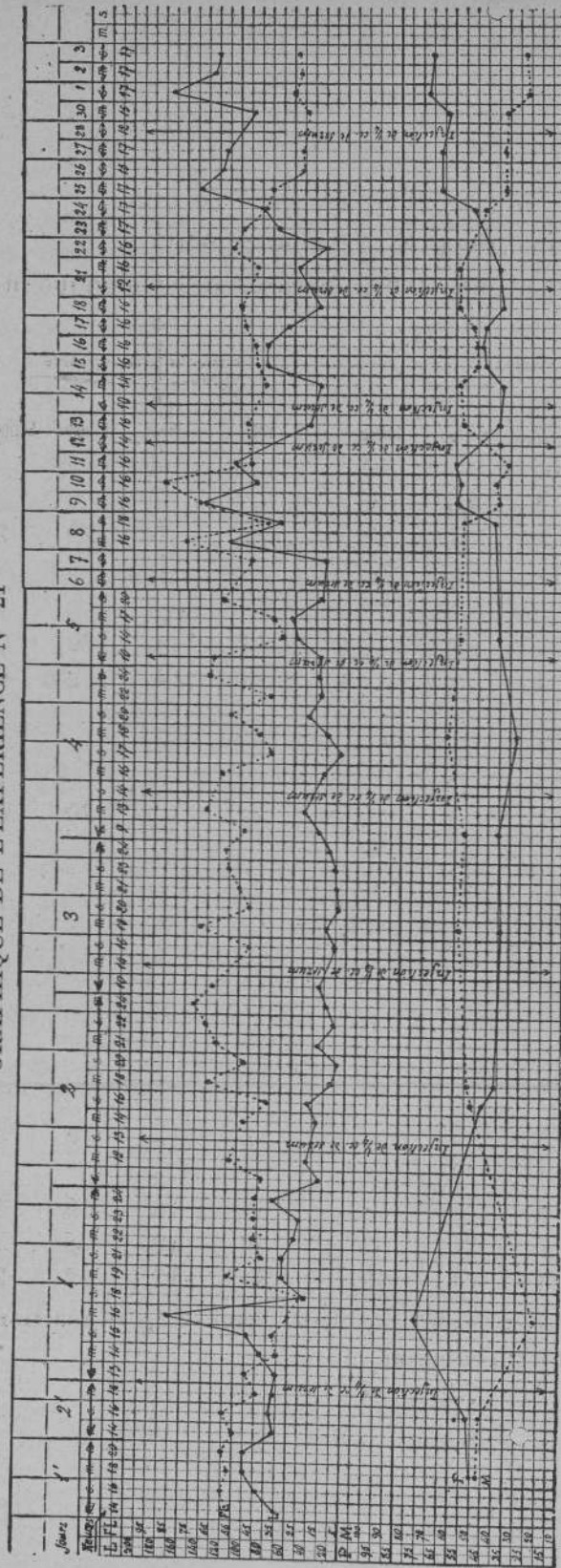
Injection $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.

1	13	36	71	50				
	14	30	85	35				
	15 $\frac{1}{2}$	37	98	37				
	16	53	173	30	76	10	12	2
	18	13	45	29				
	19	39	66	58				
	21	28	66	43				
	22	26	56	46				
	23	24	51	46				
	24	35	76	46				
2		14	32	43				
	12	16	44	59				
	13 h., injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.							
	14	20	36	52				
	16	18	43	41	46	12	39	3
	18	16	23	69	42	12	42	4
	20	10	19	52				
	21	23	35	65				
	22	14	20	70				
	24	22	28	76				
3	10	23	34	67				

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	45'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
	14 h., injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.							
	16	10	20	50				
	18	22	29	74	38	13	46	3
	20	9	18	50				
	21	11	20	55				
	23	12	20	60				
	24	13	25	62				
4	9	19	36	53	40	14	42	4
	13	36	50	72				
	14 h., injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.							
	16	20	31	64				
	17	6	15	40				
	18	13	28	46	32	16	48	4
	20	28	46	60				
	22	14	33	42				
	24	26	37	70				
5	Injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.							
5	10	24	35	68				
	14	20	58	35	40	14	44	2
	17	31	62	50				
	20	22	34	64				
6	Injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.							
7	15	30	50					
8	16	96	120	80				
	18	31	71	43	42	16	40	2
9	16	105	143	73	60	12	26	2
10	16	86	95	90	58	12	29	1
11	16	58	115	50	60	14	22	4
12	14 h., injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.							
13	16	25	44	52	40	14	42	4

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
14	10 h.,	injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.						
14	14	16	36	44	38	12	46	4
15	16	40	85	47	46	14	36	4
16	16	41	85	48	48	12	38	2
17	16	36	67	53	46	12	4	2
18	16	21	38	55	38	10	48	4
21	12 h.,	injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum. Réaction locale, œdème de la cuisse siège de l'injection.						
21	16	26	55	47	40	12	46	2
22	16	19	32	59				
23	17	41	75	54				
24	17	40	90	44	52	16	30	2
25	17	60	147	40	66	12	20	2
26	15	34	129	26				
27	17	32	122	26	66	14	19	1
28	12 h.,	injection $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.						
30	15	24	97	24	64	16	20	0
1	17	52	172	30	72	10	16	2
2	17	37	134	27				
3	17	37	130	28	70	12	16	2

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 21



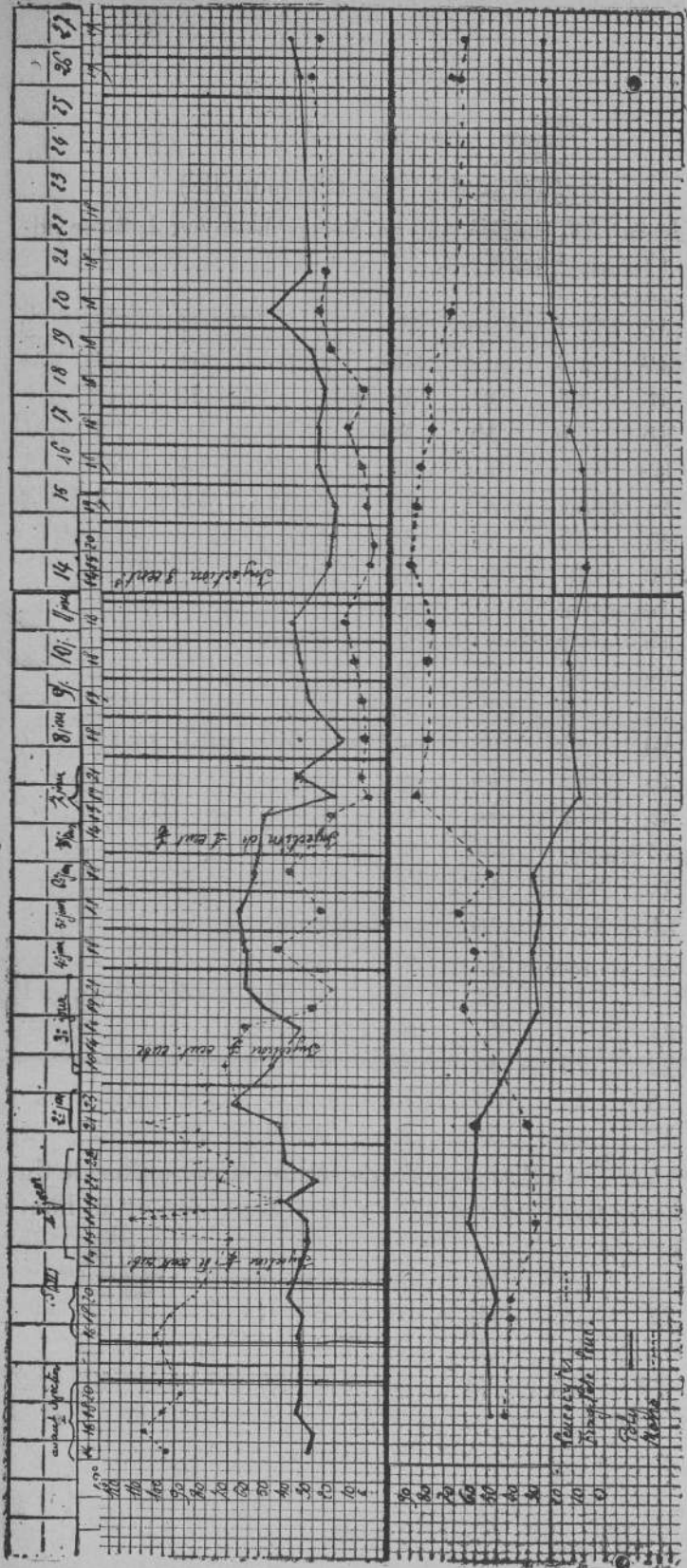
Cobaye N° 21. — Injections de petites doses de sérum leucocytolytique ($\frac{1}{2}$ cc. par kilo d'animal).

- Fragilité leucocytaire (F. L.).
- Mononucléaires (M.).
- Nombre total des leucocytes (L.).
- Polynucléaires (P.).

EXPÉRIENCE N° 22 (Personnelle)

Cobaye n° 22. Poids : 490 gr. Sérum leucocytolytique injecté à doses fortes.

		Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
Avant l'expérience.								
Jours	Heures	2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
1	14	32	98	32				
	16	33	109	30				
	18	38	100	38	52	17	29	2
	20	34	92	36				
2	16	37	104	36				
	18	34	97	35	54	14	30	2
	20	36	86	41	50	14	30	6
Début de l'expérience.								
1	14 h. injection $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.							
1	15 $\frac{1}{2}$	22	69	33				
	18	38	115	33	64	12	20	4
	19	20	45	44				
	21	22	74	29				
	22	28	64	43				
2	21	50	108	46	60	14	22	4
	23	43	65	66				
3	10	36	72	50				
3	14 h., injection $\frac{1}{2}$ cc. de sérum.							
	16	23	62	37				
	19	16	30	53	32	16	50	2
	21	14	22	63				
4	18	30	47	63	34	16	46	4
5	18	17	26	65	30	12	56	2
6	18	24	41	58	34	12	42	2
7	14 h., injection de 1 cc. $\frac{1}{2}$ de sérum. Légère réaction locale au point d'inoculation.							
7	15	12	22	54				



Cobaye N° 22. — Injections de sérum leucocytolytique à doses fortes (1 à 6 cc. par kilo d'animal).

..... Nombre total des leucocytes (L) (à multiplier par 100)

..... Fragilité leucocytaire (F. L.).

..... Mononucéaires (M.).

..... Polynucéaires (P.).

EXPÉRIENCE N° 23 (Personnelle)

Cobaye n° 23. Poids : 450 gr. Sérum leucocytolytique administré à fortes doses.

Avant l'expérience.

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
1	14	33	92	35				
	16	26	76	34	53	16	29	1
	18	31	95	32	52	18	27	3
2	15	34	93	36	52	16	28	4
	20	22	64	34				
	21	30	99	30				

Début de l'expérience.

1 14 h., injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.

1	15	43	72	59				
1	16	35	105	33				
1	18	41	122	33	69	15	14	2
1	20	35	114	30				
1		36	82	43				
2	22	36	59	62				
3	10	41	80	51				

3 14 h., injection de $\frac{1}{4}$ cc. de sérum.

3	16	13	28	46				
3	19	14	24	58	30	18	51	1
3	21	16	25	64				
4	22	25	47	53				
5	16	75	100	75				
5	18	18	55	32	39	18	42	1

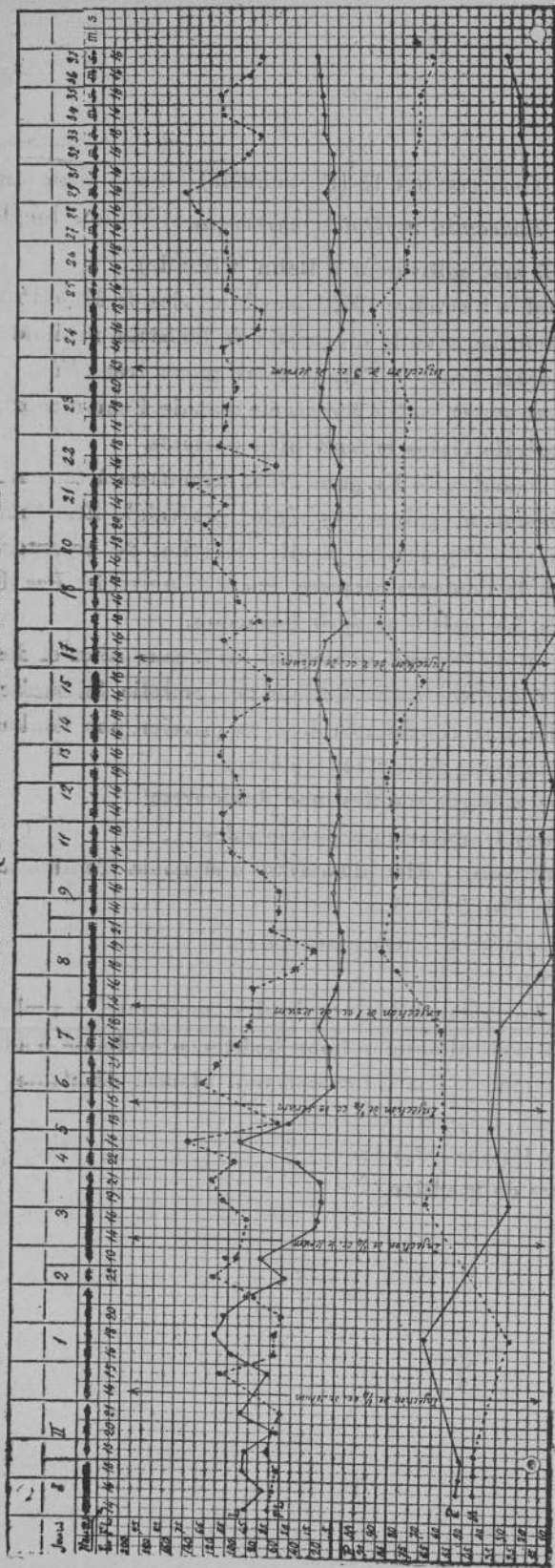
15 h., injection de $\frac{1}{2}$ cc. de sérum. Réaction locale du point d'injection, œdème de la cuisse disparaissant au bout de 24 heures.

6	17	9	13	69				
	21	11	18	61				
7	16	10	18	52				
	18	13	28	46	36	14	48	2

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	45'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
8	14 h.,	injection de 1 cc. de sérum. Réaction locale.						
	16	5	11	45				
	18	2	8	25	16	24	59	1
	19	1	6	16	10	25	75	
	21	3	8	37				
9	14	4	12	33				
	16	5	15	33				
	19	5	12	41	16	22	62	
11	16	10	19	55				
	18	10	16	60	16	24	60	
12	14	6	10	60				
	16	6	12	50				
	19	6	11	54	12	18	70	
13	16	6	16	62				
14	16	14	23	60				
	18	13	24	54	18	16	66	
15	16	12	30	40				
	18	13	33	39	25	18	56	1
16	Rien.							
17	14,	injection de 2 cc. de sérum.						
17	16	12	25	60				
	18	2	6	33	8	24	68	
18	16	6	11	54				
	18	5	9	55	12	20	68	
19	Rien.							
20	16	9	14	64				
	18	10	16	62	18	20	61	1
	20	11	16	68				
21	14	7	12	58				
	16	12	16	75				
22	16	4	10	40				
	18	11	18	61	18	22	59	1
23	16	10	17	58				
	18	17	29	58	22	20	57	1
	20	15	28	53				

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire			
		2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino
24	13 h.,	injection de 3 cc. de sérum. Réaction locale, œdème disparaissant au bout de 24 heures.						
24	14	12	20	60				
	16	4	9	44				
	18	2	5	42	5	25	70	
25	16	7	12	58				
26	16	9	16	56	20	14	65	1
	18	11	18	58	20	12	67	1
27	16	7	12	58				
28	16	12	17	71	24	10	65	1
29	16	17	22	77	25	11	64	
30	Rien.							
1	16	9	15	60				
	17 h.,	ponction du cœur : 2' : 10; 15' : 16; Ind. : 62.						
2	16	8	17	47	24	12	63	1
3	18	9	22	41	26	14	59	1
4	16	13	22	59				
5	16	14	23	60	26	16	56	2
6	16	13	28	46				
7	14	12	30	40	32	16	50	2

GRAPHIQUE DE L'EXPERIENCE N° 23.



Cobaye N° 23. — Injections de sérum leucocytolytique à doses fortes (2 à 6 cc. par kilo d'animal).

..... Fragilité leucocytaire (F. L.).

———— Nombre total des leucocytes (L) (à multiplier par 100)

----- Mononucléaires (M.).

— · — Polynucléaires (P.).

NOTA. — Dans ce graphique la courbe de la fragilité leucocytaire (F. L.) est en pointillés.

OBSERVATION II (Personnelle)

Leucémie myéloïde chronique

Clément B..., 67 ans, cultivateur à Belin (Gironde).

Entre à l'hôpital le 5 octobre 1923, dans le service de M. le Professeur agrégé Mauriac, avec le diagnostic de leucémie myéloïde.

Antécédents héréditaires. — Père et mère morts très vieux.

Antécédents personnels. — N'a jamais été malade. Femme morte d'infection puerpérale. Trois enfants bien portants.

Histoire de la maladie. — En juin 1923, commence à se sentir fatigué (amaigrissement, pâleur, asthénie générale). En août, point de côté dans l'hypocondre droit; sensation de pesanteur douloureuse. Pas de douleurs osseuses. Pas d'hémorragie. Pas de troubles digestifs. Le malade maigrit beaucoup.

Etat actuel. — Rate énorme, débordant les fausses côtes et descendant jusqu'à 6 centimètres au-dessous de l'ombilic. Sa surface est lisse et régulière, sa consistance dure, sa pression non douloureuse, elle ne donne pas de contact lombaire.

Foie gros, lisse, à bords souples, non douloureux.

Pas de ganglions lymphatiques perceptibles.

Appareil circulatoire : Rien d'anormal à signaler. Tension artérielle : Mx, 12; Mn, 7; L., 1 $\frac{1}{2}$.

Appareil pulmonaire : Thorax très amaigri.

En avant : Rien.

En arrière : Aux deux hiles, respiration soufflante, à timbre bronchique avec pectoriloquie aphone (existence probable d'adénopathie médiastinale). Pas d'épanchement pleural décelable.

Appareil digestif : Appétit conservé.

Peau : Pas de lésions cutanées.

Pas de troubles de la vision.

OBSERVATION II (Personnelle)

Leucémie myéloïde traitée par le sérum leucocytolytique

Fragilité leucocytaire					Formule leucocytaire					
Avant le traitement.										
Jours	Heures	2'	15'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino	Myélocytes	Myélob
1	14	34	120	28	68	4	10	3	15	5
2	18	34	123	27	70	5	9	3	15	5
3	16	39	130	30	71	2	10	2	12	3
4	14	26	112	23	67	5	12	2	12	4

Début du traitement.

Injection de 1 cc. de sérum (à 11 h.).

1	14	28	128	21						
	18	21	104	20	72	4	10	3	10	1
2	10	22	123	17	74	2	6	3	12	3

2 11 h., injection de 2 cc. de sérum.

	14	22	94	23						
3	10	27	110	24	76	2	9	2	8	3

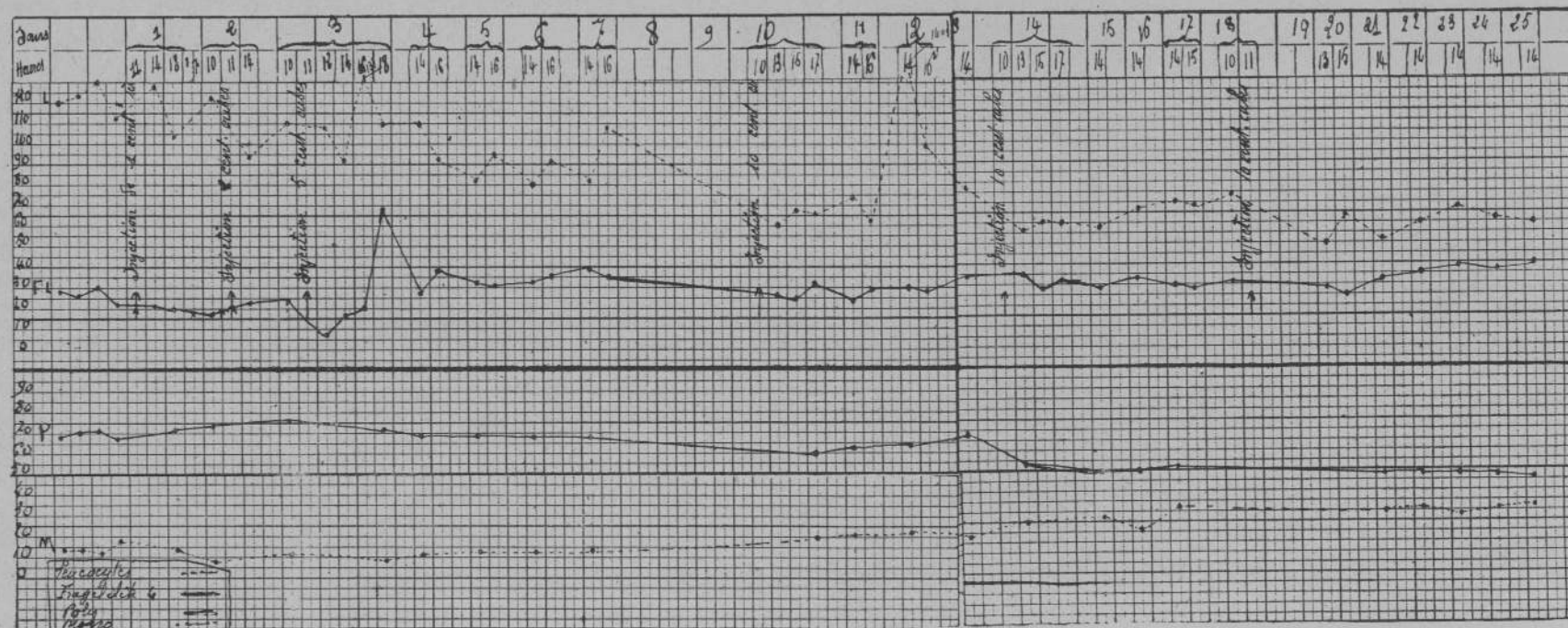
11 h., injection de 5 cc. de sérum.

	12 $\frac{1}{2}$	8	108	7						
	14	15	92	16						
	16	27	131	20						
	18	75	110	68	72	2	6	2	14	4
4	14	30	110	27	69	2	9	4	13	3
	16	37	93	38						
5	14	31	83	33	69	3	10	2	12	4
	16	31	95	32						
6	14	27	80	33	68	2	11	2	13	4
	16	33	92	35						
7	14	33	83	39	68	2	12	2	14	4
	16	38	108	35						

10 10 h., injection de 10 cc. de sérum.

Jours	Heures	Fragilité leucocytaire			Formule leucocytaire					
		2'	45'	Indice	Poly	Mono	Lympho	Eosino	Myélocytes	Myélob.
	13	16	60	26						
	15	17	68	25	60	2	18	3	14	3
	17	21	66	31						
11	14	18	74	24	63	3	18	2	12	3
	16	20	67	29						
12	14	42	140	30	64	4	18	1	11	2
	16	27	96	28						
13	14	26	76	34	63	2	16	2	14	3
14	10 h., injection de 10 cc. de sérum.									
	13	10	56	35	52	2	23	3	15	5
	15	17	60	28						
	17	19	60	32						
15	14	17	58	29	50	2	25	3	18	2
16	14	21	66	33	50	1	25	3	18	3
17	14	21	70	30	51	2	26	2	16	3
	15	20	69	28						
18	10	23	74	31						
	11 h., injection de 10 cc. de sérum.									
20	13	14	50	28						
	15	16	64	25						
21	14	17	52	32	48	2	28	2	18	2
22	14	21	60	35	48	2	29	2	16	3
23	14	26	67	38	48	2	26	3	18	3
24	14	23	62	37	47	2	29	3	16	3
25	14	24	60	40	46	3	29	2	18	2

GRAPHIQUE DE L'OBSERVATION II



Leucémie myéloïde traitée par le sérum leucocytolytique

- Nombre total des leucocytes (L) (à multiplier par 100)
- Fragilité leucocytaire (F. L.).
- Mononucléaires (M.).
- Polynucléaires (P.).

OBSERVATION III (Auto-observation)

Nous avons immunisé un lapin avec des leucocytes humains recueillis par centrifugations successives.

Nous avons fait deux injections :

La première de 200 millions de leucocytes;

La seconde de 300 millions.

Le sérum de cet animal, recueilli trois jours après la dernière piqûre, et dosé par notre méthode, ne s'est montré que fort peu leucocytolytique *in vitro*.

Injecté, il a produit aux doses de 1, 2, 3, et 5 cc., une leucocytose très nette (de 7.200 les globules blancs sont passés à 15.000). Nous n'avons pas observé de variations notables de la fragilité leucocytaire. Le 3^e jour, le chiffre des leucocytes était revenu à la normale.



CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

sur les résultats de nos expériences avec un sérum leucocytolytique

Le sérum leucocytolytique que nous venons d'étudier, ayant été obtenu par une technique différente (dans ses détails tout au moins) de celles employées par les auteurs qui nous ont précédé, il ne saurait être question de mettre ici en parallèle leurs recherches et les nôtres.

C'est donc en nous basant uniquement sur le résultat de nos expériences que nous formulerons les conclusions suivantes :

I. Action d'un sérum normal. — Tout sérum naturel possédant la propriété de détruire les globules sanguins des autres espèces animales (à condition que celles-ci soient assez éloignées de l'espèce qui fournit le sérum), il était intéressant de savoir si le sérum normal de nos lapins n'était pas naturellement leucocytolytique pour les globules du cobaye. Dans ce but, nous avons injecté du sérum de lapin à un animal témoin. Celui-ci a présenté une leucopénie légère suivie au bout de 24 heures, d'une leucocytose d'autant plus accentuée que la dose de sérum était plus forte. Ces réactions, nous le verrons, ne sont ni du type, ni de la constance de celles que nous allons maintenant signaler.

II. Action d'un sérum leucocytolytique pour les globules de l'animal.

a) A petites doses ($\frac{1}{2}$ cc. par kilo d'animal) la leucopénie provoquée est faible et la fragilité leucocytaire peu modi-

fiée. Si les injections sont répétées tous les 2 ou 3 jours, à la leucopénie du début succède une leucocytose avec polynucléose et augmentation de la résistance.

b) A fortes doses (2 à 4 cc. par kilo d'animal), la leucopénie est toujours nette et parfois considérable (400 leucocytes par mm^3 dans un cas). La fragilité leucocytaire diminue, car seuls persistent les globules résistants. Lorsque les doses employées sont très fortes (6 cc. par kilo d'animal) à la leucopénie correspond une augmentation de la fragilité leucocytaire (expér. 23); il semble qu'il y ait dans ce cas non seulement destruction, mais aussi fragilisation totale, tous les globules étant plus ou moins touchés, les uns disparaissant (d'où leucopénie), les autres étant simplement fragilisés (d'où augmentation de l'indice de fragilité). Cette diminution de la résistance n'est d'ailleurs pas constante. Dans certains cas, en effet (expér. 22), on constate une leucopénie intense accompagnée d'une diminution marquée de la fragilité leucocytaire.

L'examen de la formule sanguine nous a montré que cette leucopénie se faisait aux dépens des polynucléaires dont le taux peut, dans certains cas, descendre très bas (10 % dans l'expér. 23). Si nous considérons, d'autre part, que les leucocytes qui nous servirent à immuniser notre lapin, étaient presque tous des polynucléaires, nous voyons qu'il y a là une sorte d'action spécifique sur une classe particulière de globules blancs.

[Peut-être serait-il intéressant de préparer un sérum leucocytolytique plus parfaitement spécifique. Ce serait reprendre là, en quelque sorte, les expériences de Metchnikoff avec une méthode un peu différente, puisque au lieu d'employer de l'extrait de rate nous injecterions des globules blancs. Il n'y a pas, croyons-nous, de contre-indication pratique pour l'obtention de ce sérum, les polynucléaires pouvant être facilement obtenus en injectant du bouillon dans le péritoine de nos cobayes et les mononucléaires par l'injection intra-abdominale de pilocarpine (procédé de Funk).]

III. *Action d'un sérum leucocytolytique sur les globules humains (leucémique).*

a) Injecté à petites doses (1 cc., 2 cc.), ce sérum ne semble pas provoquer de variations leucocytaires appréciables.

b) Avec des doses plus fortes (5 et 10 cc.) on obtient une leucopénie avec augmentation de la fragilité leucocytaire.

Si l'on répète les injections, cette leucopénie va en s'accroissant, mais si on les suspend, le chiffre des leucocytes revient à son taux initial; l'action leucocytolytique de ce sérum semble donc passagère.

L'examen de la formule leucocytaire nous a montré, dans l'observation II, comme dans les expériences 22 et 23, une diminution marquée des polynucléaires et une augmentation légère des mononucléaires.

Les myélocytes furent peu touchés.

Ainsi donc, chez l'homme comme chez l'animal, les réactions provoquées par le sérum leucocytolytique sont sensiblement les mêmes, mais à des degrés très différents. Chez le cobaye, en effet, nous avons, dans certains cas, obtenu une diminution de 95 % dans le taux des leucocytes, alors que chez notre leucémique ces derniers diminuaient à peine de moitié.

Ceci ne saurait surprendre, car il faut remarquer que le sérum anti-leucocyte de cobaye fut obtenu en injectant à nos lapins des doses très fortes de globules blancs (10 milliards en 5 injections), alors que l'animal immunisé avec des leucocytes humains, ne reçut que 3 milliards de globules.

En outre, les doses de sérum injecté au cobaye d'une part, au leucémique d'autre part, furent, toutes proportions gardées, très différentes (3 cc. par kilo d'animal dans l'expér. 23, 10 cc. pour un homme de 60 kilos dans l'obs. 2).

Un sérum d'activité faible injecté à doses faibles devait forcément produire un effet faible. C'est ce que nous avons constaté dans l'observation 2 pour un leucémique, et dans l'observation 3 pour un homme normal.

Nous croyons donc qu'il serait nécessaire pour obtenir un sérum leucocytolytique très puissant, d'immuniser un gros animal (mouton, cheval, etc.) en lui injectant de grandes quantités de leucocytes; ceux-ci étant recueillis soit dans le sang (procédé peu pratique puisque la quantité obtenue est forcément restreinte), soit de préférence en provoquant un afflux leucocytaire intense.

Ainsi nous pourrions, croyons-nous, disposer d'un sérum très actif et en quantité suffisante pour obtenir, en thérapeutique humaine, des résultats comparables à ceux que nous avons déjà obtenus dans nos expériences.



CONCLUSIONS

I. Le sérum leucocytolytique agit chez l'animal en provoquant :

a) A faibles doses de l'hyperleucocytose avec diminution de la fragilité leucocytaire.

b) A fortes doses, une leucopénie avec augmentation inconstante de la fragilité.

c) La leucopénie se fait aux dépens des polynucléaires.

II. Chez l'homme, ce sérum provoque des réactions semblables, mais beaucoup moins intenses. (Pour avoir, en clinique, des résultats comparables à ceux de l'expérimentation, il faudrait obtenir un sérum très actif et en grande quantité; pour cela il serait nécessaire d'immuniser de gros animaux avec des doses considérables de leucocytes.)

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

A la fin de chacune des parties constituant cette thèse, nous avons indiqué dans une courte conclusion les propriétés particulières de chacun des corps étudiés.

Dans les conclusions générales qui vont suivre, nous résumerons leurs propriétés communes et les applications que la thérapeutique peut en faire.

Propriétés :

I. Les corps administrés à doses faibles produisent :

Le benzène, une diminution de la fragilité leucocytaire sans variations dans le nombre des leucocytes;

Le thorium X, une légère leucopénie, sans modifications de la fragilité leucocytaire;

Le sérum leucocytolytique, une leucocytose sans modifications de la fragilité leucocytaire.

II. Le benzène à doses fortes et massives (doses pré-toxiques), le thorium X à doses moyennes (doses peu toxiques), le sérum leucocytolytique à doses variant avec son activité (doses très peu toxiques), produisent :

a) Une leucolyse réelle comme le prouvent les examens hématologiques pratiqués simultanément dans la circulation périphérique et dans la circulation profonde (sang retiré par ponction du cœur).

b) Une diminution de la fragilité leucocytaire suivie bientôt d'une augmentation, lorsque les doses sont augmentées ou simplement répétées.

c) Une inversion de la formule sanguine, le taux des polynucléaires diminuant, celui des mononucléaires augmentant.

Applications au traitement des leucémies chroniques :

1° Le benzène n'étant actif qu'à doses dangereuses, est un médicament à n'employer que dans des cas exceptionnels.

2° Le thorium X, actif aux doses moyennes (doses thérapeutiques), est un bon médicament qui, administré prudemment, donnera d'excellents résultats.

3° Le sérum leucocytolytique semble moins toxique que les deux autres corps, mais pour être aussi actif, une préparation spéciale est nécessaire. Lorsque celle-ci est possible l'emploi du sérum leucocytolytique devra toujours être essayé.

4° Ces corps n'agissant que sur les polynucléaires (examen hématologique) et sur le tissu myéloïde (examen anatomopathologique), leur emploi sera réservé aux traitements des leucémies myéloïdes chroniques.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président :

R. CRUCHET.

VU :

Le Doyen :

C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 10 décembre 1923.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, RAMOND et FOIX. — « Résistance et activité des leucocytes dans les leucémies. » *C. R. Soc. de biol.*, 3 avril 1909, p. 560.
- ARNOVLJEVIC. — Variation du nombre des leucocytes chez l'homme normal. Thèse de Strasbourg, 1923.
- ARLOING et LANGERON. — Etude des réactions locales provoquées par l'injection intra-péritonéale de substances protéiques. *C. R. Soc. biol.*, 21 juillet 1923, page 519.
- ARNETH. — *Berliner Klin. Wochens.*, 1905, n° 38.
- Die thorium X Wirkung. au f. das Blutzellen leben.
- *Deutsche Med. Wochens.*, 1913, t. 1, p. 733 et 781.
- *Deutsche Med. Wochens.*, 1916, n° 22, p. 660.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoïétiques. *C. R. Soc. de biol.*, 4 février 1905.
- AUBERTIN et DELAMARRE. — Action du radium sur le sang. *C. R. Soc. de biologie*, 14 mars 1908.
- Traitement du rhumatisme chronique par le thorium X
Surveillance hématologique du traitement. *Bulletin Soc. méd. des hôp. de Paris*, 7 avril 1922, p. 582.
- Traitement de la leucémie myéloïde par le benzol.
Journal médical français, octobre 1922, t. XI, n° 10.
- Traitement de la leucémie par le benzol. *La Médecine*, t. II, n° 6, p. 479-480, mars 1921.
- AUBERTIN et PARVU. — *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 mai 1913.

- AUBERTIN et LABBÉ. — Anémie splénique chez un enfant, traitée par le benzol. *Bull. Soc. méd. hôp. de Paris*, 28 juillet 1922.
- BABONNEIX. — *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 mai 1913.
- BÉCLÈRE. — La radiothérapie dans les leucémies. Communication au XVII^e Congrès internat. de médecine, Londres, 6-12 août 1913. *Bulletin Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 mai 1913.
- BÉNECH. — Action physiologique de la benzine. *C. R. de la Soc. de biologie*, 1878, p. 363; 1880, p. 353.
- BÉNECH. — « Thorix », Usine Rhemda.
- BELFANTI et CARDONE. — *Giornale della R. A. de Med. de Torino*, 1898; in-*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1900.
- BESREDKA. — La leucotoxine et son action sur le système leucocytaire. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 390.
- BIANCHI. — *Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena*, série IV, vol. VI, p. 43. 1914. *Pathologica*, vol. VI, 1914, p. 415.
- *Archivio per la Science med.*, vol. 39, n° 1, 1915.
- *Biolog. medic.*, août-septembre 1921, p. 436.
- BICKEL. — Ueber mesothorium, thorium X, nud thorium emanationthérapie. *Berlin. Klin. Woch.*, 1912, t. 1, p. 777.
- BILLING. — *The Journal of the American Med. Association*, février 1913.
- BOURGÈS. — Sur un cas de leucémie chronique traité par le benzol. *Soc. Méd. des hôp. de Paris*, décembre 1918.
- BORDAS, KOHN-ARREST, CHASSEVANT. — Soc. de Médecine légale (Séance de mai-juillet 1922).
- BORDET. — Agglutinat et dissolut. des globules rouges par le sérum. *Ann. de l'Institut Pasteur*, n° 4, avril 1899.
- CAMP et BAUGMARTNER. — Inflammatory reaction in rabbits with a severe leucopénia. *The J. of Experien. Med.*, XXXII, p. 174, 1915.
- CARLES. . . Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des substances étrangères à l'organisme. Paris, Vigot, 1904.

- CHAMBOVET. — Les petits signes du benzénisme. *J. Méd. Lyon*, 20 novembre 1922.
- CHASSEVANT. — Empoisonnement par les benzines. *Bull. de la Soc. Méd. légale Fr.*, 1914, p. 251.
- Action du benzène sur les micro-organismes. *Journal de physiologie et de chimie*, II, p. 440.
- Article « benzène », in-Dictionnaire de physiologie de Richet, 1897.
- CLUZET et CHEVALLIER. — Action de l'émanation de thorium. *C.R. Soc. de biol.*, février 1922.
- COIFFÉ. — La thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique. Rayons X, radium, thorium X. Thèse de Bordeaux, 1922.
- CONDAT (Mlle). — Leucocytolyse et fragilité leucocytaire. Thèse de Paris, 1916.
- CRUCHET (R.). — Recherches sur la transfusion du sang. Communication au Congrès de Plymouth. 3 juin 1922. Communication au Congrès de Médecine de Paris, 12 octobre 1922.
- CRUCHET et RAGOT. — *Paris Médical*, décembre 1922.
- DAZZI. — Mode d'action du benzène sur les éléments du sang. *Giornale di Clinica Med.*, p. 16, 1921, t. II (30 octobre 1921), et in-*Presse Médicale*, 11 février 1922, p. 131.
- DELARUE. — De l'intoxication chronique par le benzol. Thèse de Paris, 1919-1920.
- DENIGÈS (G.). — Sur deux combinaisons de sulfate mercurique avec le thiophène permettant le dosage de ce corps dans le benzène du commerce. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1895.
- DEUTSCH. — *Wiener Klin. Wochen.*, anno 26, 1913.
- DELEZENNE. — Sérum anti-leucocytaire. *C. R. Acad. des Sciences*, p. 938, année 1900.
- DOMINICI. — *C. R. Soc. de biol.*, 1900, LII, 13.
- *Archives génér. de médecine*, 1906, I, 641.
- DORI. — *Wiener Klin. Wochen.*, anno 26, n° 49, 1913, p. 2034.

- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Dictionnaire de thérapeutique, t. I et supplément, 1883.
- DUVOIR. — *Paris Médical*, 25 novembre 1922. A propos des intoxications par le benzène et les benzols. *S. M. hôp. de Paris*, 24 novembre 1922, p. 1541.
- FALTA, KRISER et ZEHNER. — Expériences thérapeutiques avec le thorium X (dans la leucémie). *Zentralblatt f. Röntgens III*, Jahrgand. Hefr, 9, 5. 373. (Congrès allemand pour la médecine, 1912).
- FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL. — Intoxication benzolique. *Bullet. Soc. méd. hôp. de Paris*, 16 novembre 1922 et 10 novembre 1922, p. 1466.
- Sur la nature de l'agent toxique en cause dans un cas d'anémie benzolique professionnelle (en réponse à Duvoir). *Bull. Soc. méd. hôp. de Paris*, 30 novembre 1922, p. 1543.
- *Progrès Médical*, 25 novembre 1922.
- FICHEZ. — Contribution à l'étude des injections hypodermiques d'oxygène. Thèse Bordeaux. 1923.
- FLANDIN et ROBERTI. — Purpura hémorragique chez un ouvrier travaillant dans un air saturé de vapeurs de benzol. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 13 janvier 1922.
- FONTANA (G.). — *Giornali di Cliniq medica*, 1921, n° 3. Nouvelles recherches sur le sang dans l'intoxication par le benzol. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, mai 1922, p. 333.
- FUNK. — Sérum anti-leucocytaire. *Centralblat für Bakteriolyti*, vol. 27, page 670, année 1900.
- GLASER. — Investigation into several Cases of poisoning by vapors of benzol. *Johns Hopkins hospital Bull.* (Balt.), janvier 1911, p. 8, t. XXII.
- *J. Soc. chim. industr.*, Londres, 1911, t. xxx, p. 519.
- GRASSET. — *Physio-pathologie*, 1910, p. 549 (Sérum leucolytique).
- GOODMAN. — On the leucocytotoxines of normal serum. *Journal of infect diseases*, 30 mars 1908.

- GUDZENT. — Congrès allemand de médecine, 1912, p. 247.
- Berliner Klin. Wochens., 1912, n° 20, p. 933, t. 1; 1912, n° 38, p. 1785.
- GUDZENT et HALBERSTAATER. — Sur l'action de quelques substances radio-actives. *Deutsch. Med. Woch.*, 1914, n° 13, page 663.
- GUDZENT et HUGEL. — Radium un biolog. und Heilk, Leipzig, 1912-1913, p. 202-214.
- GUYOT. — Intoxication par la benzine. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1861.
- GUYOT (J.). — La transfusion sanguine. *Journal de médecine de Bordeaux*, mai 1918.
- HALLER et MICHEL. — Sur un procédé de purification des carbures renfermant des thiophènes. *Bull. de la Société chimique de Paris*, mars 1896.
- HARRINGTON. — Industriel benzol poisoning. *Boston Med. arch. chim.*, 1917.
- HARVEN (DE). — Formule hémoleucocytaire du cobaye normal. *C. R. Soc. de biol.*, n° 26, août-septembre 1923 (séance du 26 juillet 1923).
- HEKTOEN. — The affect of benzène on the production of antibodies. *Journ. of infections diseases*, t. XIX, p. 69, 1916.
- HIRSCHFELD et MEIDNER. — Thorium X. *Berliner Klin.*, 1912, t. 2, p. 1343.
- JAPPELLI. — Azione biologica et terapeutica del torio X. *Rif. Med. Napoli*, 1914, vol. 30, p. 401.
- JEANBRAU. — Sur la transfusion du sang. V^e Congrès de chirurgie, 20 juillet 1920.
- JESPEREN. — *Deutsch. Mediz. Woch.*, 1913.
- JOLLY. — Sur la distribution des leucocytes dans les différentes parties de l'arbre circulatoire. *C. R. Soc. de biologie*, t. XXXI, p. 756, 20 juillet 1918.
- Traité technique d'hématologie. Moloine, Paris, 1923.
- Rayons X sur les leucocytes. *C. R. Soc. de biologie*, juin-juillet 1923.

- KEETMANN et MAYER. — Zur Messung von thorium X. Präparaten.
Berliner Klin., 1912, t. 2, p. 1275.
- KELYNACK (T. N.). — Sur un cas d'empoisonnement aigu par la benzine. *Medecine chron.*, Manchester, XIX, p. 112, novembre 1893.
- KIRALIFY (Von). — Dus benzol un der therapie der leukæmi.
Wien. Klin. Woch., n° 35, 29 août 1912.
- *Wirchow's Arch.*, vol. 213, 1913.
- *Berliner Klin. Woch.*, anno 26, n° 43, 1913.
- *Wiener Klin. Woch.*, anno 26, 1913.
- KORANYI (Von). — Die bleinflüssing der leukiemie durch benzol.
Berliner Klin. Woch., t. 49, n° 25, p. 357, 15 juillet 1912.
- KOHN-ABREST. — A l'occasion du travail d'Éttinger sur la toxicité du benzène et des benzols. *Bull. Soc. méd. légale de France*, t. XIX, n° 5, juin 1922, p. 64-65.
- KROL (E. K.). — Traitement de la leucémie chronique par le benzol. *Roussky Vratet*, xv, 1916, n° 39.
- LAMBERT (G.). — De l'action topique de la benzine dans les affections psoriques. *Bull. de therap.*, t. XLVIII, p. 268, 1885.
- LANGDON. — Benzine comme parasiticide. *Cincinnati Lancet Chimie*, 1891, XXVI, p. 167. Nouveaux remèdes, p. 190, 1892.
- LANGLOIS et DESBOUIS. — Action des vapeurs de benzol sur le sang. Hygiène générale, 1907, p. 149. *Journ. de physique et pathologie*, p. 253, 1907, 15 mars, t. IX, n° 2.
- LAUNOY et LÉVY-BRUHL. — De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les organes hématopoïétiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. LXXXIII, p. 215, 28 février 1920.
- De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les éléments figurés du sang. *Bull. de la Soc. de chimie biolog.*, t. II, n° 3, p. 145, juin 1920.
- LAUNOY et LÉVY-BRUHL. — Benzène. *C. R. de la Soc. de biologie*, février 1920.

- LAYET. — Hygiène des professions. Encyclopédie d'hygiène, 1894.
- LAZARUS. — L'état actuel et les nouveaux buts de la radium. et de la mésothoriumthérapie. *Arch. d'électr. médicale*, 1917, p. 432.
- Handbuch der radium. *Biologic therapie*, Wiesbaden, 1913.
- LE BLAYE. — *Archives des maladies du cœur*, 1914, p. 488.
- LEDoux-LEBARD. — Les substances radio-actives de la série du thorium en thérapeutique. *Arch. d'électr. médicale*, p. 451, 25 mai 1913.
- LEHEMANN. — *Arch. für hygiene*, 1912.
- LENOIR et CLAUDE. — Purpura attribué à l'intoxication par le benzène. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 20 octobre 1891.
- LÉRI et THOMAS. — Traitement du rhumatisme chronique par le thorium X. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1922, p. 10 (séance du 13 janvier 1922); 1922, p. 586 et 587.
- LÉVY-BRUHL. — *Biologie médicale*, août-septembre 1921, n° 10.
« L'action leucotoxique du benzène ».
- LEUCKART. — *Arch. für pathologische anatomie*, 1864, t. XXIX, p. 467.
- LEWIN et POUCHET. — Traité de toxicologie, « Benzol », p. 487.
- LINDSTROEM. — Sérum leucolytique. Recherches expérimentales et thérapeutiques. *An. maladies du cœur*, 1921, p. 145. *C. R. Soc. de biol.*, 8 janvier 1921.
- MANOUKHINE. — Recherches cliniques sur l'origine des leucocytolysines et antileucocytolysines. *Ann. maladies du cœur*, juin 1912; *C. R. Soc. de biolog.*, 1912, p. 686.
- MAURIAC et CABOUAT. — Méthode d'évaluation de la fragilité leucocytaire. *C. R. Soc. de biologie*, 5 avril 1919.
- MAURIAC et GALIACY. — De l'action du benzène (C_6H_6) sur les leucocytes et la fragilité leucocytaire. *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 décembre 1922.
- — — Recherches expérimentales sur l'action du benzène, thorium X et d'un sérum leucocytolytique sur les globules blancs. *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 décembre 1923.

- MAURIAC et MOUREAU. — La fragilité leucocytaire. Recherches cliniques et expérimentales. *Journal médical français*, juin 1920.
- Les variations du nombre des leucocytes, leur mécanisme. *Journal de médecine de Bordeaux*, 25 janvier 1923.
- METZENER et CAMMERER. — Zur Messung. von thorium X. Prepara-
raten. *Berlin. Klin.*, 1912, t. 2, p. 1789.
- METCHNIKOFF. — L'atrophie sénile. *Arch. russes de patholog.*,
1899.
- Sur les cytotoxines, 1900, p. 369, *Ann. de l'Institut
Pasteur*, 1900.
- Résorption des cellules. Sérum antileucocytaire. *Ann.
de l'Institut Pasteur*, 1899.
- MICHELEAU (P.-E.). — Des anticorps : anticorps spécifiques. Dé-
viation du complément, p. 222. Leucocytose, p. 274.
in : *Eléments de pathologie générale* (Doin, édit.,
1921).
- MONNERET. — Sur un cas d'empoisonnement par la benzine. *Arch.
génér. de méd. de Paris*, II, p. 291, 1858.
- MOSS (Laurent). — Applications thérapeutiques du benzol. Thèse
de Paris, 1919-1920.
- MOUQUIN. — Action des rayons X sur les éléments du sang. Thèse
de Paris, 1923.
- MOUREAU. — Fragilité leucocytaire. Thèse de Bordeaux, 1919.
- MUHLMANN. — *Deutsch. med. Woch.*, 1913.
- NAUNYN. — *Zeitschr. Chem.*, 1886, p. 122.
- NEUMANN. — Leucémie traitée par le benzène. *Wiener Klin.
Wochens.*, ann. 26, 1913.
- NEUMANN et PABST. — Accidents produits par la benzine. *Assoc.
p. avanc. des Sciences*, XII, 1025, ann. 1883.
- NOBELLE (DE). — Action physiologique et thérapeutique des dé-
rivés du thorium. *Arch. d'électr. méd.*, 1913, 10 juil-
let, p. 13.
- ÖETTINGER. — Intoxication par le benzol. *Bull. Soc. de méd. légale
de France*, t. XIX, n° 3, mai 1922.

- PAJAUD. — Etude pharmacologique des benzines. Thèse de Bordeaux, 1906-1907.
- PAPPENHEIM et PLESCH. — Recherches expérimentales sur le thorium X. *Berliner Klin. Woch.*, 1912, t. 2, p. 1342.
- PAPPEINHEIM et MEIDNER. — Thorium X. *Berliner Klin.*, 1912, t. 2, p. 343.
- PAPPENHEIM. — Wiener Klin. Woch., anno 26, 1913, p. 48. Experiment. beitrage zur neuen leukiemithérapie.
- *Zeitsch. f. expér. pathol. u. therapie*, t. xv, 1914, p. 39.
- PEREIRA. — Cont. ao estudo do tratamento das leucemia pelo benzol, obs clinica et estudo hematologica. Thèse de Lisbonne, 1922.
- PETIT, MARCHAND, JALOUSTRE et LEMAY. — Sur le thorium X. *Acad. des Sciences*, 5 décembre 1921, p. 1171; *Vie médicale*, janvier 1922, p. 112-114; *les Sciences médicales*, février 1922. Mésothorium, *Presse médicale*, n° 21, 12 mars 1921.
- PLESCH. — Zur biologischen Wirkung der thorium. *Berliner Klin. Woch.*, 1912, t. 1, p. 739.
- Le thorium X dans les leucémies. *Berliner Klin.*, 1912, t. 1, p. 931.
- Le thorium en thérapeutique. *Berliner Klin. Woch.*, 1912, t. 2, p. 2305.
- PLESCH et KARZAG. — Congrès allemand pour la médecine, 1912.
- RACOT. — Thèse de Bordeaux, 1922. Recherches sur la transfusion du sang.
- REESER (H. E.). — Ueber leukocytolytisches serum. *Folia microbiologica*, t. II, mars 1914.
- REUTER. — *Wiener Med Wochens.*, 1907, n° 9-10.
- REY. — Effets toxiques et emploi thérapeutique de la benzine. *Gaz. méd. de Lyon*, XIII, p. 260, 283, 304.
- REYNAL. — Propriétés thérapeutiques et toxiques de la benzine. *Moniteur des hôp. de Paris*, 1878, II., 435.
- ROQUE. — Traitement actuel des leucémies. *Journal de médecine de Lyon*, 20 avril 1922, p. 225.

- ROSENOW. — De la résistance des différentes variétés de leucocytes à l'égard du thorium X. *Zeitch, f. d. ges. esper. med.*, 1914, t. 3, fasc. 6, p. 385; *Berlin. Klin. Woch.*, 1917, p. 577; in : *Arch. des maladies du cœur et des vaisseaux*, octobre 1917, p. 498.
- ROSENTHAL. — Benzin vergiftung und benzin missbrauch. *Centr. f. un Med.*, Leipzig, xv, 281.
- RUSK. — Studies on the locus of antibody formation. The effect of benzol intoxication and consequent leucopenia on the formation leucolysins and precipitins. *Univ. Calif. Publications pathology*, t. II, p. 1139, 1914.
- SABRAZÈS. — Hématologie clinique. *Soc. d'édit. scientifiques*, Paris, 1900. Technique hématologique et histologique, *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, octobre 1900; *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, novembre 1908. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. 50, p. 207, Bordeaux, mars 1922.
- SANGUINETTI. — N. Zanichelli, Bologna, 1913, in-thèse Laurent Moss, Paris, 1920.
- SAUTESSON. — *Arch. für hygiene*, vol. XXXI, p. 336, 1897.
- SCHISLER et BROWN. — Les variations des myélocytes du sang leucémique au cours des traitements. *Med. Record*. 26 mars 1921.
- SCHUR. — *Wiener Klin. Woch.*, 1913.
- SELLING. — A preliminary report of some cases of purpura hemorrhagica due to benzol poisoning. *John Hopkins Hosp. Bull.*, 1910, t. XXI, n° 33.
- Benzol as leucotoxine. Studies of the degeneration and regeneration of the blood and hematopoietic organs *John Hopkins Report monograph.*, n° 2, 1913.
- Beitrag Z. path. anatomie, 1911, vol. LI, p. 576.
- SIREGEOL. — La splenectomie dans les leucémies. Thèse de Bordeaux, 1913.
- SIDNEY RUSS. — Effets des rayons X et du radium sur les globules blancs. in : *Ann. maladies du cœur et des vaisseaux*, décembre 1922. *British Medical Journal*, Londres, n° 3.164, 20 août 1921.

- SILVA MELLO (DA). — *Zeitsch f. Klin. Med.*, 1915, vol. 81.
- SIMONDS AND JONES. — The influence of exposure to X Ray upon the formation of antibodies. *J. of Medical Researches*, t. XXXIII, p. 183, 1, 1915.
- The effects of injections of benzol upon the formation of antibodies, t. XXXIII.
- SOHN. — *Wiener Klin. Woch.*, n° 16, 1914.
- SPIEGLER. — *Wiener Klin. Woch.*, anno 26, 1913.
- STIENON. — Leucémie myéloïde traitée par le benzol. *Le Scalpel*, 15 janvier 1921.
- STERN. — *Wiener Klin. Woch.*, anno 26, 1913.
- TURNER. — Mésothorium, thorium X, leurs émanations et leurs usages thérapeutiques. *Edinburg Med. Journal*, 1912, p. 220.
- VAQUEZ et YACOEL. — Traitement des leucémies par le benzol. *Bullet. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 25 janvier 1918, t. XLII, p. 68-73.
- *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 juillet 1922.
- Un cas de leucémie myéloïde traité depuis 7 ans par le benzol et hématologiquement guéri. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1922, p. 1168.
- WACHTEL. — *Deuts. Mediz. Woch.*, anno 36, 1913.
- WESTMAN. — Alteration du sang chez les malades traités par rayons X et radium. *Alta radiologica*, vol. 1, 1922.
- WEISKOTTEN, SCHWARTZ et STEENSLAND. — The action of benzol. *J. of Med. Researches*, t. XXXIII, n° 1, p. 127, 1915 (Boston); t. XXXV, p. 63, 1916; t. XXXVII, p. 215, 1917.
- WEISKOTTEN et STEENSLAND. — Action of benzol. Diphasic leucopenia as polynuclear amphophil phenomena. *Journal of Med. Reserad*, 1919.
- WHITE et GAMON. — *Transactions of Ass. of amer. phys.*, t. XLX, p. 3332, 1914.
- WINTERITZ et HINSCHFELITER. — Studies upon experimental pneumonia in rabbits. *J. of medicine*, t. XVII, p. 657, 1913.
- WRIGHT. — *Wirchow's Archiv.*, vol. 186, p. 55, 1906.
- YACOEL. — *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 27 janvier 1917.



Table des Matières

	PAGES
I. — INTRODUCTION	11
II. — TECHNIQUE DE NOS EXPERIENCES.	
LES ANIMAUX	14
EXAMEN DU SANG :	
1. Prise du sang à l'oreille	14
2. Prise du sang au cœur	15
A) Recherche de la fragilité leucocytaire.....	15
B) Examen de la formule sanguine	16
CHEZ L'HOMME (Remarque sur les variations leuco- cytaires).	17
III. — LE BENZENE.	
1. BENZÈNE, BENZOL, BENZINE (<i>différenciation chimi- que</i>)	18
2. HISTORIQUE	23
a) Expérimental.....	24
<i>Résumé et remarques</i>	35
b) Applications thérapeutiques	35
<i>Résumé et remarques</i>	39

3. EXPÉRIENCES :

a) Technique 40

b) Tableaux et graphiques

Des expériences : N° 1 (benzène à faibles doses) 42

N° 2 (benzène à faibles doses) 44

N° 3 (benzène à faibles doses
longtemps prolongées) .. 46

N° 4 (benzène à doses lente-
ment progressives)..... 50

N° 5 (benzène à doses mas-
sives) 59

De l'observation N° I (leucémie myéloïde traitée
par le benzène) 61

4. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES RÉSULTATS DE
CES EXPÉRIENCES..... 64

5. CONCLUSIONS 67

IV. — LE THORIUM X.

1. ETUDE PHYSIQUE 69

2. HISTORIQUE :

a) Expérimental..... 72

b) Applications thérapeutiques 76

Résumé et remarques 77

4. EXPÉRIENCES PERSONNELLES SUR LE THORIUM X.

a) Technique 78

b) Tableaux et graphiques

des expériences : N° 11 (très fortes doses)..... 80

N° 12 (très fortes doses)..... 83

N° 13 (fortes doses) 86

N° 14 (fortes doses) 89

N° 15 (doses moyennes)..... 92

N° 16 (doses faibles) 94

	PAGES
4. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES RÉSULTATS DE CES EXPÉRIENCES	96
<i>Résumé</i>	98
5. CONCLUSIONS	100
V. — SERUM LEUCOCYTOLYTIQUE.	
1. HISTORIQUE expérimental et clinique	101
<i>Résumé et remarques</i>	104
2. PRÉPARATION (TECHNIQUE PERSONNELLE).	
A) Préparation d'un sérum leucocytolytique pour les globules blancs du cobaye :.....	105
a) Préparation des leucocytes	105
b) Immunisation du lapin	107
c) Dosage du pouvoir leucocytolytique du sérum (technique personnelle)	107
B) Préparation d'un sérum leucocytolytique pour les globules blancs humains	108
a) Préparation des leucocytes	108
A) Méthode des centrifugations successives	108
B) Méthode par sédimentation.....	109
b) Immunisation du lapin	110
3. EXPÉRIENCES :	
Tableaux et graphiques	
<i>Des expériences</i> : N° 20 (animal témoin)	111
N° 21 (doses faibles)	117
N° 22 (doses fortes)	121
N° 23 (doses fortes)	124
<i>des Observations</i> : II (leucémie myéloïde)	128
III (auto-observation)	135

	PAGES
4. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES RÉSULTATS DE CES EXPÉRIENCES	136
Action d'un sérum normal	136
Action d'un sérum leucoctolytique pour les globules de l'animal	136
Action d'un sérum leucoctolytique pour les globules humains	138
5. CONCLUSIONS	140
VI. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES	141
VII. — BIBLIOGRAPHIE	143



