



THÉQUE DE PHILOSOPHIE CONTEMPORAINE  
FONDÉE PAR FÉLIX ALCAN

# LA MÉTHODE STATISTIQUE EN MÉDECINE

Les variations de la formule leucocytaire  
et leurs conséquences

La méthode thérapeutique des instants favorables

PAR

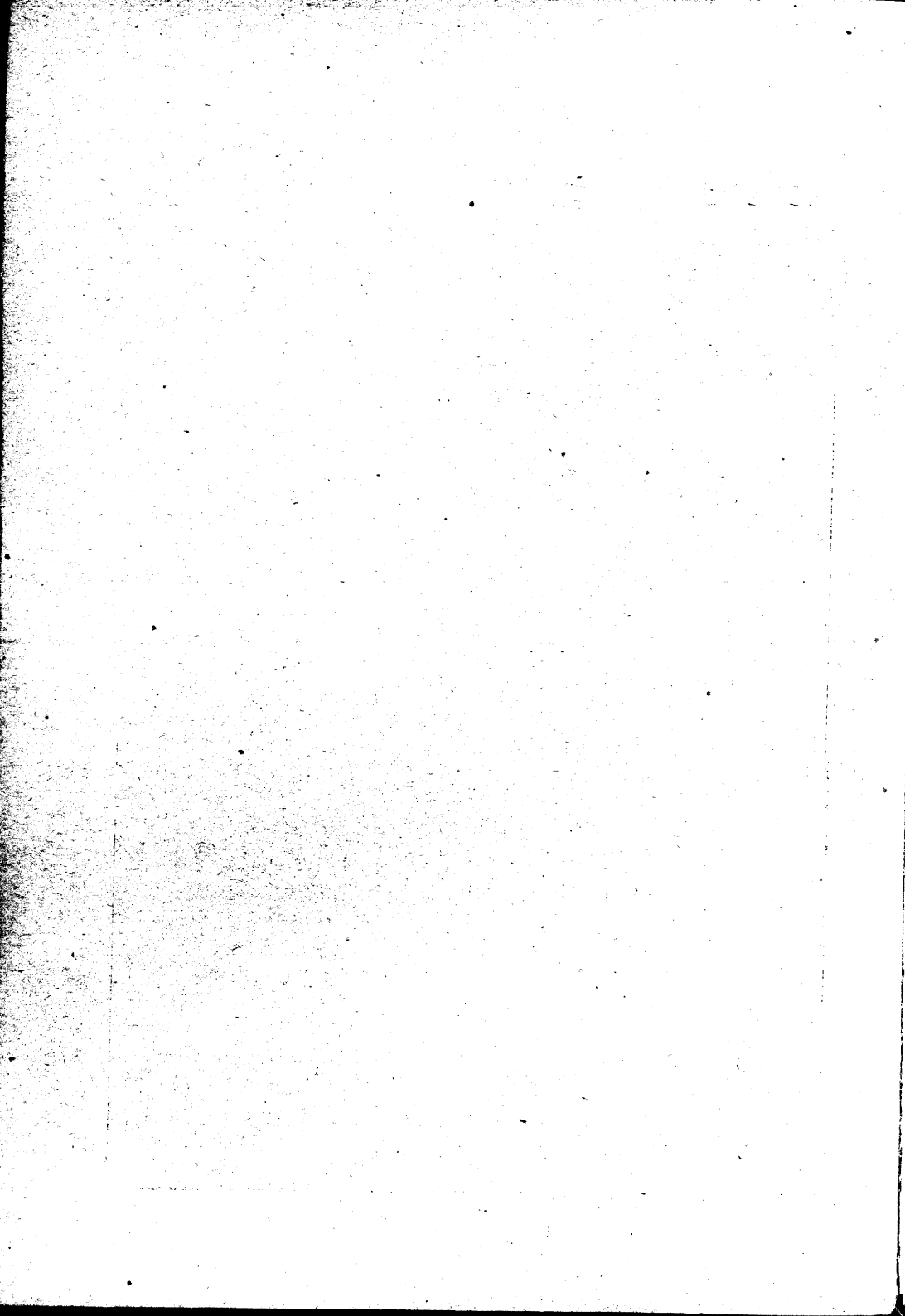
**Émile PINEL**

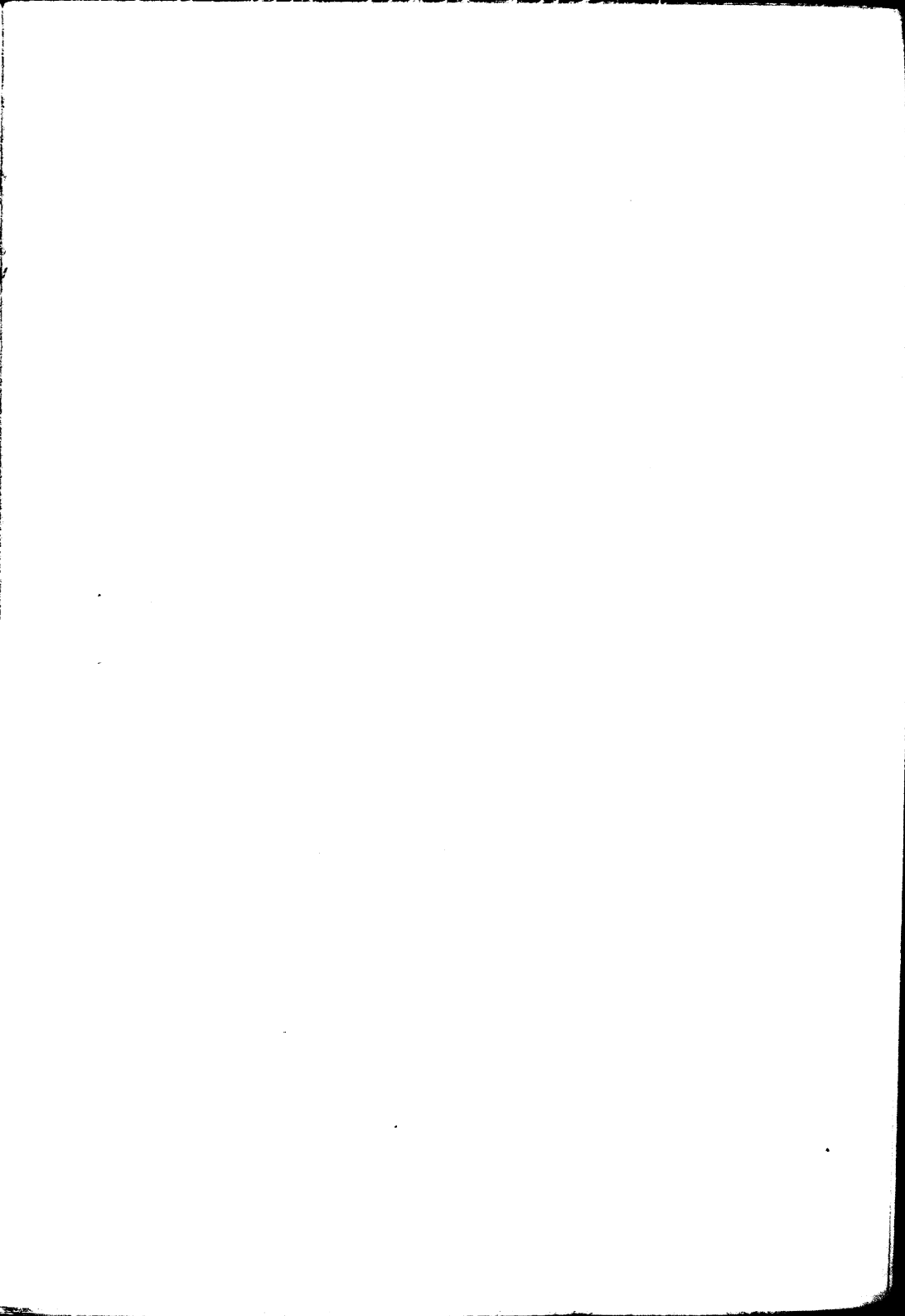
DIRECTEUR d'ÉTUDES  
À L'INSTITUT d'HISTOIRE DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

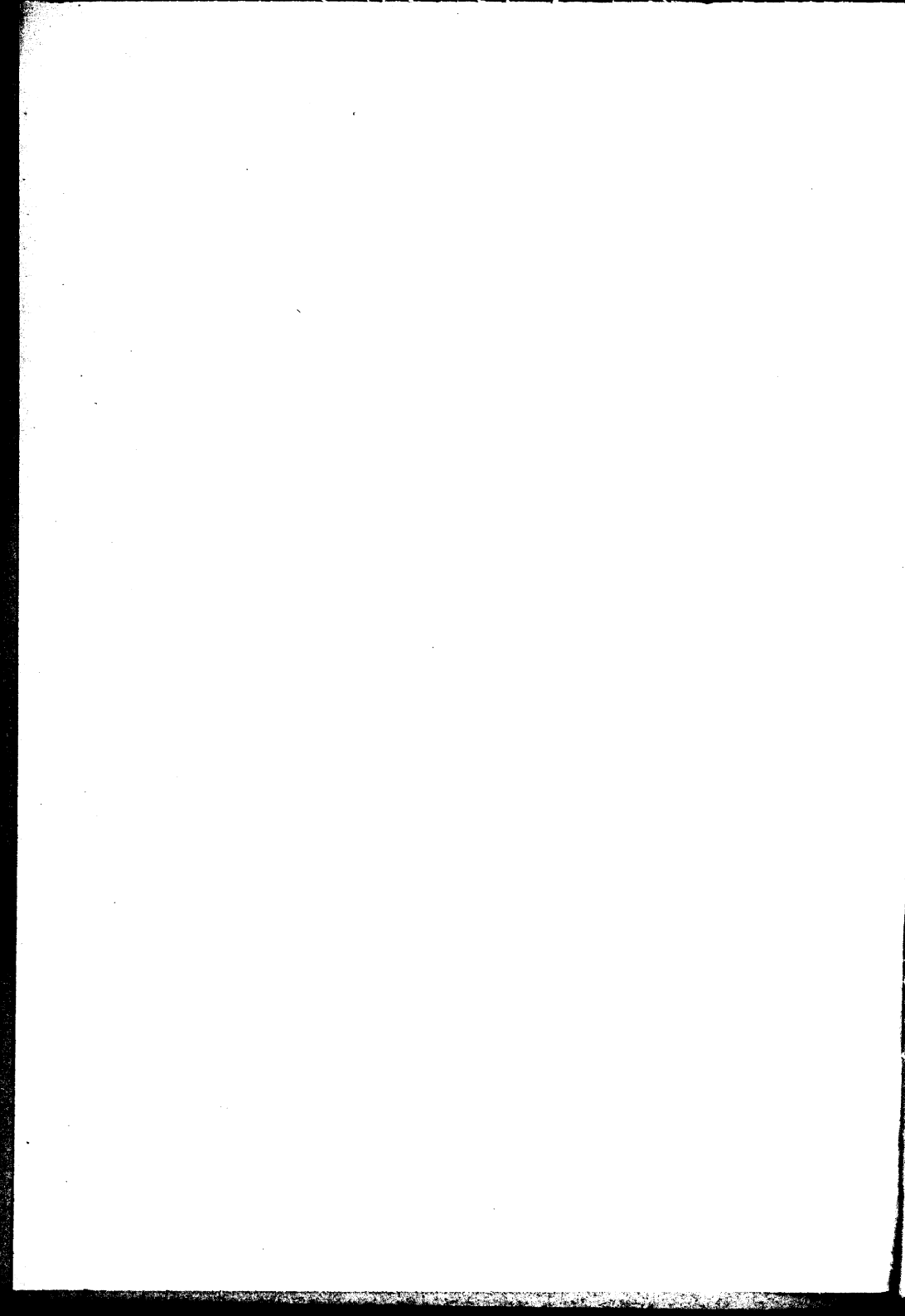


*Mix*  
B  
69  
11

**PRESSES UNIVERSITAIRES  
DE FRANCE**

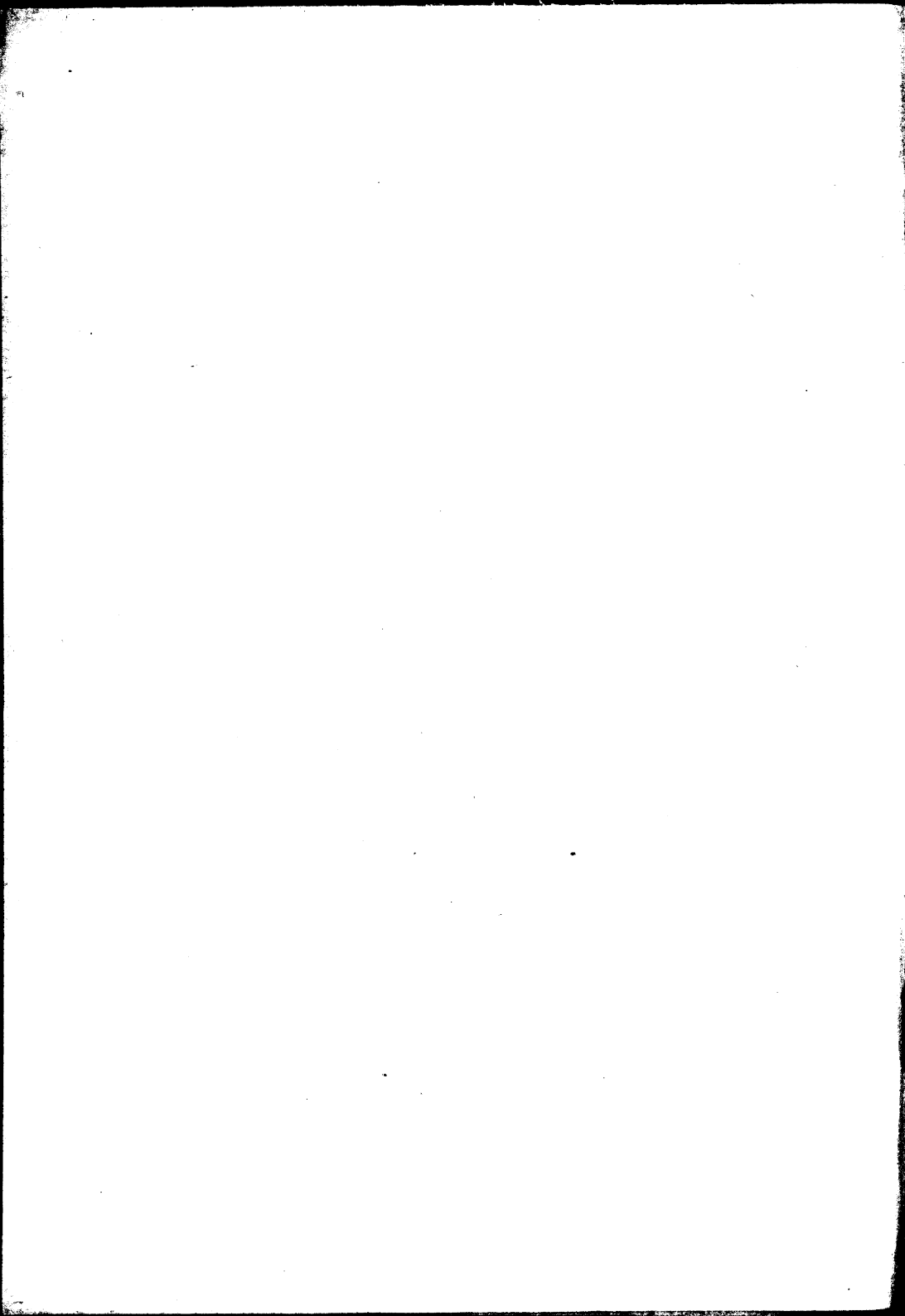








**LA MÉTHODE STATISTIQUE  
EN MÉDECINE**



BIBLIOTHÈQUE DE PHILOSOPHIE CONTEMPORAINE  
LOGIQUE ET PHILOSOPHIE DES SCIENCES  
Section dirigée par G. BACHELARD

---

# LA MÉTHODE STATISTIQUE EN MÉDECINE

Les variations de la formule leucocytaire  
et leurs conséquences

La méthode thérapeutique des instants favorables

PAR

**Émile PINEL**

DIRECTEUR d'ÉTUDES  
À L'INSTITUT d'HISTOIRE DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS



**PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE**

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

—  
1945

W  
B  
(6)  
A

**DÉPOT LÉGAL**

1<sup>re</sup> édition .. .. 4<sup>e</sup> trimestre 1945

**TOUS DROITS**

de traduction, de reproduction et d'adaptation  
réservés pour tous pays

**COPYRIGHT**

by *Presses Universitaires de France*, 1945

*A Madame Andrée CARREZ,  
en hommage pour son précieux concours*



## AVANT-PROPOS

En faisant le bilan des recherches biologiques, on constate le fait que jusqu'ici la méthode adoptée est presque exclusivement analytique, alors que, pour obtenir des résultats pratiques, particulièrement en thérapeutique, la synthèse est nécessaire. Il est impossible de réaliser une synthèse scientifique et objective tant que les moyens d'observation sont empiriques et subjectifs.

Pénétré de ces idées, nous nous sommes tout d'abord attaqué au problème de l'Hématimétrie, et avons inventé un appareil introduisant la constance en matière d'observation leucocytaire ; de cette constance naît la possibilité d'établissement de lois scientifiques, selon la méthode statistique.

Le présent ouvrage a pour ambition d'exposer le cheminement de ces recherches et leurs résultats à ce jour, et de laisser entrevoir les possibilités très vastes qu'apporte à la science biologique la généralisation de la méthode statistique.

\*  
\* \*

Les conséquences les plus importantes des travaux de Biométrie et d'Hématimétrie que nous poursuivons depuis dix-huit années, sont : 1° la mise en évidence de la fragilité leucocytaire ; 2° l'énoncé de la méthode thérapeutique des instants favorables. Ces deux résultats sont dus à l'invention d'un appareil d'étalement sanguin que nous appelons *Hémo-Étaleur*. Celui-ci nous a permis de déterminer les conditions de prélèvement du sang et les conditions phy-

siques permettant d'effectuer, sans déformations artificielles des globules blancs, des numérations de la formule leucocytaire, toujours comparables.

La détermination des instants favorables est à l'étude depuis de nombreuses années. Les anciens essayaient de les définir au moyen de considérations astrologiques en rapport avec les particularités de chaque sujet ; de nos jours WRIGHT a pu penser les découvrir comme conséquence de sa théorie des opsonines. On se convaincra dès les premières lignes de cet ouvrage que l'action opsonisante, ou agglutinante, ou encore précipitante de l'immunsérum ne joue aucune espèce de rôle dans notre manière de voir. Seule la nouvelle méthode statistique que nous venons d'annoncer en est l'instrument fondamental. Cette méthode comporte des possibilités d'extension très vastes car, elle s'applique à d'autres facteurs biologiques que la formule leucocytaire et même à l'évolution de facteurs physiques ; elle se généralise, notamment aux températures, à l'étude de la croissance et à d'autres domaines tels que, par exemple, l'évolution du bacille pyocyanique.

Pour montrer que nos idées n'appartiennent pas seulement au domaine de la théorie, mais sont vérifiées par les faits, nous donnons en annexe les observations classées et systématisées pour chaque centre où les expériences officielles ont été effectuées.



## PREMIÈRE PARTIE

### APPLICATION DE LA MÉTHODE STATISTIQUE A L'HÉMATIMÉTRIE

#### § 1. L'Hématimétrie classique

Pour ceux qui ne sont pas familiarisés avec ces questions, rappelons brièvement ce que sont les différents types de cellules blanches ou *leucocytes*.

On distingue principalement :

— les *polynucléaires*, à noyau plus ou moins polylobé, simulant plusieurs noyaux, entouré d'un cytoplasma généralement arrondi, pourvu de granulations plus ou moins apparentes ;

— les *éosinophiles*, à noyau formé de deux lobes ovales reliés par un mince filament, entouré d'un cytoplasma circulaire contenant de grosses granulations.

— les *mononucléaires*, à noyau plus ou moins circulaire ou étendu, parfois granuleux entouré d'un cytoplasma de même forme, généralement sans granulations.

Dans le sang, les pourcentages de ces trois types fondamentaux chez l'adulte normal sont les suivants :

|                      |    |
|----------------------|----|
| Polynucléaires ..... | 65 |
| Éosinophiles .....   | 1  |
| Mononucléaires ....  | 34 |

L'ensemble de ces trois pourcentages constitue la *formule leucocytaire simplifiée*. Cette formule, chez le sujet

normal, est différente suivant qu'il s'agit du jeune enfant, de l'adolescent ou de l'adulte.

Chacun de ces types leucocytaires forme un groupe de cellules blanches, à savoir :

1° La série *myéloïde* est celle dont les formes adultes dans le sang circulant constituent les polynucléaires. Elle comprend :

a) des cellules mères ou *myéloblastes*, à noyau arrondi, à cytoplasma sans granulations ;

b) des cellules intermédiaires ou *promyélocytes*, à noyau arrondi plus ou moins étalé, à cytoplasma contenant des granulations dépourvues d'affinités électives pour tel ou tel colorant, engendrant

c) les *myélocytes* à noyau arrondi mais ramassé, pycnotique, à granulations spécifiques et dont dérivent

d) les *métamyélocytes* qui ne diffèrent des précédents que par leur noyau lequel, au lieu d'être arrondi, devient réniforme ;

e) des cellules adultes ou polynucléaires caractérisées par la segmentation de leur noyau et par le fait que les granulations de leur cytoplasma sont baso, neutro ou éosinophiles.

2° Les *éosinophiles* peuvent être classés en deux groupes :

- les *polynucléaires à granulations éosinophiles* que nous venons de mentionner, et qui peuvent être considérés comme des formes transitoires entre les polynucléaires proprement dits et les éosinophiles intégraux ;
- les *éosinophiles* dont le noyau est formé de deux lobes ovales reliés entre eux par un mince filament et qui prennent à la coloration une teinte spécifique.

3° Les *mononucléaires* se divisent en grands, moyens mononucléaires ; grands et petits lymphocytes. Ces derniers se différencient des précédents par le fait que leur noyau envahit la presque totalité du cytoplasma.

L'ensemble des pourcentages de tous ces éléments détaillés constitue la *formule leucocytaire développée*.

On sait déjà que la formule leucocytaire varie dans les cas pathologiques. On distinguera tout naturellement :

- les affections à polynucléose,
- les affections à éosinophilie,
- les affections à mononucléose,

chaque fois les pourcentages des types respectifs d'éléments leucocytaires mentionnés sont en excès par rapport à la normale, dans la formule simplifiée.

Dans les cas d'affections polyvalentes, on peut observer, par exemple, de l'éosinophilie associée à la polynucléose ou à la mononucléose. Dans d'autres cas, la mononucléose alterne avec la polynucléose.

Mais il convient de remarquer ici que les recherches sont fondées présentement, en ce qui concerne notamment la vaccinothérapie, sur l'étude des variations de la leucocytose uniquement, mesurée par le total de leucocytes par mm<sup>3</sup> de sang. Il importe donc d'être fixé sur la valeur des chiffres obtenus en hématimétrie.

Un premier point à mettre en relief, c'est l'impossibilité où nous sommes présentement d'utiliser les variations du nombre des leucocytes, parce que nous n'avons pas de technique à la fois maniable et suffisamment précise pour les dénombrer.

On utilise en effet deux méthodes en Hématimétrie classique.

1<sup>o</sup> La première opère sur l'ensemble des cellules du sang non altérées dans une dilution de 1/2 %. Il convient donc de différencier entre eux, dans la cellule hématimétrique en cours de numération, les globules rouges des globules blancs et de ne retenir que ces derniers. Ceci n'est pas toujours une tâche aussi facile que l'on pourrait le penser *a priori*. En effet, il faut un œil très exercé et malgré cela bien des confusions se produisent.

Indépendamment même des causes d'erreur que cette discrimination comporte, les inégalités de répartition des globules, dues au hasard, amènent des écarts considérables,

c'est-à-dire que les différences constatées entre deux numérations, faites sur la même goutte de sang, sont de l'ordre de 18,5 % d'après André Bocage et Aubert. Bocage estime que l'écart trouvé entre deux numérations leucocytaires n'a 90 % de chances de correspondre à une variation réelle du nombre des globules blancs, que s'il atteint ou dépasse 45 %, car l'erreur sur chaque numération n'est inférieure à 30 % que dans 90 % des cas.

2° La deuxième méthode opère sur une dilution de sang hémolysé par l'acide acétique, qui détruit les globules rouges et conserve les globules blancs. Ici la dilution est de 10 % au lieu de 1/2 %, comme c'était le cas dans la première. La précision sera  $\sqrt{20}$ , c'est-à-dire 4 fois et demi plus grande. On peut donc espérer une précision de l'ordre de 7 % sur une numération, l'écart significatif entre deux numérations étant alors de 10 %.

On doit remarquer que cette technique ne mesure plus le nombre total des globules blancs, mais celui des globules qui ne sont pas détruits par la solution. Si la majorité des leucocytes paraît résister à l'action caustique de cette solution, rien ne nous permet d'affirmer qu'il n'existe pas d'éléments plus fragiles lysés par elle. Il peut y avoir là des causes d'erreur importantes dont rien ne nous permet de supposer la grandeur.

Les résultats numériques indiqués ont été obtenus expérimentalement par A. Bocage et Aubert. Le calcul que nous avons fait (voir *Annexe I*, p. 63) montre que la théorie des probabilités donne des résultats tout à fait comparables. Le problème qui se pose consiste à calculer la probabilité de répartition uniforme sur les  $C$  carrés égaux divisant la cellule hématimétrique, des leucocytes ou des globules rouges dont le nombre total est égal à  $L$ .

On sait que la probabilité simple est le rapport entre le nombre de cas favorables à l'arrivée d'un événement et le nombre total de cas qui sont susceptibles de se présenter. Il est évident que ce rapport est toujours inférieur

à l'unité et que lorsqu'il est égal à 1, l'arrivée de l'événement est certaine.

Le calcul des probabilités, exposé dans la deuxième partie de cet ouvrage, nous apprend que la probabilité cherchée est :

$$\frac{K}{2\pi\sqrt{2\pi m_1 m_2 m_3}}$$

$m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3$  étant les moyennes respectives par carré de chacun de ces types ; K étant une constante numérique, d'ailleurs fonction de la dilution du sang et du volume sur lequel se fait la numération.

Pour les globules rouges, cette formule se réduit à

$$\frac{k}{\sqrt{2\pi m}}$$

elle concorde avec les résultats expérimentaux de A. Bocage et Aubert.

En conclusion, nous devons actuellement renoncer à fonder un travail sérieux sur de petites variations du nombre total des leucocytes.

Dans ces conditions, il ne reste que l'étude des proportions relatives des diverses variétés de globules blancs. Comme nous l'avons déjà dit, cette étude semble avoir été abandonnée au profit de la leucocytose uniquement. C'est que, dans les frottis faits à la main, elle donne des résultats au moins aussi fantaisistes que l'étude du nombre total des leucocytes. Tous les hématologistes s'accordent pour dire qu'il faut compter au moins 500 sinon 1.000 leucocytes, suivant les étalements, pour avoir une formule leucocytaire ayant quelque chance de véracité. Nous n'avons trouvé aucune statistique sérieuse sur la question, mais il suffit d'avoir regardé un étalement fait à la main par un opérateur moyen, pour comprendre les aléas de la méthode. Souvent, les polynucléaires sont groupés à un bout de la lame ou sur les bords et les mononucléaires à l'autre bout. Les irrégularités de répartition sont flagrantes.

Il nous a donc fallu trouver un moyen de pallier cet inconvénient. C'est ce qui nous a amené à concevoir l'appareil que nous avons présenté le 15 février 1945 à la Société d'Hématologie sous le nom d'*Hémo-Étaleur* (1).

### § 2. L'Hémo-Étaleur

L'appareil comporte essentiellement un chariot entraînant un curseur qui doit étaler le sang sur la lame porte-objet. Ce curseur porte une lame de verre épaisse inclinée à 60°, qui se déplace automatiquement à vitesses constantes et exerce une pression également constante sur la lame porte-objet ; vitesse et pression sont réglables et mesurables. Cette invention a eu des conséquences pratiques et théoriques tout à fait inattendues.

### § 3. Conséquences pratiques de l'invention de l'Hémo-Étaleur

L'expérience a montré que la répartition des leucocytes est fonction du réglage de l'appareil. C'est pourquoi nous avons présenté une note à la Société d'Hématologie sur la précision de la formule leucocytaire en fonction de la technique de l'étalement (15 février 1945) (2). Nous avons constaté, en effet, que si la vitesse d'étalement est trop grande, pour une faible pression, le sang est aggloméré dans des conditions telles que la lame est pratiquement illisible ; si cette vitesse est assez faible, pour une forte pression, tous les polynucléaires sont entraînés vers l'extrémité distale de l'étalement, tandis que les mononucléaires et les lymphocytes notamment restent à son début, beaucoup de leucocytes sont très altérés ou détruits en fin d'étalement ; aux pressions et vitesses intermédiaires, on obtient ou bien des étalements excellents avec conservation

(1) Cet appareil a naturellement précédé notre « Mémoire », publié en 1934 dans *Thalès*.

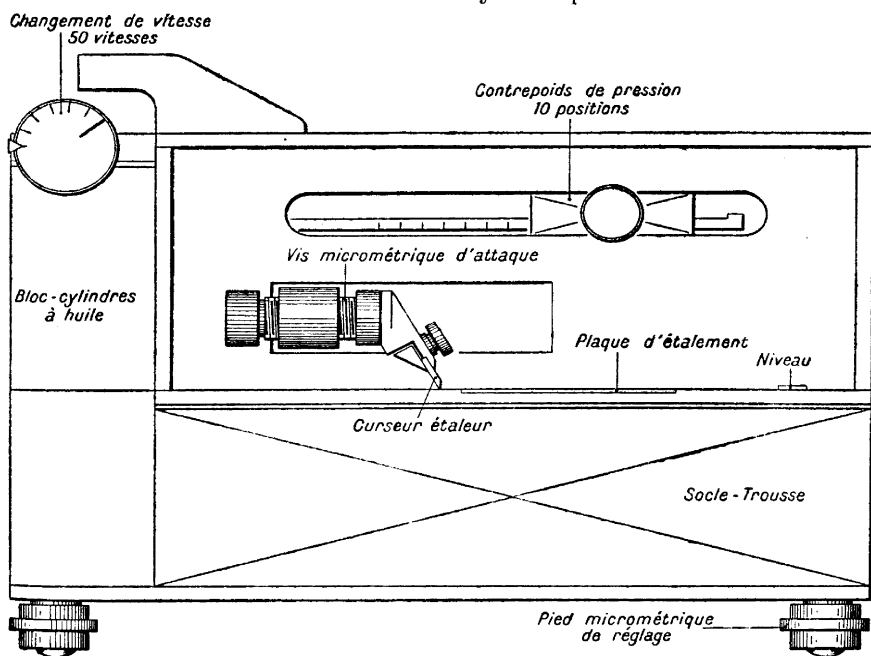
(2) Il en est de même pour cette question.

parfaite des leucocytes, ou bien, dans d'autres cas, des modifications de certains d'entre eux. Il semble que l'on puisse à volonté augmenter ou diminuer les proportions de mononucléaires des divers types en les transformant les uns dans les autres.

Ces résultats nous ont conduit à faire les étalements sanguins de deux manières :

*Premier procédé.* — Puisque la pression semble jouer un rôle important dans les déformations leucocytaires, il est logique de supprimer son intervention pour étudier

### Hémo-éteur de PINEL à commande hydraulique



Appareil étudié par le Centre de Recherches et de Réalisations scientifiques  
Ingénieur : Marcel Lapoirie

INSTITUT PASTEUR  
Hôpital. S. n° 9

le 11-4-1945  
Mme X... Fin de septicémie  
Études des éléments sanguins effectués à l'Hémo-Étaleur

| Lame I : 9 h. 45'                |                |                |              | Lame II : 9 h. 55'               |                |                |              |
|----------------------------------|----------------|----------------|--------------|----------------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Sens des déplacements            | Polynucléaires | Mononucléaires | Éosinophiles | Sens des déplacements            | Polynucléaires | Mononucléaires | Éosinophiles |
|                                  | 60             | 2              | 0            |                                  | 70             | 0              | 1            |
|                                  | 58             | 0              | 0            |                                  | 70             | 3              | 1            |
|                                  | 59             | 1              | 0            |                                  | 67             | 1              | 0            |
|                                  | 59             | 2              | 0            |                                  | 68             | 2              | 0            |
|                                  | 57             | 2              | 0            |                                  | 70             | 2              | 1            |
|                                  | 59             | 1              | 1            |                                  | 68             | 0              | 0            |
|                                  | 58             | 1              | 0            |                                  | 68             | 1              | 1            |
|                                  | 57             | 0              | 1            |                                  | 69             | 1              | 0            |
|                                  | 57             | 1              | 0            |                                  | 70             | 1              | 0            |
|                                  | 58             | 2              | 0            |                                  | 69             | 1              | 0            |
| Moyennes.....<br>Ecart. moyens.. | 58,1<br>1,2    | 40,1<br>1,4    | 1,8<br>0,2   | Moyennes.....<br>Ecart. moyens.. | 68,9<br>1,2    | 30,1<br>1,2    | 1<br>0       |
|                                  | 60             | 1              | 0            |                                  | 70             | 0              | 1            |
|                                  | 59             | 0              | 0            |                                  | 70             | 1              | 0            |
|                                  | 59             | 1              | 0            |                                  | 29             | 0              | 0            |
|                                  | 58             | 1              | 0            |                                  | 29             | 1              | 0            |
|                                  | 59             | 1              | 0            |                                  | 30             | 1              | 0            |
|                                  | 59             | 0              | 0            |                                  | 31             | 0              | 0            |
|                                  | 59             | 1              | 0            |                                  | 31             | 1              | 0            |
|                                  | 60             | 1              | 0            |                                  | 30             | 0              | 0            |
|                                  | 58             | 2              | 0            |                                  | 30             | 1              | 0            |
|                                  | 59             | 0              | 0            |                                  | 31             | 1              | 0            |
| Moyennes.....<br>Ecart. moyens.. | 59<br>0,8      | 40<br>0,8      | 1<br>0       | Moyennes.....<br>Ecart. moyens.. | 68,6<br>0,8    | 30,4<br>0,8    | 1<br>0       |



## Étalement sanguin effectué à la main M. P..., sujet normal

| Lame I : 9 h. 45'                                                                                              |                                                          |                                                 |                                                          | Lame II : 9 h. 55'                                  |                                                          |                                                 |                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Sens des déplacements                                                                                          | Polynucléaires $\bar{f}$                                 | Mononucléaires                                  | Eosinophiles                                             | Sens des déplacements                               | Polynucléaires $\bar{f}$                                 | Mononucléaires $\bar{f}$                        | Eosinophiles                                        |
|                                                                                                                | 75<br>69<br>70<br>64<br>69<br>78<br>78<br>70<br>63<br>60 | 6<br>1<br>6<br>5<br>9<br>0<br>8<br>7<br>3<br>15 | 23<br>30<br>27<br>35<br>30<br>22<br>21<br>30<br>36<br>39 | 2<br>1<br>3<br>1<br>1<br>0<br>1<br>1<br>1<br>0<br>1 | 1<br>2<br>2<br>0<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>0<br>1      | 7<br>3<br>8<br>5<br>8<br>1<br>9<br>6<br>3<br>16 | 0<br>0<br>0<br>2<br>0<br>2<br>1<br>1<br>1<br>0<br>0 |
| Moyennes.....<br>Écart. moyens..                                                                               | 69,6<br>6,0                                              | 29,3<br>6,6                                     | 1,1<br>1                                                 | Moyennes.....<br>Écart. moyens..                    | 67,7<br>6,8                                              | 31,6<br>6,4                                     | 0,7<br>0,5                                          |
| Avec l'Hémo-Étaleur, sur le même sujet Prélèvement fait sur M. P..., même endroit et instant que le précédent. |                                                          |                                                 |                                                          |                                                     |                                                          |                                                 |                                                     |
| Sens des déplacements                                                                                          | Polynucléaires $\bar{f}$                                 | Mononucléaires                                  | Eosinophiles                                             | Sens des déplacements                               | Polynucléaires $\bar{f}$                                 | Mononucléaires $\bar{f}$                        | Eosinophiles                                        |
|                                                                                                                | 64<br>65<br>65<br>65<br>68<br>66<br>65<br>65<br>64<br>65 | 1<br>0<br>0<br>3<br>2<br>1<br>0<br>1<br>1<br>1  | 35<br>34<br>34<br>34<br>36<br>33<br>34<br>34<br>35<br>34 | 1<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0      | 65<br>65<br>64<br>66<br>66<br>65<br>65<br>65<br>65<br>64 | 0<br>1<br>1<br>2<br>0<br>1<br>0<br>0<br>1<br>1  | 1<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0      |
| Moyennes.....<br>Écart. moyens..                                                                               | 64,7<br>1                                                | 34,3<br>1                                       | 1<br>0                                                   | Moyennes.....<br>Écart. moyens..                    | 65<br>0,5                                                | 34<br>0,6                                       | 1<br>0                                              |

Rédigé par Maurice Carrez

celle de la vitesse. Il suffit, pour ce faire, d'étendre le sang par aspiration ; la goutte de sang est placée dans l'*angle obtus* que fait le curseur avec la lame porte-objet, le sang adhère à cette lame par capillarité.

On observe, aux grandes vitesses un étirement considérable des polynucléaires neutrophiles, leur faisant encourir des risques de rupture vers la fin de l'étalement ; aux vitesses moyennes, les leucocytes se déforment progressivement en s'étirant dans le sens du déplacement du curseur ; à des vitesses convenablement choisies, on n'observe chez le sujet sain aucune altération des éléments et leur répartition sur toute la surface de l'étalement est convenable. De plus, on ne peut réaliser à la fois l'uniformité des répartitions des globules blancs et des globules rouges.

Comme le montre le tableau ci-contre, les numérations, alors effectuées, sont un peu plus précises en explorant l'étalement dans le sens du déplacement du curseur que dans le sens transversal : dans le premier cas, l'erreur moyenne ne dépasse pas 1,5, tandis que dans le second, elle est inférieure à 2.

On peut en même temps y comparer les numérations effectuées à partir d'étalements faits avec l'Hémo-Étaleur à celles qui ont été effectuées à partir d'étalements réalisés à la main et sur le même sujet, dans des conditions de prélèvements absolument identiques.

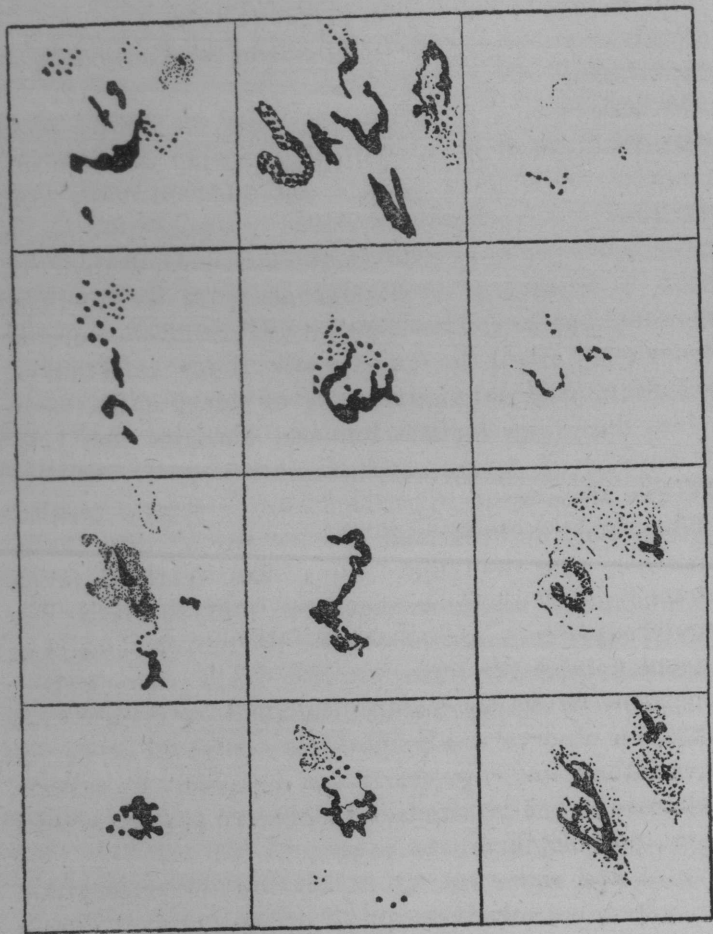
*Second procédé.* — Il consiste à étaler le sang par pression ; dans ce cas, il faut placer la goutte de sang dans l'*angle aigu* que fait le curseur avec la lame porte-objet. Des observations précédentes il résulte que la vitesse et la pression doivent alors être coordonnées entre elles très convenablement. Ce procédé ne peut servir qu'à l'étude qualitative du sang. En réalisant, par pression mesurable, les déformations leucocytaires, nous mettons en évidence et chiffrons la fragilité leucocytaire. Pour une vitesse donnée, elle est mesurée par la pression ; pour une pression donnée, elle est mesurée par la vitesse. Enfin, dans le cas,

où pour obtenir ces déformations, il est nécessaire de faire jouer en même temps ces deux facteurs, la fragilité leucocytaire est mesurée par l'ensemble des deux chiffres obtenus ; en bref, on peut la représenter graphiquement par ces deux coordonnées et étudier statistiquement ses variations au cours du temps dans chaque cas.

Dès lors, il nous est permis de juger, au double point de vue qualitatif et quantitatif, de la valeur des résultats sur lesquels les auteurs ne sont pas d'accord et de nous poser ainsi les questions suivantes : l'instabilité de la formule leucocytaire est-elle uniquement pathologique, ou peut-on la rencontrer en permanence chez les sujets en bonne santé apparente ? et dans les cas où elle est d'origine pathologique, est-ce la conséquence d'une infection ou intoxication exogène uniquement, ou bien, enfin, peut-elle être due à un trouble humoral d'origine non toxico-infectieuse ?

De nos documents expérimentaux, il semble résulter que l'instabilité de la formule leucocytaire n'existe pas en permanence chez les sujets sains. Les écarts trouvés, notamment au cours de la digestion, sont de l'ordre des erreurs d'expérience qui entachent les numérations. Les variations notables de cette formule sont d'origine pathologique dans 95 % des cas étudiés. Dans les 5 % de cas restants, on observe une polynucléose entre 72 et 75 %, sans variations au cours du temps dépassant les erreurs d'expérience ; chez ces sujets, on n'observe pas de troubles d'origine pathologique.

Par contre, dans les cas de l'instabilité leucocytaire pathologique, les variations qui se présentent sont dues à une infection ou pré-infection. Chez les sujets présentant des troubles humoraux ou endocriniens, on observe une formule normale dans la majorité des cas étudiés. Lorsqu'elle accuse des variations au cours du temps, leurs rythmes sont généralement très différents de ceux des infections. On peut, jusqu'à plus ample informé, déceler



Schémas de polynucléaires en voie de destruction  
 et de groupes de granulations du noyau ou du cytoplasma

par la simple étude de la formule leucocytaire et même sans connaître les signes cliniques, la nature non infectieuse du trouble.

Par ailleurs, il est évident qu'une telle étude devra être l'objet de recherches très nombreuses et approfondies nécessitant une équipe de chercheurs.

#### § 4. Conséquences théoriques de l'invention de l'Hémo-Étaleur

En plus de ces conséquences pratiques, l'invention de l'Hémo-Étaleur a des conséquences théoriques importantes. Celles-ci sont de deux ordres, l'une qui se résume dans la mesure de la fragilité leucocytaire ; l'autre dans la méthode thérapeutique des instants favorables.

A. *La fragilité leucocytaire.* — Dans des cas de tuberculose pulmonaire évolutive, nous avons tout d'abord constaté, à partir d'étalements faits par aspiration, que certains polynucléaires neutrophiles présentaient des altérations (1) considérables se caractérisant pour les uns par une véritable émission des granulations du cytoplasma, d'ailleurs très déformé, et pour les autres par la segmentation du noyau en granulations disséminées sans liens apparents.

En même temps, nous constatons la présence de véritables groupes de granulations, très différents des globulins. Certains épousaient encore la forme d'un noyau de polynucléaire, sans que l'on puisse distinguer de cytoplasma ; d'autres, au contraire, par leur couleur, semblaient provenir des cytoplasmas.

Nous faisons remarquer que les étalements sanguins ayant été faits à l'Hémo-Étaleur, par aspiration, à de faibles vitesses, aucune de ces altérations ou destructions ne pouvaient être mises sur le compte des opérations effectuées.

Or nous avons observé ces phénomènes dans les cas de

(1) Ces altérations correspondent peut-être à un vieillissement prématuré.

|                                                                                             | Série myéloïde<br>moins métamyélos<br>et polys | Polynucléaires<br>plus<br>métamyélocytes | Polynucléaires<br>à granulations<br>éosinophiles | Éosinophiles | Mononucléaires<br>grands et moyens | Lymphocytes<br>grands, moyens<br>et petits | Groupes<br>de granulations | Polys<br>neutrophiles<br>altérés | Fragilité<br>leucocytaire | Globulins |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------|
| Tuberculose<br>ou pré-tuberculose<br>pulmon-rénale<br>laryngite péritonite<br>tuberculeuses | —                                              | +                                        | +                                                | —            | —                                  | —<br>+                                     | +                          | +                                | +                         | +         |
| Pré-tuberculose<br>ou tuberculose osseuse                                                   | +                                              | +                                        | +                                                | —            | —                                  | —<br>+                                     | +                          | +                                | +                         | +         |
| Simultanéité<br>des deux tuberculoses<br>précédentes                                        | +                                              | +                                        | +                                                | —            | —                                  | —                                          | +                          | +                                | +                         | +         |
| Pré-cancer ou cancer                                                                        | —                                              | +                                        | —                                                | —            | —<br>+                             | +                                          | +                          | +                                | +                         | +         |
| Parasitose                                                                                  | —                                              | —                                        | +                                                | +            | +                                  | —<br>+                                     | —                          | —                                | —                         | —         |
| Fièvre typhoïde                                                                             | +                                              | —                                        | —                                                | —            | —<br>+                             | +                                          | —                          | —                                | +                         | +         |

Tableau des résultats obtenus de l'étude qualitative des étalements sanguins

tuberculose ou de pré-tuberculose, et bien que nous n'ayons pu, dans les cas de cancer, procéder à des investigations aussi nombreuses, il nous est cependant permis d'en affirmer la présence. Comme nous n'avons pas rencontré de tels caractères dans d'autres maladies, il nous semble, jusqu'à plus ample informé, que cette fragilité leucocytaire particulière est spécifique de ces deux maladies. Les observations que nous avons effectuées dans les cas de pré-tuberculose suivis de tuberculose, décelable par les procédés classiques de laboratoire et la radio, nous ont conduit à proposer l'explication théorique suivante :

Le premier stade de la tuberculose serait un stade de pré-infection caractérisé par l'affaiblissement du terrain leucocytaire, pouvant durer plusieurs mois et même plusieurs années. Dans ce laps de temps, le sujet accuse de la fatigue, un amaigrissement parfois peu ou très marqué, des températures oscillant, par exemple, entre 36,7 et 37,9 ; mais son système leucocytaire est profondément atteint,

il présente des groupes de granulations marquant un processus de destruction cellulaire. Le nombre de ces groupes pour 100 leucocytes numérés est d'autant plus élevé que le sujet approche davantage des accidents caractérisant le second stade de la maladie.

Dans ce deuxième stade, les lésions sont visibles à la radio, souvent le bacille de Koch est repérable, la sédimentation est élevée, le nombre de groupes de granulations par 100 leucocytes numérés est important, il est directement en rapport avec la sédimentation. En même temps, on constate sur les lames de sang que le nombre de globulins est élevé.

Dans la ligne même de conduite de nos travaux, il serait intéressant d'étudier les altérations particulières présentées par les leucocytes des divers types dans tous les cas pathologiques. Cette étude est déjà commencée à l'Hôpital Pasteur par un groupe de chercheurs sous notre direction technique et la direction médicale du Dr Bocage.

Il est évident que ces recherches présentent un intérêt considérable car elles permettent déjà de déceler la pré-tuberculose, de soigner ainsi à temps le sujet et de lui éviter les accidents secondaires.

En plus de ces conséquences, les étalements faits à l'Hémo-Étaleur nous ont permis de mettre en évidence la méthode des instants favorables à partir de l'étude statistique des graphiques représentatifs des évolutions de la formule leucocytaire au cours du temps, dans les cas d'origine pathologique.

B. *La Méthode des Instants favorables.* — Les prélèvements sanguins ont été pratiqués de la manière suivante : Nous nous sommes servi du vaccinostyl automatique, afin de réaliser autant que possible la constance des prélèvements ; la seconde goutte de sang a été recueillie sur la lame porte-objet ; les étalements ont été faits à l'Hémo-Étaleur par aspiration et à des vitesses convenables, assez faibles pour ne pas provoquer de ruptures dans les polynucléaires, plus ou moins fragiles suivant les cas. Les étalements par pression n'ont servi que pour déterminer la fragilité leucocytaire.

Les numérations ont été effectuées avec l'objectif à immersion 1/12 et l'oculaire n° 5. Les déplacements de la lame à l'étude ont été réalisés, en cours d'examen, avec le chariot à deux déplacements rectangulaires et les étalements explorés dans le sens du déplacement du curseur.

Alors que chez le sujet sain la proportion de polynucléaires est stable à 65 %, chez le malade atteint d'une affection à polynucléose nous la voyons varier. Les pourcentages de ces éléments en surnombre, repérés dans des intervalles de temps égaux, aussi rapprochés que possible les uns des autres, augmente assez vite, puis moins vite, reste à un chiffre plus ou moins élevé, suivant les cas, pendant un certain temps, puis s'abaisse d'abord lentement, plus rapidement ensuite, comme le montre le graphique page 20, où l'on a porté les temps en abscisses et les

divers pourcentages de polynucléaires en excès en ordonnées. L'ensemble des points obtenus s'ajuste par une portion de courbe en cloche à convexité supérieure.

Puis, peut survenir une variation brusque ou discontinuité, telle que DE, pouvant d'ailleurs se réduire à un point dans certains cas, et à ce moment, commence une nouvelle augmentation de leur proportion qui dessine une nouvelle courbe en cloche.

Chacune de ces courbes s'étale sur une durée qui peut être la même ou variable, allant d'une demi-heure à quelques heures.

Si on suit longtemps le malade, on constate une longue série de ces courbes dont le niveau, la hauteur individuelle, la largeur à la base peuvent varier.

Étant donné une portion de courbe telle que C par exemple, si, au lieu de porter en ordonnées les pourcentages de polynucléaires en excès, on porte leurs logarithmes népériens, d'une part ; si, d'autre part, au lieu des temps, on porte en abscisses une fonction quadratique du temps, convenablement choisie, on obtient des segments de droites. Or, si les points expérimentaux n'étaient pas sur ou au voisinage assez immédiat de la portion de courbe en cloche, ils s'écarteraient très nettement de la droite théorique en raison de la dilatation de l'échelle provoquée par la substitution logarithmique, ce qui n'a pas lieu. Ceci prouve que la forme en cloche présumée est une portion de courbe en cloche de Gauss.

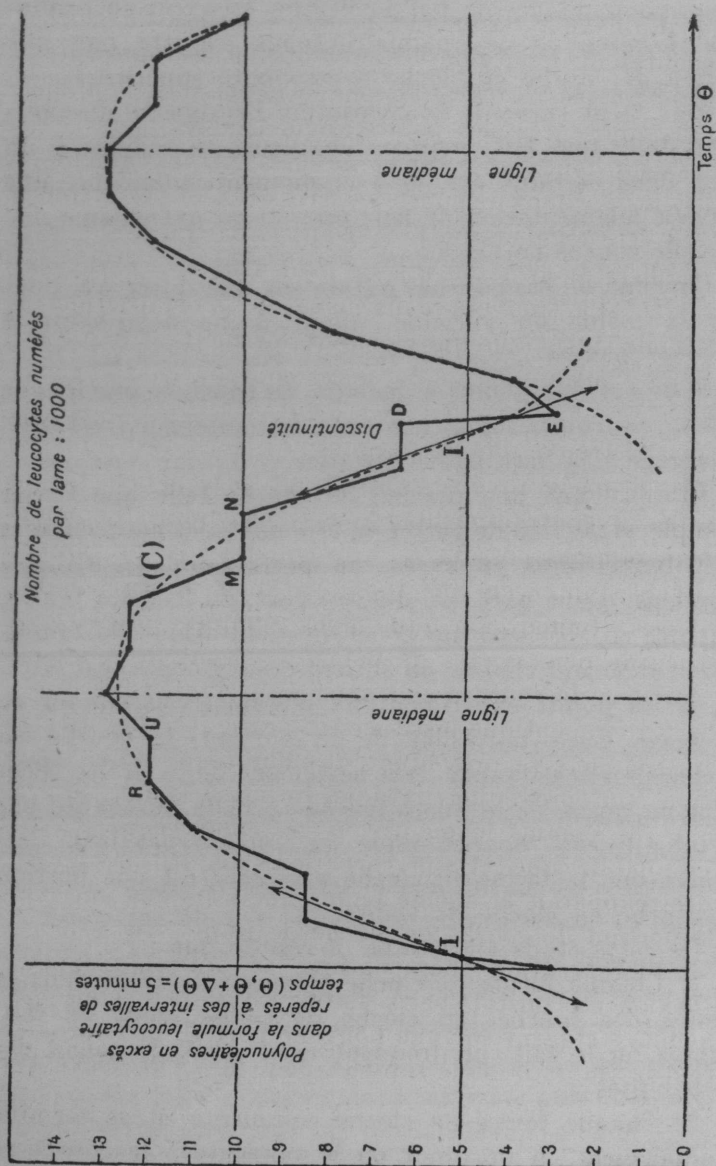
De cette étude statistique, il résulte que :

1<sup>o</sup> Chaque forme en cloche élémentaire entre dans la famille des courbes en cloche de Gauss, dont on fait, comme on le sait, un fréquent usage dans le calcul des probabilités ;

2<sup>o</sup> Chaque forme en cloche commence et se termine généralement en un point où la tangente à la courbe la traverse (point d'inflexion) ;

3<sup>o</sup> Les discontinuités coïncident généralement avec les





Variations types des pourcentages de leucocytes en excès au cours du temps

points d'inflexion terminaux pour les formes en cloches précédentes, de début pour les suivantes. Elles représentent plusieurs fois les erreurs d'expérience possibles, ou bien elles se réduisent à des points anguleux (1).

Il existe donc des rythmes mesurés par les largeurs à la base des portions de courbes successives, et ces rythmes peuvent être réguliers ou non. Dans le cas où ils ne sont pas réguliers, nous avons mis en évidence des transformations, que l'on trouvera dans l'essai de généralisation de la méthode statistique qui va suivre, permettant de passer de l'une à l'autre quelconque de ces courbes, chez le même sujet.

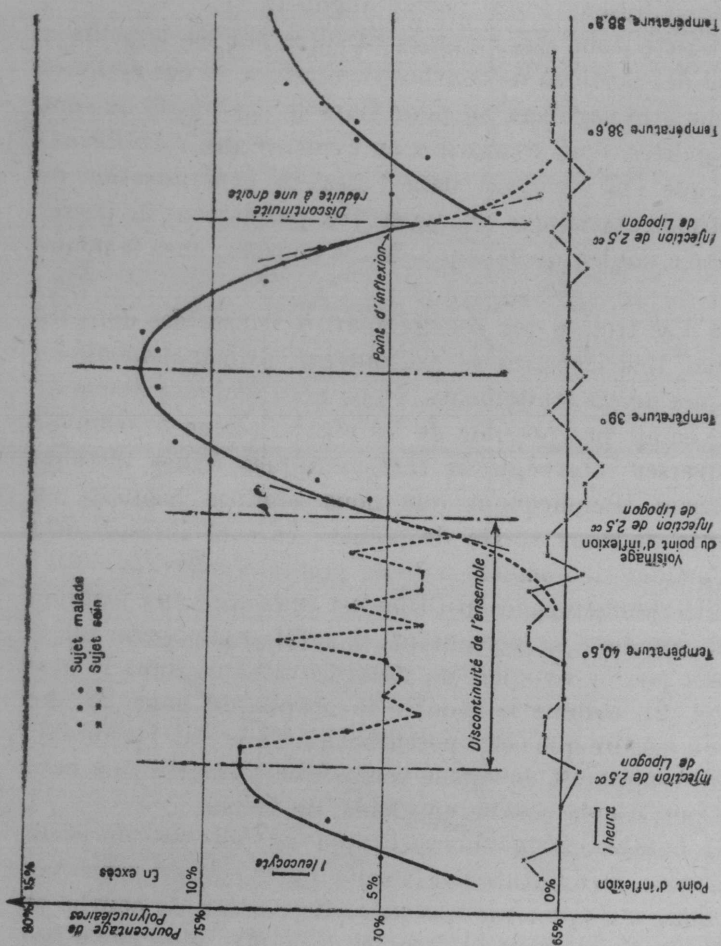
Or il se trouve que les irrégularités constatées dans les rythmes leucocytaires se rencontrent principalement au cours des divers traitements. Nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible de les régulariser en pratiquant les diverses interventions thérapeutiques à des instants privilégiés. Remarquons que nous sommes jusqu'ici en présence de deux sortes de points ; ce sont les sommets des portions de courbes et leurs points d'inflexion.

Si la thérapeutique instituée est pratiquée aux instants où les sommets se présentent, il suffit d'une seule intervention pour provoquer un désordre notable dans le graphique (2), comme le montre le graphique page 22. Au fur et à mesure que cette perturbation s'amortit davantage, l'ordre réapparaît en même temps que s'amorce une nouvelle portion de courbe en cloche de Gauss.

Si l'intervention thérapeutique se fait en un point d'inflexion, on constate par la suite que l'ordre est conservé ; les points s'étagent sur une nouvelle portion de courbe en cloche de Gauss dont le sommet peut être plus élevé que

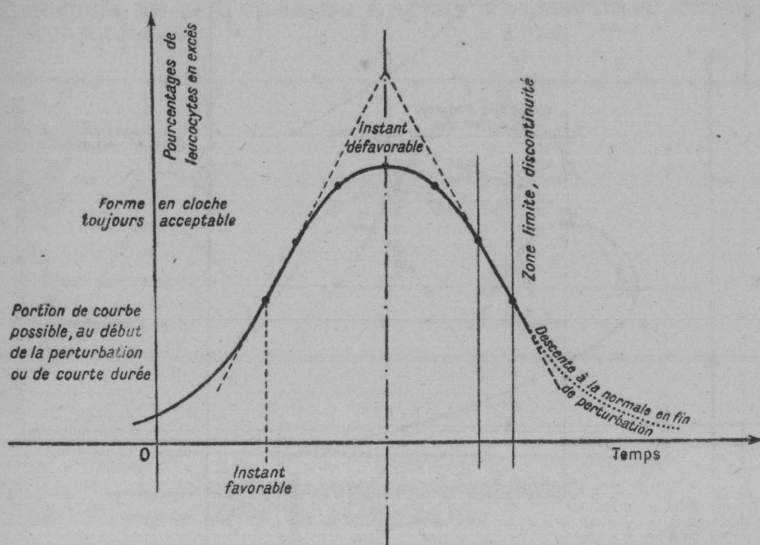
(1) Ces résultats se retrouvent intégralement dans la mononucléose. Dans l'éosinophilie, on obtient des sommes algébriques de portions de courbes en cloche de Gauss.

(2) Parallèlement, on observe parfois une recrudescence des signes cliniques, en même temps que le sujet accuse un accroissement de fatigue.



Graphique relatif à la thérapeutique des instants favorables

celui de la précédente mais dont la longueur a la base est plus grande, le rythme s'allonge (1), et les transformations dont nous venons de parler sont valables. Il en résulte que la condition nécessaire de réussite d'une thérapeutique est son intervention aux instants où se présentent les points d'inflexion ; c'est la *Méthode des Instants favo-*



Résumé des résultats obtenus dans l'étude quantitative des étalements sanguins

rables. Le choix convenable de l'agent thérapeutique, joint à cette méthode, constitue la condition nécessaire et suffisante qu'il nous soit donné de réaliser dans la lutte entreprise contre les maladies, et dans l'état actuel de nos méthodes d'investigation en biologie.

Il nous a paru intéressant de reproduire ici deux interprétations complémentaires de la méthode des instants favorables ; l'une est purement biologique, l'autre purement cinématique. Voici ces interprétations, telles qu'elles ont été rédigées par leurs auteurs.

(1) On observe souvent une amélioration considérable de l'état du sujet.

*Interprétation biologique* (M. Guigan, Interne à l'Hôpital Pasteur)

L'interprétation que l'on peut donner des thérapeutiques pratiquées aux instants favorables est pour le moment du domaine de l'hypothèse. Elle conduira à toute une série d'expériences, qui, faute de temps, n'ont pas encore été conduites jusqu'au bout.

La présence chez les organismes végétaux de corps appelés facteurs de croissance F amène à penser qu'il en est probable-

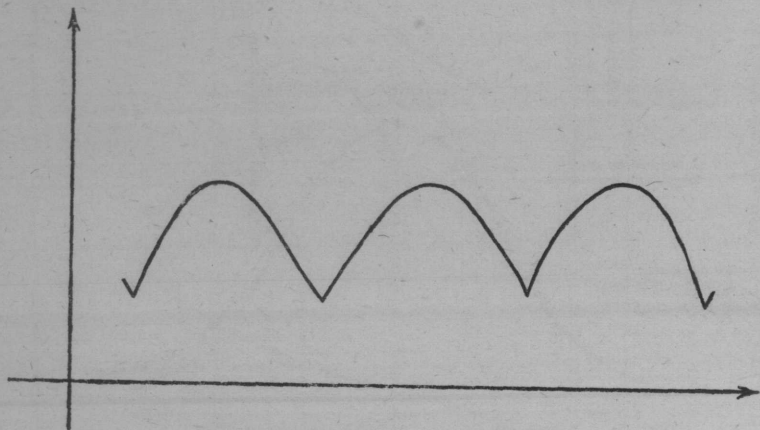


Schéma d'une courbe de polynucléose

ment de même dans le règne animal et spécialement dans le cas qui nous intéresse.

Un microbe déverse dans le milieu dans lequel il vit un certain nombre de substances et en même temps nous constatons, de façon tout à fait générale, l'apparition d'une polynucléose. On peut faire un rapprochement entre ces deux phénomènes et prévoir que l'un ou plusieurs de ces corps produits par les microbes sont les causes déclenchantes de cette polynucléose.

Les vaccins, qui sont constitués par ces microbes ou par leurs toxines, provoqueraient donc, eux aussi, la polynucléose.

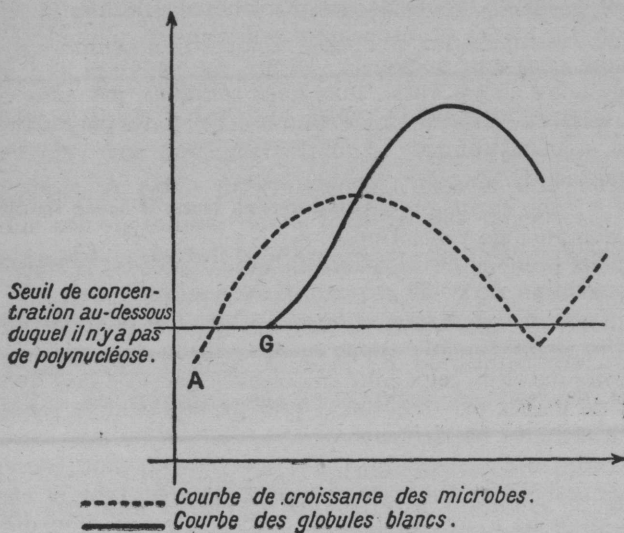
Prenons le cas d'une contamination d'un individu par des microbes.

*1<sup>er</sup> cas.* — Si l'ensemencement est minime et les microbes peu virulents les globules blancs sont prêts à la lutte et, avant qu'il y ait eu prolifération microbienne, ils sont détruits sans qu'il y ait eu polynucléose.

*2<sup>e</sup> cas.* — Les microbes sont en grand nombre ou bien sont

spécialement virulents et nous avons une production suffisante de corps déclenchant la polynucléose. Si l'organisme répond avec vigueur nous avons une polynucléose importante par rapport à l'infection et les microbes sont détruits : le malade est guéri.

3<sup>e</sup> cas. — Mais il existe une situation intermédiaire : les microbes sont plus virulents que la défense ou plus exactement l'organisme ne répond pas avec assez de vigueur. La maladie prend



Développement comparé des microbes et globules blancs

alors un aspect de chronicité et les formules sanguines, dans un tel cas, nous donnent des variations dans le nombre des polynucléaires et de leur proportion dans la formule leucocytaire.

Essayons d'interpréter ce phénomène. Il est d'abord vraisemblable, après ce qui a été dit plus haut, que les polynucléaires n'augmentent leur nombre que pour une certaine concentration de ces corps déversés par les microbes, or cette concentration suit évidemment leur production et celle-ci est en rapport direct avec le nombre des microbes, donc la courbe de croissance des microbes et celle de la concentration des produits considérés peuvent être considérées comme identiques.

Nous envisagerons la courbe de croissance microbienne dans la suite de cet exposé.

Prenons le point A de la courbe situé au-dessous du seuil : concentration minima pour une polynucléose.

Le nombre des microbes augmente et le corps F croît lui aussi, on passe le seuil. A ce moment la polynucléose va commencer, mais il faut un certain temps pour qu'il y ait réponse des polynucléaires, l'augmentation de ceux-ci commence en G. La courbe croît plus vite que celle des microbes. Il s'agit d'ailleurs non d'une multiplication de cellules mais de la finition et de la mise en liberté dans le sang des polynucléaires.

A ce moment, la courbe des microbes s'infléchit, le nombre des globules blancs étant proportionnellement plus élevé mais insuffisant pour leur donner la victoire. La sécrétion de F baisse et les globules blancs aussi. Puis nous tombons, par suite de ces retards entre la croissance microbienne et celles des polynucléaires, sur un point ayant une ordonnée analogue à A, et le cycle recommence (1).

Il y a donc eu un processus normal, mais il a été insuffisant pour triompher de l'infection.

Si nous prenons un médicament dont l'effet est d'augmenter la polynucléose, nous allons examiner ce qui se passe.

Prenons un vaccin par exemple. Si nous le donnons au voisinage du point G nous allons avoir addition de corps produits par le microbe et de ceux contenus dans le vaccin. Cette quantité permet de passer par une valeur plus grande pour le maximum et d'abaisser très bas la courbe de population des microbes.

Lors de la première injection nous avons fait passer un certain nombre de leucocytes supplémentaires dans la circulation, mais nous avons également activé la production des cellules mères.

A la deuxième injection nous avons donc davantage de cellules à passer dans la circulation générale (2).

### *Interprétation cinématique (Dr A. Bocage)*

La période d'incubation a pour origine un point O de l'axe des abscisses, qui nous est inconnu, et pour extrémité, le point de cet axe défini par le sommet de la courbe en cloche. Sur cette courbe, la vitesse du point figuratif est maxima au point d'inflexion de gauche, nulle au sommet et minima au point d'inflexion de droite. A ce moment, ou bien la formule revient à la normale en suivant la portion de cette courbe à concavité tour-

(1) Nous ajoutons que ce processus est en accord avec la loi du cycle périodique de Volterra.

(2) C'est un facteur important de la discontinuité au moment où agit la seconde injection, et ainsi de suite.



née vers le haut, ou bien brusquement, la vitesse, de minima devient maxima, et une nouvelle portion de courbe se trouve ainsi amorcée.

Il est évident que les instants favorables à la thérapeutique sont ceux où se présentent les points d'inflexion, c'est-à-dire ceux où la vitesse d'évolution des leucocytes en excès est maxima.

En nous reportant à l'interprétation de Guigan, nous pouvons énoncer la loi suivante : *la polynucléose* (qui nous est révélée par l'augmentation de la proportion des polynucléaires dans la formule leucocytaire) *correspond nécessairement à un abaissement de la population des bacilles pathogènes*. A cette polynucléose s'associe une variation, en plus ou en moins, de la totalité des leucocytes. Mais, inversement, une loi fondamentale de l'Hématologie dit que : *toute variation numérique des leucocytes s'accompagne de modifications plus ou moins profondes de la formule leucocytaire*. M. Dustin ajoute, en corollaire que « toute variation du nombre des leucocytes ne portera jamais, avec une égale intensité sur les différentes formes leucocytaires mais, toujours plus spécialement, en plus ou en moins, sur une catégorie de cellules blanches ». Mais, il y a plus, ces variations s'accompagnent d'une fragilité, plus ou moins grande suivant les cas, des leucocytes polynucléaires ; ce que nous avons montré dès le début de cet ouvrage.

En résumé, les variations du nombre de leucocytes (1), de la formule leucocytaire, de la fragilité leucocytaire, sont intimement liées entre elles dans les cas pathologiques. A notre avis, ces trois facteurs définissent le *terrain* sur lequel nous devons porter notre attention. Toute altération de ce terrain prédispose le sujet sain, qui en est atteint, aux diverses maladies ; son étude systématique et la découverte de ses formes caractéristiques pourraient bien aider puissamment les microbiologistes dans leurs études sur l'exis-

(1) Il est nécessaire, pour cela, d'améliorer grandement la précision des numérations leucocytaires ; nous étudions actuellement cette question.



tence ou la non-existence des infections endogènes. Dans tous les cas, suivant cette manière de voir, les leucocytes deviennent un critère certain pour les maladies infectieuses.

En obéissant au plan qui nous est tracé par l'étude précédente, nous allons essayer d'expliquer son contenu par l'intermédiaire du langage mathématique.

---

## DEUXIÈME PARTIE

# ESSAI DE GÉNÉRALISATION DE LA MÉTHODE STATISTIQUE

### § 1. Formulation mathématique de la méthode statistique en biologie

Nous allons essayer tout d'abord d'expliquer la courbe en cloche de Gauss par un raisonnement aussi simple que possible, en nous reportant au graphique (p. 20).

En hématimétrie, le temps est une grandeur discontinue, relative et aléatoire. La notion de temps discontinu peut paraître évidente aux mathématiciens, mais au premier abord, elle est tout à fait incompréhensible aux profanes qui trouvent délirante une telle conception.

L'accord se fait aisément par l'étude des variations de la polynucléose en fonction du temps. Il est évident que si grande que puisse être la régularité de ces variations entre deux discontinuités, le graphique qui les représente n'est pas une ligne continue réelle comme notre imagination tend à le concevoir, mais une suite de points séparés, car le nombre de polynucléaires ne change pas de façon lentement progressive par quantités que l'on peut imaginer aussi petites que l'on veut, mais varie brusquement par paliers tels que MN ou RU dont le minimum d'écart est un globule blanc ; la hauteur des ordonnées de la soi-disante courbe est donc une grandeur discontinue. Il en est par suite de même des abscisses représentant les temps qui

datent l'apparition ou la disparition d'un certain nombre de polynucléaires. Il est évident que ces instants sont les seuls qui comptent pour l'établissement du polygone de fréquence.

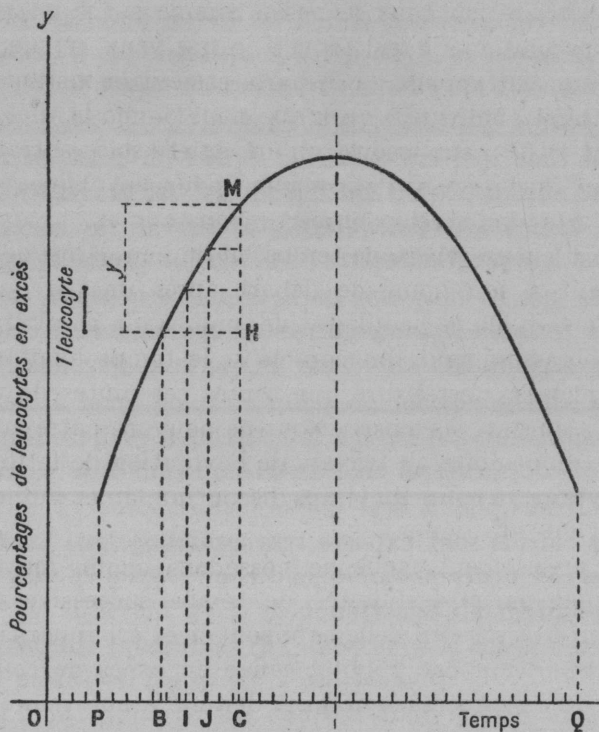
La discontinuité du temps nous conduit immédiatement à sa relativité car tout se passe comme si les intervalles de temps unitaires dans lesquels, à nos yeux, aucun polynucléaire n'est apparu ou disparu, étaient inexistants. Cet exemple est analogue à ceux que nous donne la théorie de la relativité : supposons qu'un sujet soit entraîné à travers l'espace et sans dommage pour lui à une vitesse supérieure à celle de la lumière. Nous admettons qu'il ne dispose d'aucun repère de temps, ni de lieu. Brusquement, il revient à son point de départ après un parcours de 24 heures. Si, en ce lieu, l'état des choses n'a point changé, tout se passera pour lui comme si le temps avait reculé de 24 heures, c'est-à-dire que toutes ces unités de temps écoulé n'auront pas existé. Nous ne pouvons entrevoir une certaine continuité au travers de l'évolution de la formule leucocytaire au cours du temps discontinu, qu'en admettant la relativité du temps.

Et précisément, nous ne possédons aucun moyen de distinguer parmi les unités de temps successives, ni *a priori* ni *a posteriori*, celles qui sont liées à l'apparition ou à la disparition des polynucléaires en excès de celles où aucun de ces processus ne s'est déroulé à nos yeux.

Si nous pratiquons en effet des prélèvements sanguins à des intervalles de temps aussi petits que l'on veut, la fréquence des apparitions successives des cellules en excès nous est parfaitement connue. Cependant, la répétition massive de ces opérations ne manquerait pas d'introduire une perturbation locale qui provoquerait dans l'organisme, ou tout au moins au lieu du prélèvement, des variations totalement inconnues de la formule leucocytaire. De plus, il ne nous est jamais donné de nous trouver en mesure de procéder ainsi, pour chaque malade, à des intervalles de

temps de l'ordre de la seconde et pendant plusieurs heures. Force nous est donc de pratiquer des prélèvements à des intervalles de temps tels que BC s'échelonnant de un quart d'heure à une demi-heure.

Dans ces conditions, le pourcentage  $HM = y$  de poly-



nucléaires en excès, repérés en C, se serait présenté, tout ou par fractions dans BC, par exemple, en des instants définis par les points I et J (voir figure ci-dessus).

Le même raisonnement est valable si dans l'intervalle BC,  $y$  leucocytes en excès, au lieu d'être apparus, étaient disparus.

Subdivisons l'intervalle de temps PQ compris entre les abscisses OP et OQ des points d'inflexion, en  $2n$  (1)

(1) Nous plaçons le coefficient 2 pour la commodité de l'écriture des calculs.

intervalles de temps unitaires d'étendues égales choisies d'ailleurs aussi petites que l'on veut, les points B et C appartenant à ce partage, et supposons que BC mesure exactement  $2i$  de ces intervalles.

Le temps lié aux processus leucogénétiques ou de disparition des leucocytes en excès, étant discontinu, nous pouvons supposer que  $i + h$  de ces  $2i$  unités sont attachées au nombre  $y$ , sans qu'elles soient nécessairement consécutives.

Le temps étant une variable aléatoire, il exige une probabilité  $P$  (2) pour que les  $i + h$  unités de temps correspondent à l'un ou l'autre des processus leucocytaires et  $i - h$  à des arrêts de ces processus.

Il est logique d'admettre, d'ailleurs en première approximation, que le pourcentage  $Y$  de polynucléaires en excès dans la formule leucocytaire est proportionnel à  $P$ , quand on y remplace  $BC = 2i$  par  $PQ = 2n$ , fixé dès l'amorcement de la courbe.

Ce problème est tout à fait analogue au jeu de pile ou face, au cours duquel on constate que sur  $2m$  parties, on a  $m + h$  fois pile et  $m - h$  fois face.

Les calculs sont exposés très en détail dans l'*Introduction au calcul des probabilités* d'Émile Borel (p. 45 et 49). Ils conduisent à l'équation

$$P = \frac{1}{\sqrt{\pi m}} e^{-\frac{h^2}{m}} (1 + \eta_m)$$

$\eta_m$  étant un terme complémentaire.

Ou en posant :

$$h = \lambda \sqrt{m}$$

$$P = \frac{1}{\sqrt{\pi}} e^{-\frac{\lambda^2}{m}} \cdot \Delta\lambda$$

où  $\lambda$  est l'écart relatif.

(2) Nous rappelons la définition de la probabilité donnée en renvoi, p. 63, et de la probabilité composée, p. 67.

Cette équation légitime la présence dans les graphiques expérimentaux, de la courbe en cloche de Gauss. Une théorie complète sera publiée ultérieurement sous le nom de « Mécanique biologique ». Dans cette théorie, le coefficient de  $\lambda^2$  est différent de 1, il est fonction de la moyenne du partage de PQ par les  $i + h$  unités de temps.

Ainsi, il est théoriquement prouvé, et le calcul vient à l'appui de l'étude statistique, que la répartition des cellules en excès ou détruites dans l'intervalle PQ ainsi que celle des intervalles de temps unitaires qui leur sont attachés, se font suivant les lois du hasard. Ici, la courbe en cloche de Gauss est la loi de distribution des écarts fortuits et indépendants autour de l'abscisse du sommet (1).

En résumé, pour un sujet donné, il existe, sous l'influence de la cause ou des causes leucogénétiques, une suite de portions de courbes en cloche de Gauss, généralement limitées à leurs points d'inflexion. Cette suite de portions de courbes, dans le cas où il y a plusieurs causes leucogénétiques, se subdivise en ensembles comportant chacun un nombre de portions de courbe égal à celui des différents éléments leucogénétiques.

En nous plaçant dans le cas général où le coefficient de  $\lambda^2$  est différent de 1, et dans le cas des thérapeutiques aux instants favorables (2), effectuons le *calcul des instants où se présentent les points d'inflexion* :

Si l'on rapporte les courbes d'un même ensemble à leur axe de symétrie commun, leurs équations s'écrivent généralement :

$$y = he^{-\alpha t^2} + \gamma$$

avec  $\alpha$  positif.

Considérons deux courbes consécutives dans le temps

(1) Cette abscisse marque la fin de la période d'incubation dans l'interprétation cinématique de A. Bocage.

(2) Chaque ensemble est composé de 2 courbes au moins ; l'une relative à la cause leucogénétique, l'autre relative à l'agent thérapeutique agissant sur les centres producteurs de leucocytes.

et appartenant à un même ensemble de courbes en cloche. Leurs équations peuvent s'écrire :

$$y' = e^{-\alpha' t'^2 + \gamma'}$$

$$y = e^{-\alpha t^2 + \gamma}$$

en faisant rentrer la constante dans l'exponentielle.

En écrivant la probabilité de gain, en leucocytes en surnombre, de l'une sur l'autre, on obtient l'équation suivante (1) :

$$P = 4\alpha\alpha' \iint (e^{-\alpha' t'^2 + \gamma'} - e^{-\alpha t^2 + \gamma}) tt' e^{-\alpha t^2 - \alpha' t'^2 + \gamma + \gamma'} dt dt'$$

Sachant que

$$4\alpha\alpha' \int_0^{\frac{1}{\sqrt{2\alpha'}}} e^{-2t'^2 + 2t't} dt' \int_0^{\frac{1}{\sqrt{2\alpha}}} e^{-\alpha t^2 + \gamma} t dt = \frac{1}{2} (e^{-1} - 1) \left( e^{-\frac{1}{2}} - 1 \right) e^{\gamma + 2\gamma'}$$

nous avons une deuxième intégrale dont la valeur est

$$\frac{1}{2} \left( e^{-\frac{1}{2}} - 1 \right) (e^{-1} - 1) e^{\gamma' + 2\gamma}$$

En sorte que l'intégration complète donne :

$$P = \frac{1}{2} k' e^{\gamma + \gamma'} (e^{\gamma'} - e^{\gamma})$$

en posant

$$k' = \frac{1}{2} (e^{-1} - 1) \left( e^{-\frac{1}{2}} - 1 \right)$$

Je suppose, ce que l'expérience confirme, que ces courbes admettent comme enveloppe l'hyperbole d'équation :

$$yt = v^2$$

(1) Nous rappelons que si  $f(t)$  est la fonction représentative d'une probabilité, la probabilité d'intervalle est  $\int_{t_1}^{t_2} f(t) dt$ . Si  $f$  est une fonction de deux variables cette intégrale simple fait place à une intégrale double.

P prend alors la forme :

$$P = k \sqrt{\alpha\alpha'} (\sqrt{\alpha'} - \sqrt{\alpha})$$

où  $k$  est une constante numérique.

Si l'on se donne  $\alpha'$ , par exemple,  $P$  est une fonction de  $\alpha$ . Nous avons supposé que les courbes peuvent être extrêmement voisines l'une de l'autre ; écrivons que  $P$  est maxima, conformément au fait que si un phénomène biologique se produit, c'est que sa probabilité d'arrivée est maxima, dans le cas d'une thérapeutique de terrain instituée aux instants favorables.

$$P' = 0 \quad \text{d'où} \quad \alpha = \frac{\alpha'}{4}$$

Si l'une des courbes est d'ordre  $n$ , l'autre d'ordre  $n - 1$ , entre ces deux courbes nous avons la relation de récurrence :

$$\alpha_n = \frac{\alpha'}{4^{n-1}}$$

ou, puisque l'on se donne  $\alpha'$ ,

$$\alpha_n = \alpha' 4^{1-n}$$

Les intervalles d'existence des courbes, compris entre les points d'inflexion, sont donnés par la formule suivante :

$$(XVII) \quad \tau_n = \sqrt{\frac{2}{\alpha'}} \cdot 2^{n-1}$$

Cette relation de récurrence permet de passer d'une courbe à l'autre quelconque du même ensemble. On peut donner ici à la notion de récurrence ou plus généralement de transformation son sens le plus général, en définissant la notion de loi d'évolution en biologie. En effet, notre méthode statistique consiste à ajuster les graphiques représentatifs de l'évolution au cours du temps d'un facteur biologique donné, par une suite de portions de courbes en cloche appartenant au type de Gauss. Dans d'autres cas il est



possible que la courbe en cloche de Gauss doive faire place à un type de courbe plus général.

Étant donné un ensemble de courbes, il lui correspond un ensemble de fonctions du temps ( $f_1, f_2, \dots f_p \dots f_n \dots$ ). S'il est possible de dégager une loi de cet ensemble, la notion de loi exige que l'on puisse mettre en évidence une famille F de transformations telles qu'entre deux fonctions de cet ensemble on ait les relations

$$f_n = A_{np} f_p$$

où les indices  $n$  et  $p$  sont des entiers pris dans l'ensemble des indices des fonctions considérées.

Inversement, on peut écrire

$$f_p = A_{pn} f_n$$

La comparaison de ces deux égalités donne la transformation unitaire

$$A_{np} A_{pn} = A_{pn} A_{np} = 1$$

qui est le produit de deux transformations inverses. Par ailleurs, on passe de même de la fonction  $f_p$  à la fonction  $f_i$  par la transformation  $A_{pi}$  telle que

$$f_p = A_{pi} f_i$$

d'où, par comparaison, avec la première égalité

$$f_n = A_{np} A_{pi} f_i$$

Mais on sait aussi que

$$f_n = A_{ni} f_i$$

par suite

$$A_{np} A_{pi} = A_{ni}$$

Le produit de deux transformations de la famille F donne une troisième transformation appartenant à la même famille.

En général

$$A_{np} A_{pi} \neq A_{pi} A_{np}$$

Les propriétés de  $F$ , ainsi mises en évidence, sont celles d'un groupe de transformations (1).

Il résulte donc de notre méthode statistique que les lois d'évolution les plus générales sont les invariants des groupes de transformations les plus généraux.

Remarquons, cependant, que ces transformations s'évanouissent dans le cas où les discontinuités sont réduites à des points anguleux et l'évolution de la formule leucocytaire est cyclique. Ceci nous conduit à envisager le problème sous un autre aspect, mais uniquement du point de vue qualitatif.

Si nous tenons compte des processus internes des centres leucogénétiques, et de la série myéloïde, il ne s'agit plus de pourcentages de polynucléaires en excès, mais de la chaîne des éléments dont ils sont l'une des extrémités.

Polynucléaires et éléments microbiens en présence dans un organisme donné, constituent un système interractionnel dans lequel les premiers, par leur pouvoir phagocytaire, sont des éléments prédateurs des seconds. En admettant que l'auto-concurrence n'existe ni pour les prédateurs, ni pour les proies, nous sommes dans le cas cyclique de V. Volterra exposé d'ailleurs dans la *Biologie mathématique* de Kostitzin. Les conséquences des calculs sont les suivantes :

Le point du plan, ayant pour coordonnées le nombre total d'éléments prédateurs et le nombre total de proies à l'instant  $t$ , décrit des courbes fermées sans intersections entre elles. Les évolutions des deux espèces sont périodiques. C'est la *loi du cycle périodique*.

Ces courbes admettent un centre commun dont les coordonnées sont égales aux moyennes des nombres d'individus des deux espèces pendant la période. C'est la *loi de la conservation des moyennes*.

(1) Un calcul analogue a déjà été imaginé par Jean Mariani en physique théorique pour déterminer « la signification physique des groupes de transformations ».

La mortalité complémentaire des proies a pour effet d'abaisser la moyenne des prédateurs ; de même, la mortalité complémentaire des prédateurs a pour effet l'augmentation de la moyenne des proies. C'est la loi de la perturbation des moyennes.

Comme je l'ai déjà annoncé, ces lois ne doivent être envisagées que du point de vue qualitatif ; il est impossible, en effet, d'en faire la vérification expérimentale rigoureuse du fait de l'impossibilité où nous nous trouvons de numérer les bacilles pathogènes présents dans l'organisme. D'ailleurs Kostitzin fait remarquer que « l'on n'a pour ainsi dire jamais observé des fluctuations périodiques correspondant exactement au type du système d'équations posé. Dans la plupart des cas périodiques, on observe la périodicité de relaxation dont le mécanisme est très différent de celui de ces équations, et les lois de Volterra ne sont pas applicables à la périodicité de relaxation ».

Cependant, le Pr Baufle et nous-même avons observé dans un cas de tuberculose des courbes successives de polynucléose présentant les caractères suivants : les discontinuités étaient réduites à des points ; les ordonnées des sommets des portions de courbes en cloche de Gauss étaient égales ; leurs largeurs aux bases également. Ainsi, le pourcentage de polynucléaires en surnombre reprenait périodiquement la même valeur ; il en était très probablement de même de la population microbienne. Signalons que ce rythme régulier a duré trois mois pendant lesquels les examens classiques semblaient révéler une stabilisation totale. Au terme de ce laps de temps, de nouvelles lésions sont apparues, entraînant le malade, en 15 jours, à l'issue fatale. Nous signalons que la température, tout en oscillant entre 37,5 et 39,6 a suivi un rythme parfaitement régulier.

## § 2. Essai d'extension à l'étude des températures (1)

Il nous a paru intéressant d'ouvrir des horizons sur le développement des applications de la méthode statistique en montrant qu'elle s'applique bien à des cas précis autres que celui de l'hématologie.

On peut prévoir que les températures d'un sujet atteint de l'une des affections des divers types précédemment définis, doivent suivre des rythmes analogues à ceux de la formule leucocytaire. Les actions exercées par les causes leucogénétiques sur les centres correspondants et les réactions de ces derniers ont nécessairement des effets exothermiques. Ces effets sont plus ou moins accentués suivant l'intensité de la maladie et la nature du sujet qui en est le siège. Il en résulte des déplacements d'équilibre du régulateur thermique ; déplacements d'équilibre qui sont nécessairement en rapport avec ceux de la formule leucocytaire.

Dès le début de nos travaux, nous avons procédé à des repérages fréquents des températures à des instants exactement relevés et dans des conditions de constance aussi rigoureuses que possible.

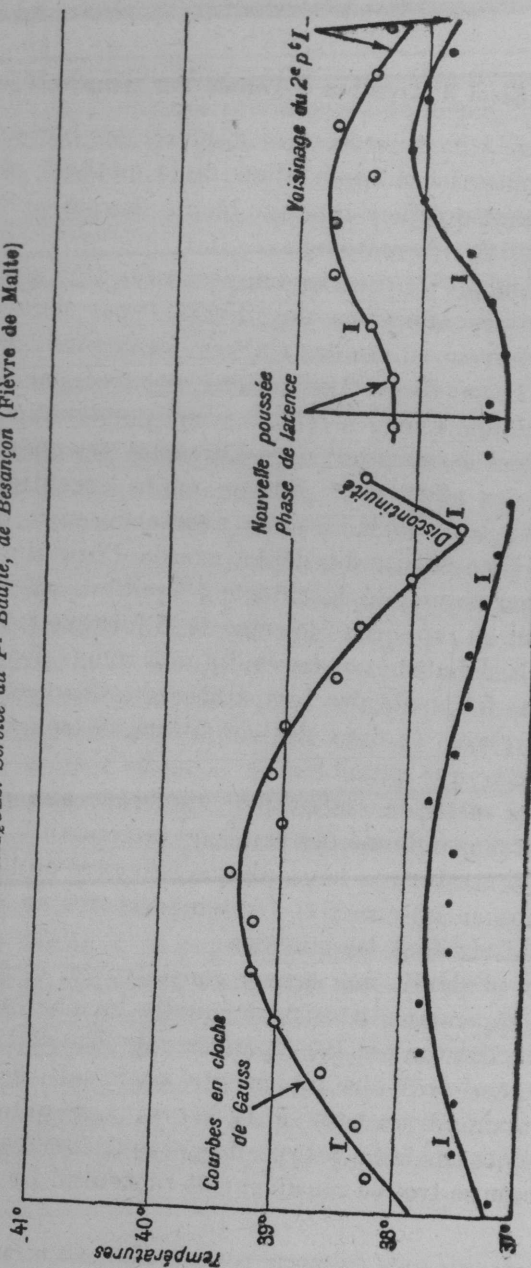
Notre méthode statistique, appliquée aux graphiques ainsi obtenus a donné des résultats intéressants, comme on peut le constater par le graphique ci-contre où l'on a porté les temps en abscisses et les températures en ordonnées. Ces résultats sont les suivants.

Tout d'abord, une erreur considérable, classiquement admise cependant, consiste à joindre les points repérés le matin à ceux qui ont été repérés le soir. En effet, le rythme necthéméral ordinaire est, comme on le sait, de 24 heures avec maximum au bout de 12 heures. Lorsqu'une maladie se présente, maladie à type de polynucléose par exemple, ce rythme se trouve sensiblement raccourci. Le maximum,

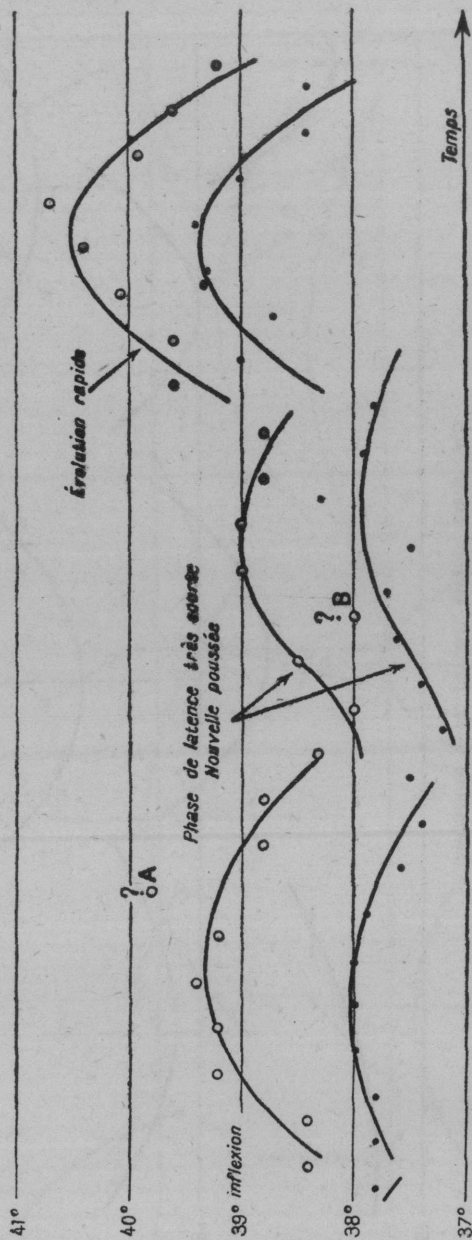
(1) Dans cette étude statistique, la température joue le rôle d'un facteur de probabilité ; nous pouvons donc effectuer des interpolations.

# ÉVOLUTION DES TEMPÉRATURES AU COURS DU TEMPS DANS LES CAS PATHOLOGIQUES

HOPITAL SAINT-JACQUES. Service du Pr Baufle, de Besançon (Fièvre de Malte)



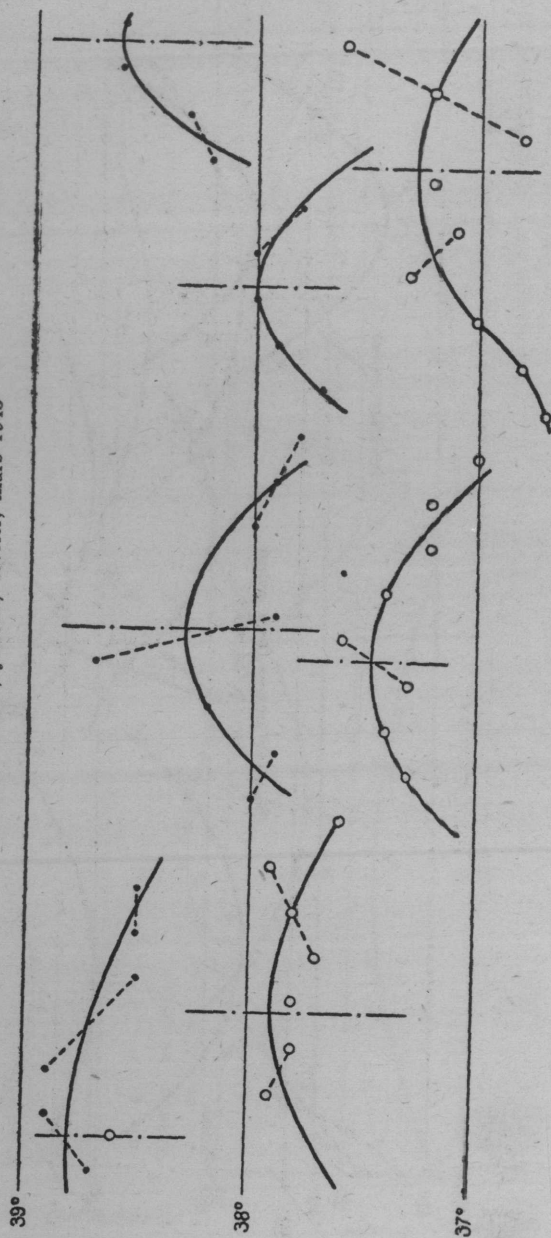
On désigne par I les points d'inflexion.  
 o points relevés le soir.  
 • — le matin.



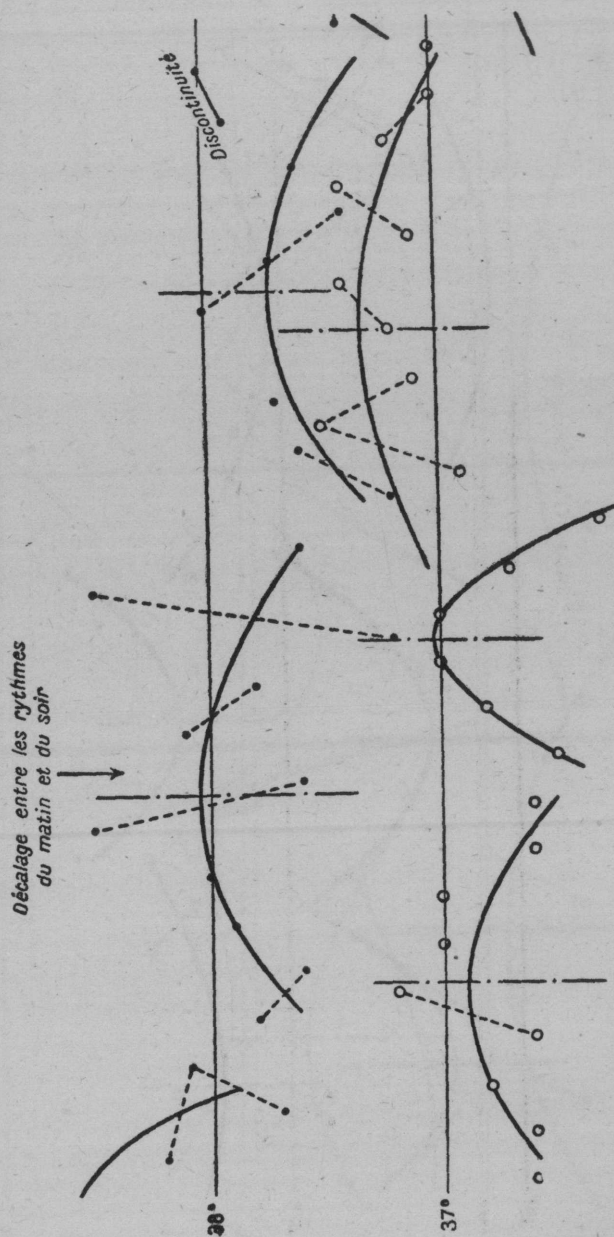
# AUTRE EXEMPLE D'ÉVOLUTION DES TEMPÉRATURES

HOPITAL PASTEUR. Salle n° 12. M. Ch..., bronchite

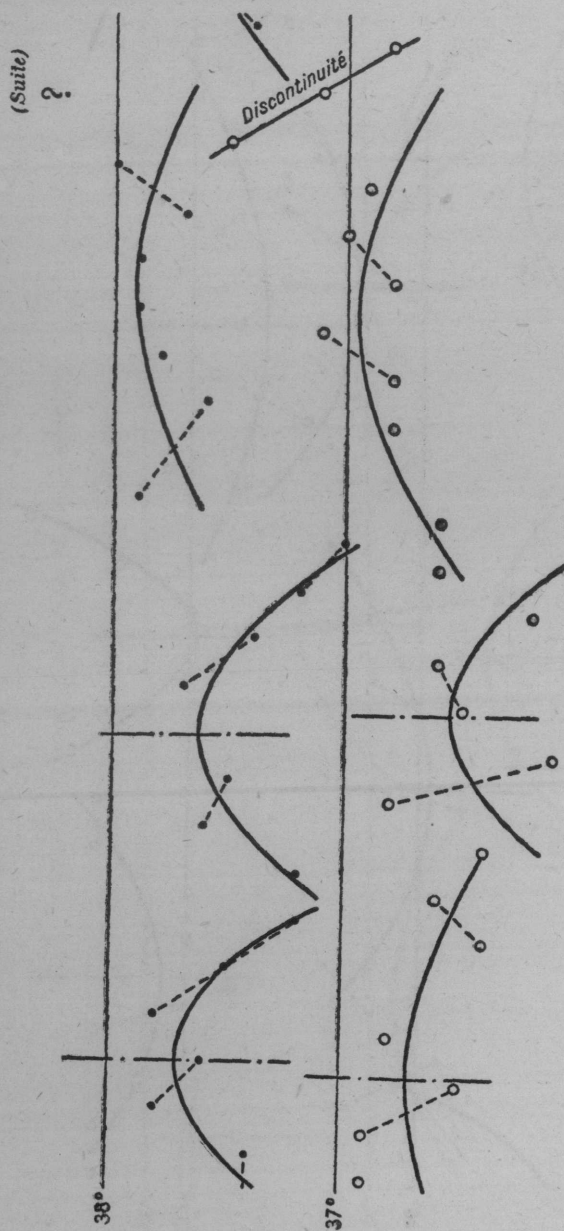
Décembre 1944, janvier, février, mars 1945



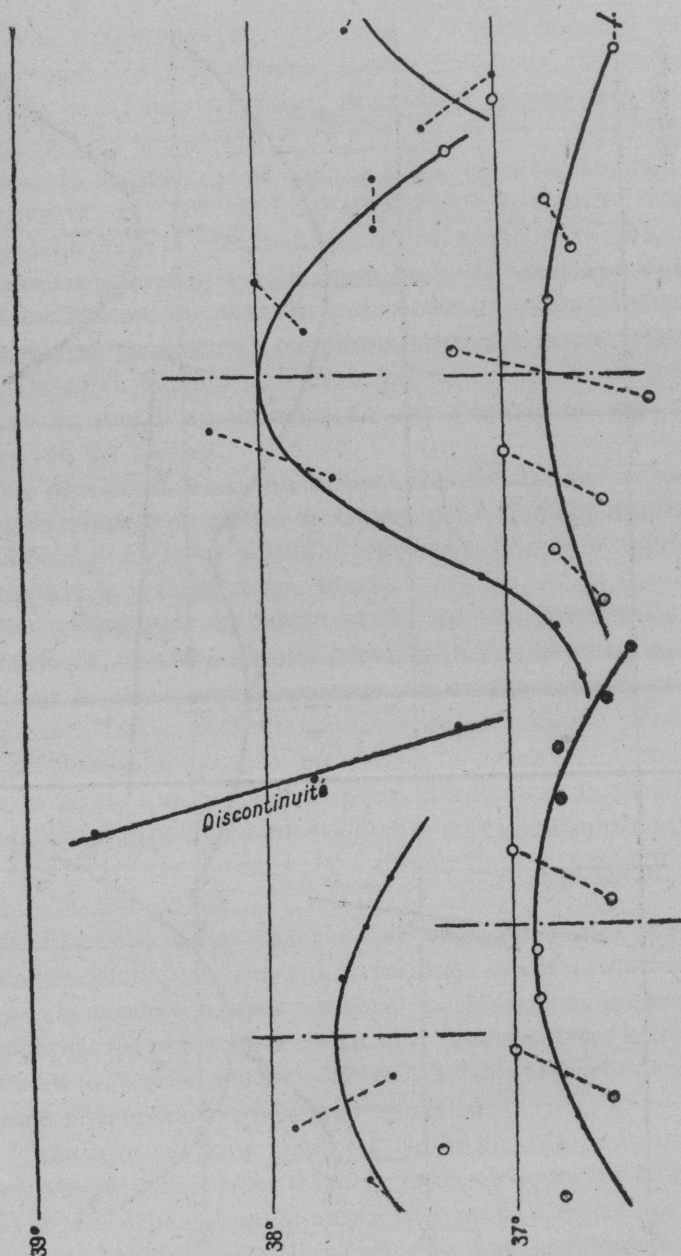
(Suite)

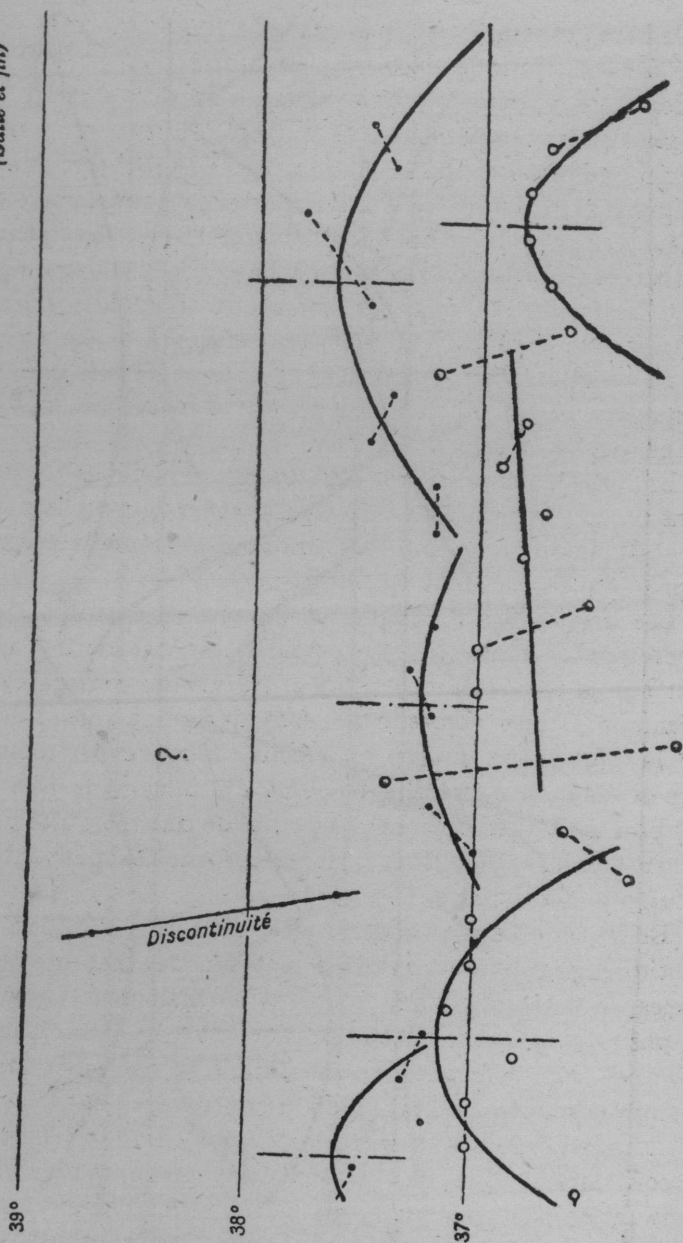






(Suite)



*(Suite et fin)*

facilement repérable et prévisible à l'état normal, est indéterminé. Pour le déceler, c'est-à-dire pour mettre en évidence ce nouveau rythme, il faudrait relever très fréquemment les températures ce qui est souvent impossible à moins de disposer, pour chaque sujet, d'un thermomètre enregistreur. En fait, ce qu'il importe de connaître, c'est le décalage entre le rythme necthéméral actuel et le rythme necthéméral normal, pris comme base. Ce décalage s'obtient facilement en joignant entre eux les points relevés à heure fixe le matin et les points relevés à heure fixe le soir. De cette façon, entre deux points successifs du graphique du matin ou de celui du soir s'écoule un laps de temps de 24 heures.

En procédant ainsi, on obtient des ensembles de portions de courbes en cloche de Gauss, généralement limitées au voisinage de leurs points d'inflexion, comme le montre le graphique précédent (p. 40-41).

Les graphiques du matin et du soir se correspondent exactement, à moins qu'une perturbation extérieure, agissant sur le régulateur thermique, ne vienne rompre cette harmonie. Toute nouvelle poussée de la maladie débute sur la portion de courbe en cloche, à concavité tournée vers le haut, qui précède le point d'inflexion de gauche. Les points d'inflexion sont des points de discontinuité pour les ensembles de courbes ; les discontinuités peuvent se réduire à des points.

Enfin, nous avons observé que dans le cas des thérapeutiques pratiquées suivant la méthode des instants favorables, la correspondance, existant normalement entre les graphiques du matin et ceux du soir, est conservée. L'inobservance de cette méthode détruit cette correspondance, comme le montre le graphique ci-contre.

L'analogie existant entre les évolutions de la formule leucocytaire et celles des températures, au cours du temps, nous invite à penser qu'il existe très probablement un ou des régulateurs leucocytaires et que nos graphiques ne

font que traduire les déplacements d'équilibre de ces régulateurs. Déjà, nous relevons, à ce sujet, les travaux de l'École Japonaise (représentée par Takahashi, M. Anan et Ch. Muto) qui, en 1934, a admis l'existence de mécanismes régulateurs nerveux centraux de l'hématopoïèse. Le système nerveux agirait par l'intermédiaire du foie, qui mettrait en liberté des substances (la *neutrophiline*) excitant l'activité de la moelle osseuse. Comme le remarque M. Dustin, « il est trop tôt pour considérer ces données comme acquises ; elles ont, néanmoins, l'intérêt d'attirer l'attention sur la possibilité d'une régulation centrale des phénomènes hématopoïétiques ».

Tous ces travaux, joints aux nôtres, nous invitent à reconsidérer la thérapeutique. En effet, nous disposons de deux genres d'actions, dans la lutte entreprise contre les maladies : les thérapeutiques spécifiques et de terrain. Les premières ne semblent pas avoir donné les résultats qui étaient attendus d'elles. La spécificité des vaccins, notamment, s'est révélée souvent inexistante ; ne serait-ce qu'à citer les vaccins antigonococciques qui n'agissent que par le seul choc protéique, et d'autres encore. Les substances chimiques reconnues tout d'abord comme étant spécifiques se sont révélées non spécifiques par l'étude de leurs modes d'action ou par leurs actions positives dans bon nombre de cas radicalement opposés aux types de maladies pour lesquelles elles avaient été spécialement imaginées. Par contre, la seconde de ces deux thérapeutiques semble être mise particulièrement en relief par l'évolution de la médecine moderne, d'une part et par notre méthode statistique, d'autre part. En effet, l'attention est attirée actuellement par les travaux effectuées sur les agents leucopoïétiques et leucolytiques. L'*Union thérapeutique* de 1941 nous semble faire le point des recherches dans ce domaine. Comme nous le fait remarquer M. Dustin, « il est tout à fait exceptionnel que l'action des substances leucopoïétiques se fasse sentir avec une égale intensité sur la granulopoïèse, la lympho-

poïèse, la monocytose... L'étude de toute substance leucopoïétique devra rechercher et préciser sur quelle lignée blanche la substance agit particulièrement... Il ne faut pas se borner à constater l'élévation ou l'abaissement du chiffre leucocytaire, mais préciser, pour chaque cas, dans quelles proportions réagissent les trois groupes : les granuleux (baso, éosino et neutro), les agranuleux, les monocytes... ». C'est précisément la formule leucocytaire seule qui peut nous renseigner convenablement, à la lumière de notre méthode statistique. La méthode des instants favorables est particulièrement indiquée dans ce genre de recherches parce qu'elle réalise des conditions de temps rigides qui éliminent automatiquement les erreurs d'observation dues à l'indétermination quasi totale des instants des interventions thérapeutiques pratiquées classiquement, sur tel ou tel type de cellules blanches. Les mêmes conclusions s'imposent évidemment dans la chimiothérapie leucolytique.

Enfin, on pourra se rendre compte, par les observations reproduites en annexe, de l'efficacité d'une telle thérapeutique pratiquée aux instants favorables. A ces instants, en effet, l'agent thérapeutique utilisé a son efficacité au moins doublée et les résultats obtenus sont rapides et constants.

L'extension que nous venons de faire de la méthode statistique est liée, comme nous venons de le montrer, à l'évolution de la formule leucocytaire au cours du temps. Nous avons ensuite explicité ses répercussions dans le domaine de la thérapeutique. Examinons maintenant le cas d'un facteur biologique très différent, tel que la croissance par exemple.

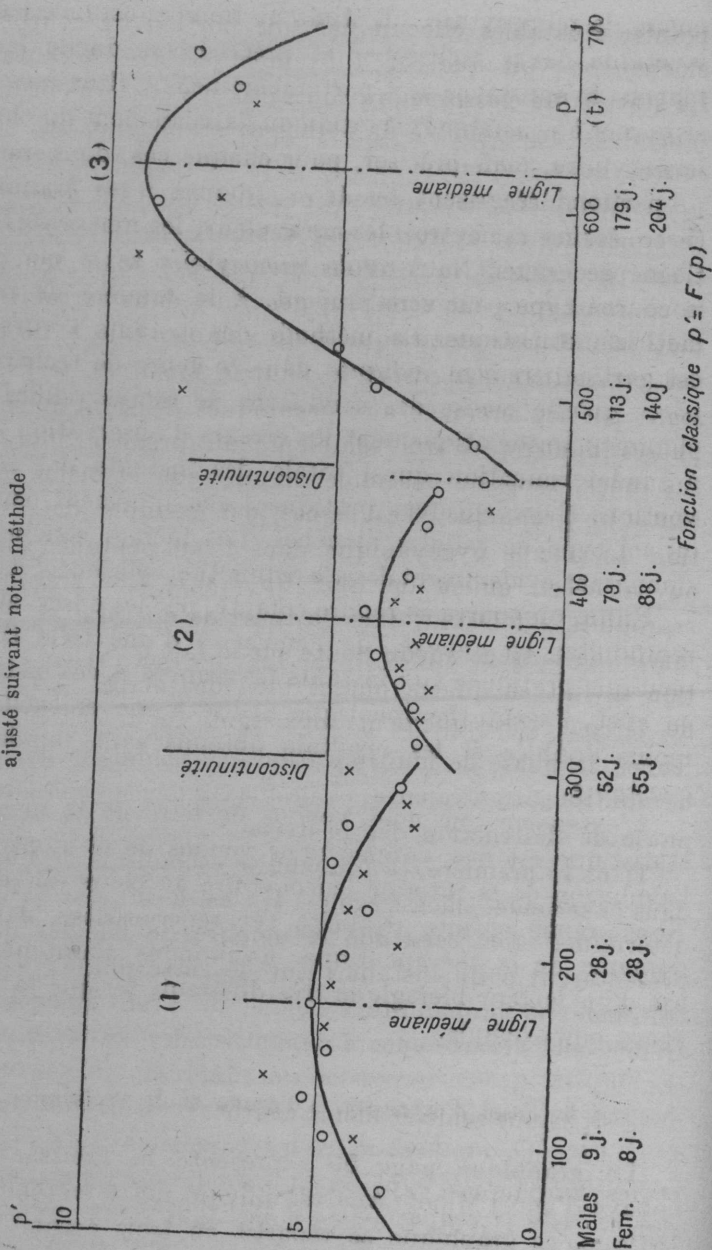
### § 3. Essai d'extension à l'étude de la croissance

Le graphique page 50 représente la croissance du cobaye d'après Minot. Analysé suivant notre méthode statistique, ce graphique se répartit en trois ensembles de

# GRAPHIQUE DE LA CROISSANCE DU COBAYE

(d'après Minot)

ajusté suivant notre méthode



points, ajustablès chacun par une portion de courbe en cloche ; on voit que cet ajustement est très acceptable. La statistique classique, au contraire, n'y discerne ordinairement qu'un ensemble de points ajustable par une seule courbe dont l'équation est du type classique  $p' = F(p)$ .

Évidemment, ceci ne veut pas dire que tout graphique de croissance est ajustable par des portions de courbes en cloche de Gauss. Nous avons montré précédemment que la courbe type peut être plus générale, dans certains cas, mais la méthode statistique reste valable. Elle a de plus, des *possibilités d'extension à d'autres domaines de la biologie*, particulièrement aux graphiques décelant plusieurs phases biologiques qui semblent, au premier abord, se fusionner, dans leur ensemble, en une seule et même représentation graphique. C'est le cas, par exemple, de l'évolution du bacille pyocyanique dans l'eau peptonée simple ou salée, en milieu de Liot  $Ph = 0,7$ . Les graphiques reproduits par David, dans sa thèse de doctorat en Pharmacie, ne laissent aucun doute sur le fait que cette évolution se fait en quatre phases bien distinctes : La phase de latence, pratiquement inexistante pour les cultures jeunes, la phase de multiplication logarithmique, la phase de multiplication ralentie et de maximum stationnaire, la phase de destruction des bactéries.

Dans la première, la probabilité est voisine de l'unité ; dans la seconde, elle est égale à 1, c'est-à-dire que l'on peut déterminer avec certitude le nombre de bacilles qui se présenteront à un instant futur de cette phase ; dans la troisième, la probabilité s'éloigne de 1 et dans la quatrième, elle s'écarte encore davantage de l'unité. Dans ces conditions, il est impossible de représenter ces quatre phases par une seule et même courbe. C'est ce qui explique la discordance existant entre les calculs effectués jusqu'ici et les graphiques expérimentaux, discordance d'ailleurs signalée par David. Il existe donc, dans ce cas, et suivant notre manière de voir, quatre courbes différentes séparées



les unes des autres par des points anguleux. A la rigueur, on pourrait admettre que les deux dernières phases se confondent en une même représentation graphique, ce qui réduirait leur nombre total à trois.

Un exemple caractéristique de l'existence de ces phases, dans une telle évolution, nous est donné par l'interprétation mathématique de la bipartition cellulaire. En effet, dans un intervalle de temps très court  $\Delta t$ , un certain nombre de bacilles sont apparus, un certain nombre d'entre eux sont morts ; il est logique d'admettre que ces nombres sont proportionnels à cet intervalle de temps et à la quantité  $b$  de bacilles présents, respectivement. Or quand une quantité est proportionnelle à deux autres, elle est proportionnelle à leur produit ; ce qui nous donne les expressions  $Nb\Delta t$  représentant le nombre de naissances et  $Mb\Delta t$  représentant le nombre de morts ; en sorte que dans l'intervalle  $\Delta t$ , le nombre de bacilles vivants est donné par la différence

$$b(t + \Delta t) - b(t) = Nb\Delta t - Mb\Delta t$$

ou en divisant les deux membres de cette égalité par  $\Delta t$ ,

$$\frac{b(t + \Delta t) - b(t)}{\Delta t} = Nb(t) - Mb(t)$$

Généralement, on observe que, en cours de croissance de la population,  $N$  diminue tandis que, au contraire,  $M$  augmente ; si l'on se borne au premier ordre dans les développements de  $M$  et  $N$ , on peut écrire :

$$N = n - rb, \quad M = m + sb$$

et portant ces expressions dans l'égalité précédente, il vient :

$$\frac{b(t + \Delta t) - b(t)}{\Delta t} = ub(t) - vb^2(t)$$

Si l'on fait tendre  $\Delta t$  vers zéro, on obtient à la limite :

$$b'(t) = ub(t) - vb^2(t)$$

On observe que  $v$  est négligeable devant  $u$ , nous pouvons donc écrire cette équation différentielle du premier ordre sous la forme :

$$b'(t) = ub(t)$$

dont l'intégration est immédiate :

$$b = ce^{ut}$$

où  $c$  est la constante d'intégration. En portant en ordonnées les logarithmes népériens de  $b$ , et le temps  $t$  en abscisses, on obtient une droite qui ne peut évidemment se confondre avec les courbes précédente et suivantes. Il s'agit donc bien là, d'une phase limitant la droite obtenue à un de ses segments, ce que l'expérience vérifie.

L'étude des variations des temps de cicatrisation et des variations au cours du temps des chiffres qui nous sont donnés par les dosages chimiques nous paraissent devoir être conformes à notre manière de voir.

*e) Essai d'interprétation dynamique et ses conséquences. —*

Les conséquences de la méthode statistique et des extensions que nous venons d'exposer, sont, en quelque sorte les résultantes de la cinématique particulière, suivant laquelle évolue la formule leucocytaire. Si nous envisageons la classe des évolutions au cours du temps qui, en biologie, sont représentables par des suites de portions de courbes en cloche de Gauss, nous pouvons mettre en évidence une dynamique biologique particulière où, dans certaines conditions théoriques, on décele l'existence de régulateurs de ces évolutions. En effet, remarquons que le coefficient du carré du temps dans les exponentielles représentatives des courbes en cloche de Gauss, joue, pour chaque phase biologique correspondante, le rôle d'une constante de sénescence, parce qu'elle condamne cette phase à mourir du fait qu'elle naît. Si cette constante est suffisamment petite pour qu'on puisse la considérer comme négligeable, l'équation différentielle du second ordre, admettant comme inté-

grales les exponentielles ainsi simplifiées, se réduit à  $Y'' = \beta^2 Y$ . On retrouve cette équation dans la *Biologie mathématique* de Kostitzin, au chapitre relatif à la dynamique. L'auteur la considère comme l'expression de la loi d'inertie. Elle exprime la propriété suivante : *l'inertie est proportionnelle au nombre d'individus composant la population.*

En ce qui concerne les leucocytes en excès, cet énoncé se transforme comme suit : *l'inertie est proportionnelle au pourcentage de leucocytes en excès.*

Le coefficient  $\beta$  du temps  $t$  dans les exponentielles serait donc un coefficient d'inertie, et la constante de sénescence présiderait, par conséquent, l'intervention des forces agissantes, créant ainsi l'évolution au cours du temps suivant des portions de courbes en cloche de Gauss, conformément à l'équation différentielle du second ordre :

$$Y'' = -2\alpha Y + (-2\alpha t + \beta)^2 Y \text{ ou } Y'' = -2\alpha Y + (-2\alpha t + \beta) Y'$$

Cette équation s'identifie facilement à l'équation générale de Kostitzin (1) en posant :

$$Y = p, a_{00} = 0, \varepsilon^2 - a_{10} = -2\alpha, -a_{01} = -2\alpha t + \beta, a_{11} = 0, a_{02} = 0$$

Dans ces conditions, les expressions des forces extérieures agissantes et des frottements sont respectivement  $-2\alpha Y$  et  $-2\alpha t Y'$  (2).

Si on admet que la constante de sénescence représente une grandeur dont l'équation de dimensions est  $T^{-1}$ , par rapport au temps, ces expressions deviennent homogènes en admettant que le pourcentage de leucocytes en excès représente un nombre égal de fois une certaine quantité de mouvement : *celle qui se rapporte à une cellule en*

$$(1) \quad p'' = a_{00} + (\varepsilon^2 - a_{10}) p - a_{01} p' - a_{11} p p' - a_{02} p'^2$$

Cette équation résulte de l'étude dynamique du développement d'une population, par analogie avec les éléments fondamentaux de la mécanique classique.

(2) Pour  $\alpha$  négligeable, l'équation  $Y'' = -2\alpha Y + (-2\alpha t + \beta) Y'$  se réduirait à  $Y'' = \beta Y'$  ; c'est l'équation donnée par Delewski comme étant l'équation d'inertie. Elle exprime que l'inertie est proportionnelle à la vitesse de croissance des polynucéaires en excès dans la formule leucocytaire simplifiée.

*excès*. Ceci nous invite à penser qu'il existe des régulateurs leucocytaires dont les déplacements d'équilibre régissent ceux de la formule leucocytaire.

Nous entrevoyons là une dynamique biologique générale qui constituera la matière du second chapitre de la *Mécanique biologique*, déjà annoncée. Cependant, certaines remarques s'imposent dès à présent, en ce qui concerne le contenu de la notion classique de force (1). La notion de force, telle que définie en mécanique rationnelle, introduit, dans le domaine de la biologie, la notion de masse matérielle. Or nous savons que la matière ordinaire, si elle est absolument nécessaire à l'être vivant, ne peut, à elle seule, engendrer la vie. Il existe, en effet, ce que l'on appelle des impondérables qui entourent les phénomènes vitaux d'un mystère très profond. Le caractère fondamental du rôle de la méthode statistique en biologie, tel que nous venons de le mettre en évidence, nous conduit à entrevoir, dans ces impondérables, un certain libre arbitre, dont la nature est douée, qui lui permet de faire un choix entre les différents complexes dont elle dispose pour réaliser un phénomène vital. Ce choix étant fait, ce phénomène s'accomplit inexorablement et le même processus recommence au cours du temps discontinu, relatif et aléatoire. En nous plaçant à ce point de vue, la matière ordinaire se différencie de la matière vivante par l'impossibilité, où elle se trouve, de réaliser, à elle seule, ces divers complexes dans le temps continu. Et précisément, à la lumière de la notion de loi d'évolution en biologie, le secret de ce choix nous paraît se trouver dans un ou des groupes de transformations de types très généraux et discontinus, où le discontinu, par

(1) On peut s'étonner, à juste titre, de l'introduction d'une telle notion en biologie. Kostitzin dit ceci : « Je ne veux ni juger ni condamner ces tentatives. On sait la résistance qu'ont rencontrée les idées de Newton dans le monde scientifique du xviii<sup>e</sup> et xix<sup>e</sup> siècles. En ce qui concerne la notion de force, nous revenons aux temps prénewtoniens, et c'est à mon avis une réaction saine, mais il ne faut pas oublier tout le bien qu'a fait cette notion pendant deux siècles. »

l'intermédiaire de la relativité, pourrait bien nous paraître plus continu que le continu lui-même. Nous ne nous étendrons pas sur cette question, qui ferait l'objet d'un sujet sortant du plan de notre ouvrage ; il convenait cependant de la signaler ici pour donner une idée sommaire des conséquences inattendues des généralisations de la méthode statistique. Il nous semble, plus généralement encore, qu'il est possible de synthétiser toutes les sciences (1) en une seule et même théorie se résumant dans la découverte du groupe de transformations des cycles, en nombre infini, d'un Univers qui n'a ni commencement ni fin ; hélas, cette découverte est peut-être trop lointaine pour que notre génération ait la joie d'en admirer l'harmonie. Mais pour réaliser une synthèse, plus modestement partielle, des phénomènes vitaux, il apparaît que la collaboration entre statisticiens et biologistes doit être très étroite, car le langage mathématique est le seul qui puisse nous fournir des expressions à la fois synthétiques et analytiques, simplifiant au maximum le travail de la pensée et lui permettant ainsi d'aller toujours plus avant.

Pourquoi cette collaboration n'existe-t-elle pas ? Kostitzin répond à cette question en disant :

que cette résistance ne provient pas toujours de l'étroitesse d'esprit du conservatisme. Le raisonnement n'effraie pas, en général, un naturaliste, mais le raisonnement mathématique le choque, parce que le naturaliste a l'habitude de contrôler chaque pas par l'expérience. En raisonnant, on soumet les résultats expérimentaux à une suite d'opérations logiques. L'exactitude du résultat final dépend de celle des données initiales, mais aussi du nombre et de la nature d'opérations logiques effectuées

(1) Alors qu'il ne connaissait pas notre premier mémoire, paru en 1934, sur l'instigation du P<sup>r</sup> Pierre Ducassé, le P<sup>r</sup> Glangeaud, de la Faculté des Sciences de Besançon, a publié en 1941 un article dans lequel il entrevoit dans l'étude des courbes granulométriques des sédiments de la Garonne, de la Gironde et du golfe de Gascogne, certaines courbes symétriques en cloche. Il résulte de nos conversations, très intéressantes, qu'il existe une convergence remarquable entre les sédiments et les leucocytes. La méthode statistique nous donnerait donc des moyens de comparaison et parfois même d'identification entre les diverses sciences ; en totalité ou, tout au moins, en partie.

entre les prémices et la conclusion. Avec le raisonnement habituel, ce nombre n'est jamais grand et les étapes successives sont toujours contrôlables. Avec le raisonnement mathématique, on brûle les étapes trop vite et on parvient à un résultat qui peut paraître et qui est souvent arbitraire ou faux ? La cause en est qu'en établissant une équation biologique, on simplifie le problème en sacrifiant plusieurs facteurs ou plusieurs particularités et ces sacrifices déforment les résultats sortant de l'appareil logique... »

En remaniant sans cesse les hypothèses initiales, et au fur et à mesure que l'expérience en fait justice, on doit obtenir finalement des conclusions théoriques acceptables et c'est là un grand pas de réalisé vers la synthèse. La science est en perpétuelle évolution ; les mots, dont on fait un fréquent abus en médecine, ne sont, selon le jugement de Hamilton sur le langage,

« que de simples étincelles qui ne brillent que pour mourir ; il  
« faut des formules pour leur donner de la saillie et nous per-  
« mettre de les réunir ».

Par l'intermédiaire de la méthode statistique, la méthode mathématique ne risque pas de divaguer quand elle étend ses réseaux aux phénomènes vitaux, car, comme nous venons de le montrer, il n'est question que d'en suivre le mouvement plutôt que d'en pénétrer l'essence. La puissance de la méthode semble être ici le fruit de sa modestie ; en renonçant à l'absolu, elle respecte les exigences des caractéristiques individuelles et relie le qualitatif à l'efficacité du nombre. Ainsi, à mesure que les applications expérimentales se coordonnent et se systématisent, se constitue un corps de disciplines scientifiques toujours plus indépendantes de la pratique et toujours plus aptes à lui fournir une base solide (1).

(1) Cf. *Revue de Synthèse*, octobre 1931 (p. 232), art. du D<sup>r</sup> Mochi.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

L'ensemble des travaux que nous venons d'exposer nous conduit à cette conclusion générale que les méthodes de la biologie appliquée à la thérapeutique doivent abandonner le déterminisme absolu et se diriger vers la relativité et la loi des grands nombres.

Pour bien comprendre le sens et la portée de cette conclusion, rappelons ce qu'est la doctrine du déterminisme absolu, du point de vue des faits eux-mêmes et de leur évolution.

Elle est fondée sur le principe de causalité, d'après lequel tout effet a une cause et les mêmes causes produisent les mêmes effets, et sur le principe d'objectivité de Newton, dont le contenu exprime l'objectivité des lois, par ailleurs envisagées comme relations de cause à effet.

Laplace explicite cette doctrine, du point de vue de l'évolution des faits, en disant :

Les événements actuels ont avec les précédents une liaison fondée sur le principe évident qu'une chose ne peut commencer d'être sans une cause qui la produise... Nous devons donc envisager l'état présent de l'Univers comme l'effet de son état antérieur et comme la cause de celui qui va suivre. Une intelligence qui pour un instant donné connaîtrait toutes les formes dont la nature est animée et les situations respectives des êtres qui la composent, si d'ailleurs elle était assez vaste pour soumettre ces données à l'analyse, embrasserait dans la même formule les mouvements des plus grands corps de l'Univers et ceux du plus léger atome, rien ne serait incertain pour elle et l'avenir, comme le passé, serait présent à ses yeux.

Cette certitude de l'arrivée des événements n'est évidemment valable que lorsque la probabilité correspondante atteint sa valeur maxima, l'unité. Sous cette condition la succession des événements est régie par le principe,

de causalité ; elle relève du déterminisme absolu. Dans ce cas particulier seulement, les méthodes des sciences physico-chimiques classiques et celles de la biologie appliquée à la thérapeutique sont identifiables.

Dans le cas contraire, dont le précédent n'est qu'un cas particulier, et où cette probabilité est inférieure à l'unité, la cause n'est plus ni unique, ni constante, les mêmes causes ne produisent plus nécessairement les mêmes effets. Le principe de causalité, tel que précédemment défini, s'évanouit et la loi ne saurait être envisagée comme une relation immuable de cause à effet. Mais, il ne faut pas croire que nous aboutissions là à une sorte d'impasse où l'intelligence des phénomènes se réduirait à de simples observations sans liaisons apparentes. Si la cause n'est plus unique, ni constante, c'est que, nous l'avons déjà dit, pour réaliser un phénomène donné, la nature vivante dispose de plusieurs complexes, dont certains seulement sont susceptibles de le créer. Par conséquent, à l'inverse de la matière ordinaire, la matière vivante jouit d'un certain libre arbitre qui soumet la raison d'être des phénomènes biologiques aux lois du hasard, dont la principale est la loi des grands nombres.

De plus, il ne faut pas oublier que nos moyens d'investigation en biologie créent dans les phénomènes biologiques des perturbations non négligeables, qui entrent ainsi en ligne de compte dans les résultats obtenus. Le phénomène, tel qu'il nous est donné de l'observer, est donc la résultante des interactions non négligeables entre nos procédés de laboratoire et le phénomène lui-même. La loi trouvée ne peut donc être que relative. En bref, elle est à la fois relative et soumise à la loi des grands nombres. Ce sont là les raisons pour lesquelles notre raisonnement s'est acheminé, par généralisations successives, de la méthode statistique, révélée par l'évolution de la formule leucocytaire au cours du temps, jusqu'à la définition de la notion de loi d'évolution en biologie comme **invariant caractéristique**



de groupes de transformations convenablement choisis.

S'il en est ainsi, la détermination des instants favorables est soumise, elle aussi, à ce choix, et la thérapeutique qui, nous l'avons démontré, devra conserver intacte la loi trouvée, le sera également. Par suite, la méthode des instants favorables montre que la thérapeutique, pour réussir, doit être pour ainsi dire modelée sur le mouvement même de la maladie, respecter les exigences caractéristiques individuelles et que les méthodes de la biologie qui lui sont appliquées doivent, parallèlement, abandonner le déterminisme absolu et se diriger vers la relativité et la loi des grands nombres. Ces méthodes sont nettement différentes de celles des sciences physico-chimiques classiques, elles s'apparenteraient plutôt à celles de la mécanique de l'atome. Il nous semble qu'en imaginant un schéma convenable des régulateurs cellulaires, permettant de retrouver les lois d'évolution les plus générales, c'est-à-dire les lois résultant de déplacements d'équilibre de ces régulateurs au cours du temps, le pont pourrait bien se trouver jeté entre le monde atomique et le monde vivant ; la mécanique biologique nous en donnera peut-être un jour le moyen.

Mais pour réaliser ces vues, il est absolument nécessaire d'étendre notre expérimentation à des classes de phénomènes très généraux englobant la physique, la chimie, les sciences physico-chimiques, biologiques et médicales. Dans ce but, une collaboration très étroite est obligatoire entre les chercheurs compétents de ces diverses disciplines scientifiques et médicales. Cette collaboration est heureusement commencée, depuis le 5 février 1945, avec le Dr A. Bocage, à qui nous devons d'une part, d'être entré à l'Institut Pasteur, au laboratoire de l'Hôpital, et d'autre part, la vérification officielle de nos 18 années de recherches. Sa modestie dût-elle en souffrir, il faut que l'on sache qu'il leur a donné ainsi leur impulsion définitive. Nous sommes heureux de pouvoir lui apporter ici cet affectueux et reconnaissant témoignage.

## ANNEXE I

### CALCUL DE L'APPROXIMATION DES NUMÉRATIONS LEUCOCYTAIRES DANS LES ÉTALEMENTS FAITS A LA MAIN

On peut avoir une idée théorique de la précision des numérations effectuées à partir des étalements faits à la main, où les conditions physiques de cette opération sont quelconques, en imaginant que la goutte de sang a été étendue sur un quadrillage formé de C carrés égaux dans lesquels les L leucocytes des divers types se répartissent totalement au hasard.

L est formé par P polynucléaires, E éosinophiles, dont le total

$$(1) P + M + E = L$$

Tel qu'il vient d'être posé, le problème des leucocytes s'identifie en première approximation, au problème de l'Hématimètre.

Il consiste à calculer la probabilité (1) de répartition uniforme, sur notre quadrillage ou sur les C carrés égaux de la cellule hématimétrique, des trois types principaux de leucocytes ou des globules rouges, dont le nombre total est égal à L.

Dans les conditions générales du problème expérimental, nous relevons qu'il est possible d'effectuer dans les calculs qui vont suivre, certaines approximations qui pourront paraître osées aux mathématiciens, mais qui donnent des résultats conformes à l'expérience.

D'ailleurs, ce qui importe pour nous c'est de connaître les chances que nous avons de pouvoir généraliser à toute l'étendue de l'étalement les moyennes obtenues à partir des éléments comptés dans quelques-uns des C carrés.

A cet effet, supposons que l'on veuille numérer *a priori*, simultanément *p* polynucléaires, *m* mononucléaires, *e* éosinophiles, dans le même carré donné. Il est évident que le problème est le même pour chaque type d'éléments, aussi bornons-nous à la répartition des polynucléaires par exemple.

(1) Rapport entre le nombre de cas favorables et le nombre total de cas susceptibles de se présenter pour ou contre l'arrivée de l'événement.

L'un des  $p$  polynucléaires a  $\frac{1}{C}$  chances de se trouver dans ce carré.

deux ..... ont  $\frac{1}{C^2}$  .....

et les  $p$  polynucléaires ont  $\frac{1}{C^p}$  .....

Parallèlement,

L'un des  $P-p$  polynucléaires restants a  $\frac{C-1}{C}$  chances de ne pas se trouver dans ce carré,

deux ..... ont  $\left[\frac{C-1}{C}\right]^2$  .....

Les  $P-p$  polynucléaires restants ont  $\left[\frac{C-1}{C}\right]^{P-p}$  .....

En sorte que la probabilité pour que le carré donné contienne les  $p$  polynucléaires est :

$$\frac{1}{C^p} \cdot \left[\frac{C-1}{C}\right]^{P-p}$$

ou après simplification :

$$\frac{(C-1)^{P-p}}{C^P}$$

Si les  $p$  polynucléaires ne sont pas désignés à l'avance, il faut multiplier cette probabilité par le nombre de combinaisons des  $P$  éléments  $p$  à  $p$  qui nous est donné par la formule suivante :

$$\frac{P!}{(P-p)! \cdot p!}.$$

La probabilité cherchée est

$$\frac{(C-1)^{P-p}}{C^P} \cdot \frac{P!}{(P-p)! \cdot p!}.$$

Introduisons la valeur moyenne  $m_1 = \frac{P}{C}$ , et l'écart moyen  $e_1 = m_1 - p$ ,  $P$ ,  $M$ ,  $E$ , étant grands, on peut trouver une valeur approchée de cette probabilité, en appliquant la formule approchée de Stirling :

$$P' = \left[\frac{P}{e}\right]^P \cdot \sqrt{2\pi P}$$

avec  $e = 2,718$  ; nous supposons qu'il en est de même pour  $p$ .

**Exemple de réalisation des combinaisons 3 à 3  
de 7 intervalles de temps numérotés de 1 à 7  
et de la correspondance entre ces combinaisons  
et les combinaisons 3 à 3 des 4 intervalles restants**

|         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1, 2, 3 | $\left\{ \begin{array}{l} 4, 5, 6 \\ 4, 5, 7 \\ 4, 6, 7 \\ 5, 6, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 2, 4 | $\left\{ \begin{array}{l} 3, 5, 6 \\ 3, 5, 7 \\ 3, 6, 7 \\ 5, 6, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 2, 5 | $\left\{ \begin{array}{l} 3, 4, 6 \\ 3, 4, 7 \\ 3, 6, 7 \\ 4, 6, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 2, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 3, 4, 5 \\ 3, 4, 7 \\ 3, 5, 7 \\ 4, 5, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 2, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 3, 4, 5 \\ 3, 4, 6 \\ 3, 5, 6 \\ 4, 5, 7 \end{array} \right\}$ |
| 1, 3, 4 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 5, 6 \\ 2, 5, 7 \\ 2, 6, 7 \\ 5, 6, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 3, 5 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 4, 6 \\ 2, 4, 7 \\ 2, 6, 7 \\ 4, 6, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 3, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 5, 7 \\ 2, 4, 7 \\ 2, 4, 5 \\ 4, 5, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 3, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 4, 6 \\ 2, 4, 5 \\ 2, 5, 6 \\ 4, 5, 6 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |
| 1, 4, 5 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 3, 6 \\ 2, 3, 7 \\ 2, 6, 7 \\ 4, 6, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 4, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 3, 5 \\ 2, 3, 7 \\ 2, 5, 7 \\ 3, 5, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 4, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 3, 5 \\ 2, 3, 6 \\ 2, 5, 6 \\ 3, 5, 6 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 1, 5, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 3, 4 \\ 2, 3, 5 \\ 2, 3, 7 \\ 4, 5, 7 \end{array} \right\}$ | 1, 5, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 3, 6 \\ 2, 3, 4 \\ 2, 4, 6 \\ 3, 4, 6 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 1, 6, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 2, 3, 5 \\ 2, 3, 4 \\ 2, 4, 5 \\ 4, 3, 5 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 2, 3, 4 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 5, 6 \\ 1, 5, 7 \\ 1, 6, 7 \\ 5, 6, 7 \end{array} \right\}$ | 2, 3, 5 | $\left\{ \begin{array}{l} 4, 6, 7 \\ 4, 5, 7 \\ 4, 1, 7 \\ 4, 1, 6 \end{array} \right\}$ | 2, 3, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 4, 5, 6 \\ 4, 1, 7 \\ 4, 5, 7 \\ 1, 5, 7 \end{array} \right\}$ | 2, 3, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 4, 5, 6 \\ 1, 5, 6 \\ 1, 4, 6 \\ 4, 1, 5 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |
| 2, 4, 5 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 3, 6 \\ 1, 3, 7 \\ 3, 6, 7 \\ 1, 6, 7 \end{array} \right\}$ | 2, 4, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 3, 5 \\ 1, 3, 7 \\ 3, 5, 7 \\ 1, 5, 7 \end{array} \right\}$ | 2, 4, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 3, 6 \\ 1, 3, 5 \\ 1, 5, 6 \\ 3, 5, 6 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 2, 5, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 3, 7 \\ 1, 3, 4 \\ 1, 4, 7 \\ 3, 4, 7 \end{array} \right\}$ | 2, 5, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 3, 4 \\ 1, 3, 6 \\ 3, 4, 6 \\ 1, 4, 6 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 2, 6, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 3, 4 \\ 1, 3, 5 \\ 1, 4, 5 \\ 3, 4, 5 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 3, 4, 5 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 6 \\ 1, 2, 7 \\ 1, 6, 7 \\ 2, 6, 7 \end{array} \right\}$ | 3, 4, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 5 \\ 1, 2, 7 \\ 1, 5, 7 \\ 2, 5, 7 \end{array} \right\}$ | 3, 4, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 5 \\ 1, 2, 6 \\ 1, 5, 6 \\ 2, 5, 6 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 3, 5, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 4 \\ 1, 2, 7 \\ 1, 4, 7 \\ 2, 4, 7 \end{array} \right\}$ | 3, 5, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 6 \\ 1, 2, 4 \\ 1, 4, 6 \\ 2, 4, 6 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 3, 6, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 5 \\ 1, 2, 4 \\ 1, 4, 5 \\ 2, 4, 5 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 4, 5, 6 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 3 \\ 1, 2, 7 \\ 1, 3, 7 \\ 2, 3, 7 \end{array} \right\}$ | 4, 5, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 3 \\ 1, 2, 6 \\ 2, 3, 6 \\ 1, 3, 6 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 4, 6, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 3 \\ 1, 2, 5 \\ 2, 3, 5 \\ 1, 3, 5 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |
| 5, 6, 7 | $\left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 3 \\ 1, 2, 4 \\ 1, 3, 4 \\ 2, 3, 4 \end{array} \right\}$ |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |         |                                                                                          |

*Calcul*

Nombre de combinaisons des 7 intervalles  
3 à 3.

$$C_7^3 = \frac{1.2.3.4.5.6.7 (1)}{(1.2.3.4.) (1.2.3)} = 35$$

A chacune de ces combinaisons correspondent  
4 intervalles dont le nombre de combinaisons 3 à 3 est

$$C_4^3 = \frac{1.2.3.4}{1. 1.2.3} = 4$$

Ce qui fait en tout  $4 \times 35 = 140$  correspondances, ce que vérifie le tableau ci-contre.

$$(1) n_1^1 = 1 \times 2 \times 3 \times \dots \times (n-1) \times n.$$

Tenant compte de la valeur moyenne et de l'écart à la moyenne d'une part, de la formule de Stirling, d'autre part, nous obtenons les formes suivantes :

$$P_1 = \frac{P!}{(P-p)! \cdot p!} \cdot \frac{\left(\frac{P}{m_1} - 1\right)^{P-p}}{\left[\frac{P}{m_1}\right]^P}$$

ou,

$$P_1 = \frac{\left[\frac{P}{e}\right]^P \cdot \sqrt{2\pi P}}{\left[\frac{P-p}{e}\right]^{P-p} \cdot \sqrt{2\pi(P-p)} \cdot \left[\frac{p}{e}\right]^p \cdot \sqrt{2\pi p}} \cdot \frac{(P-m_1)^{P-p} \cdot m_1^p}{P^P}$$

ou après simplification, en introduisant les écarts :

$$P_1 = \left[\frac{m_1}{m_1 - e_1}\right]^{m_1 - e_1} \cdot \left[\frac{P - m_1}{P - m_1 + e_1}\right]^{P + e_1 - m_1} \cdot \sqrt{\frac{P}{2\pi(m_1 - e_1)(P - m_1 + e_1)}}$$

Supposant  $P$  très grand devant  $m_1$  et  $e_1$ ,  $P_1$  peut encore s'écrire :

$$P_1 = k \left[\frac{m_1}{m_1 - e_1}\right]^{m_1 - e_1} \cdot \sqrt{\frac{1}{2\pi(m_1 - e_1)}}$$

Prenant les logarithmes népériens des deux nombres de cette égalité, il vient :

$$LP_1 = (m_1 - e_1)[Lm_1 - L(m_1 - e_1)] - \frac{1}{2}L2\pi - \frac{1}{2}L(m_1 - e_1) + Lk,$$

soit encore :

$$LP_1 = -\left(m_1 - e_1 + \frac{1}{2}\right)L\left(1 - \frac{e_1}{m_1}\right) - \frac{1}{2}L\frac{2\pi m_1}{k^2}$$

Supposant  $e_1$  petit devant  $m_1$ , on peut se borner au second ordre dans le développement du produit contenant le logarithme et écrire la probabilité sous la forme :

$$LP_1 = \frac{1}{2m_1}\left(-1 + \frac{1}{2m_1}\right)e_1^2 + \left(1 + \frac{1}{2m_1}\right)e_1 - \frac{1}{2}L\frac{2\pi}{k^2}m_1$$

ou en extrayant le logarithme :

$$P_1 = \frac{k}{\sqrt{2\pi m_1}} \cdot e^{\frac{1}{2m_1}\left(-1 + \frac{1}{2m_1}\right)e_1^2 + \left(1 + \frac{1}{2m_1}\right)e_1}, \text{ avec } m_1 > \frac{1}{2}.$$

et deux expressions analogues pour les mononucléaires et les éosinophiles, ce qui nous donne les probabilités  $P_2$  et  $P_3$ .

La probabilité composée cherchée est le produit des trois probabilités précédentes :

$$P_1 \cdot P_2 \cdot P_3(1).$$

En annulant les écarts à la moyenne, on obtient, pour les polynucléaires, la formule :

$$\frac{k}{\sqrt{2\pi m_1}}$$

vérifiée, pour l'hématimétrie, par les travaux du Dr A. Bocage et Aubert. Et pour l'ensemble des éléments de la formule leucocytaire :

$$\frac{K}{2\pi \sqrt{2\pi m_1 m_2 m_3}}$$

dont la précédente n'est qu'un cas particulier.

La coordination des facteurs physiques de l'étalement, réalisée avec l'Hémo-Étaleur, met ce calcul complètement en défaut, parce qu'il réalise automatiquement l'harmonie des facteurs physiques de l'étalement, dans des conditions physiques bien déterminées et toujours comparables.

La probabilité composée s'explique comme il suit :

On veut réaliser *à la fois* 3 événements ; il est évident que à chaque cas favorable de l'un d'eux correspondent tous les cas favorables des deux autres et que à chaque cas possible de l'un correspondent tous les cas possibles des deux autres ; en sorte que, le total de cas favorables est le produit des cas favorables de chacun des 3 événements et le total de cas possible est le produit des cas possibles de ces 3 événements pris séparément. La probabilité composée en est le rapport, ou encore le produit des rapports relatifs à chacun d'eux, c'est-à-dire, des trois probabilités partielles.

## ANNEXE II

### OBSERVATIONS CLASSÉES ET SYSTÉMATISÉES

#### A) *Vérifications effectuées à l'Hôpital Pasteur sous le contrôle du Dr A. Bocage*

- 1) Sœur X..., 60 ans. — Malade venant consulter à l'Hôpital Pasteur le 11 juin 1945 pour une ulcération de la dimension d'un cercle de 1  $\frac{1}{2}$  m de diamètre, du dos de la main remontant à quatorze mois, vue à différentes reprises au point de vue chirurgical et pour laquelle un curetage avait démontré l'existence d'un foyer périostique sans atteinte osseuse caractéristique.

La radio, pratiquée à ce moment-là, montre l'intégrité du squelette. Un prélèvement local avait été fait : on ne trouve pas de bacilles de Koch.

A l'interrogatoire : on s'aperçoit qu'un accident avait eu lieu auparavant mais n'intéressant que le tissu cellulaire sous-cutané.

L'ulcération du dos de la main se présentait donc comme une récurrence particulièrement tenace et ayant résisté pendant plus d'un an à toute thérapeutique (rayons, cholestérine, calcium...).

L'examen local montre une ulcération ovale à bords décollés et violacés de la dimension d'une pièce de 1 franc accompagnée d'une petite ulcération de même aspect ; les deux siègeant sur une tuméfaction intéressante toute la région du métacarpe, évoquant l'aspect d'une lésion mycosique ou tuberculeuse.

Les phénomènes inflammatoires sont localisés au dos de la main, il n'y a pas de traînée lymphangitique, pas d'adénopathie.

A l'examen général, on est en présence d'une malade asthénique au faciès las et psychologiquement déprimée. Le reste de l'examen est négatif. A retenir une cuti-réaction franchement positive.

Sur cette malade sont pratiqués les examens systématiques suivants :

Recherche du bacille de Koch négative,

Recherche d'une mycose (ensemencement sur Sabouraud) négative.

Numération globulaire normale.

Devant ces résultats, le Dr A. Bocage décide de traiter la malade suivant la « Méthode d'action thérapeutique aux instants favorables ». D'après l'horaire prévu par la courbe leucocytaire ci-contre la malade reçoit une dose d'un agent hyperleucolytique à base de cholestérine ne dépassant pas 2 cc. par vingt-quatre heures, répartie en fractions égales aux instants précis. Cet agent a été choisi en raison de son action leucopoïétique classique.

Le traitement est suivi ainsi pendant plus d'un mois et on assiste progressivement à une amélioration dont le maximum se situe environ quinze jours après le début du traitement. Amélioration moins rapide par la suite, mais toujours aussi nette qui amène la malade le 22 juillet 1945 avec le tableau suivant : il n'y a plus de tuméfaction, une seule ulcération de la dimension d'une petite lentille subsiste, peu suintante, à bords bien limités et bien affaissés, en voie de cicatrisation complète.

Le contraste entre l'aspect général de cette malade à cette date et le tableau du début est marqué. La reprise de poids est importante, l'appétit est nettement amélioré et la malade témoigne d'une activité accrue et sans fatigue.

La formule leucocytaire est la suivante : Polynucléaires 68, Éosinophiles 3, Mononucléaires 29, avec prédominance des mononucléaires sur les lymphocytes.

Il semble difficile, dans ce cas particulier, de ne pas retenir l'action du traitement aux instants favorables. Celui-ci, en effet, a pu être fait dans des conditions de rigueur particulièrement heureuses du fait de la docilité d'une malade complètement découragée par les traitements antérieurs et qui n'hésita pas à se soumettre aux piqûres au nombre de deux dans les deux premiers jours et à des heures difficiles. Ces conditions, qui sont souvent impossibles à faire admettre aux malades ont pourtant une grande importance dans la conduite du traitement.

Des deux facteurs de la thérapeutique : agent leucopoïétique et instants favorables à l'injection le fait que la dose totale de médicament n'a jamais excédé 2 cc. par vingt-quatre heures est en faveur de l'importance du second sur



le premier ; d'autant plus, que l'agent thérapeutique avait été précédemment appliqué à la malade à des instants quelconques, sans résultat et que certains jours ont été sans intervention (1). (*Voir graphique détaillé, p. 72-73.*)

Dr VITTOZ.

- 2) Mme X... — Depuis cinq ans cette malade présente aux membres inférieurs avec prédominance à la jambe droite, des nodosités peu profondes ayant évolué jusqu'alors par poussées successives. Chaque élément passe progressivement par un stade d'induration avec légère réaction inflammatoire puis régresse lentement, laissant derrière lui une tache érythémateuse avec perte de souplesse des couches sous-dermiques et parfois un point central cicatriciel, bien qu'à aucun moment la malade n'ait observé d'écoulement de pus.

*Au premier examen*, le 18 juin 1945, on est en présence d'un sujet de 40 ans à l'état général bien conservé, un peu pâle toutefois inquiétée par les dernières poussées qui se sont montrées rebelles à toute thérapeutique.

Sur la face antérieure de la jambe droite, on note, dans le tiers supérieur, plusieurs taches érythémateuses à contours bien limités de la dimension d'une pièce de un franc. A la palpation, il s'agit de nodosités limitées aux couches dermiques, mobiles et douloureuses. Au-dessus de la malléole interne une de ces nodosités s'est ulcérée et malgré les soins locaux, remontant à plusieurs mois : pansements aseptiques, antiseptie légère, l'ulcération s'est étendue et atteint actuellement les dimensions d'une petite pomme ; les bords sont épaissis à contours irréguliers, violacés. En bref, on est en présence d'un ulcère de jambe chez un jeune sujet où le terrain variqueux ne peut être mis en cause, ulcère de grandes dimensions, au fond satineux et remarquable par la rapidité de l'extension-ulcération à fond très ténementueux, sanieux et creusé de presque 1  $\frac{1}{2}$  cm en certains points.

*L'examen général* est négatif. On fait sur cette malade les examens habituels, sur l'ordre du Dr A. Bocage ; la courbe leucocytaire est établie et il décide un traitement par auto-vaccin aux instants favorables.

*Le 25 juin 1945* la malade est revenue, il n'y a pas de progrès sensibles, les nodosités persistent aussi douloureuses — c'est à peine si on peut retenir une légère amélioration

(1) Revu la malade le 10 octobre, la guérison totale a été constatée en fin juillet.

dans l'aspect du fond de l'ulcère, qui peut d'ailleurs être mise sur le compte des soins locaux plus rigoureux.

*Le 9 juillet* l'aspect est complètement changé ; les nodosités sont affaissées, la couleur violacée subsiste, mais les lésions ne sont plus douloureuses à la palpation. La transformation est radicale au niveau de l'ulcère. Le fond est nettoyé, en partie comblé dans la région périphérique au contact des bords affaissés — le revêtement épithélial cicatriciel régularise la périphérie de la plaie dont les dimensions ont manifestement diminué.

*Le 16 juillet* l'amélioration persiste, l'ulcère est en bonne voie de cicatrisation — l'infiltration nodulaire a disparu et les taches correspondantes pâlisent, la malade ne souffre plus.

*Le 30 juillet* les lésions analogues à la jambe gauche s'améliorent également, l'état général de la malade reste très satisfaisant — l'ulcère a diminué de moitié de diamètre, le fond est plat et régulier (1).

Dr VIRTOZ.

- 3) Mme X..., 53 ans. — Vient consulter au Service de Dermatologie de l'Hôpital Pasteur pour eczéma généralisé datant d'une année, en placards disséminés suintants.

A suivi plusieurs traitements par l'auto-hémo sans résultat.

*Le 7 mai 1945* on décide d'appliquer le même traitement aux instants favorables. La courbe leucocytaire est établie.

Une erreur de date fait pratiquer l'intervention thérapeutique à un instant défavorable, dès le début du traitement.

La courbe leucocytaire révèle les faits suivants : le pourcentage de polynucléaires, qui était précédemment de 77 % tombe brusquement à 40 %, tandis que, au contraire, la proportion de mononucléaires monte de 20 % à 57 %. On attend que l'effet de cette perturbation notable s'évanouisse puis, la courbe leucocytaire est à nouveau établie. Elle révèle alors une polynucléose à 70 %.

Le traitement est repris, suivant le nouvel horaire prévu et l'on assiste en un mois et demi à la disparition totale de l'eczéma.

- 4) Mme X..., 55 ans. — Eczéma rebelle à l'auto-hémo, pendant trente ans, avec des améliorations passagères, mais légères,

(1) Revu la malade le 10 octobre, la guérison totale a été constatée dans la première quinzaine d'août.

suivies de récidives notables. Cette affection est disparue en un mois et demi par l'intervention de cette thérapeutique aux instants favorables.

- 5) Mme X..., 35 ans. — Vient consulter pour furonculose, datant d'au moins un an, rebelle à toute thérapeutique.

Présente 25 furoncles de fortes dimensions.

Guérie en un mois par l'anatoxine staphylococcique et l'auto-hémo aux instants favorables.

Pour la première fois, elle peut aller à la piscine sans que se présentent de nouveaux furoncles.

- 6) M. X..., 35 ans. — Atteint depuis deux ans de furonculose généralisée, hospitalisé à l'Hôpital Saint-Louis, pendant trois mois, sans résultat. En particulier l'auto-hémo et l'anatoxine staphylococcique ont échoué. Guéri en deux mois par l'institution de ces deux thérapeutiques aux instants favorables.

- 7) M. X..., 39 ans. — Furonculose et eczéma généralisés datant d'au moins deux ans, rebelles aux thérapeutiques précédentes.

Guéri en un mois et demi par les applications de ces deux thérapeutiques successivement aux instants favorables.

D<sup>rs</sup> SIMONET, BECUVE.

#### B) Vérifications effectuées au Centre de Recherches Biologiques

##### *Exposé et observations du Dr J. Ménétrier*

L'application des travaux de Émile Pinel, notamment de sa *Méthode des Instants Favorables* et ses groupes de granulations, dans les cas de tuberculose, a été faite méthodiquement depuis le mois de mai 1945 dans le cadre des recherches sur la tuberculose et la diathèse arthritique, entreprises au Centre de Recherches Biologiques. Malgré le peu de temps écoulé, des résultats ont déjà été observés et ils peuvent se résumer ainsi : détermination d'une formule sanguine exacte grâce à l'Hémo-Étaleur, observation de groupes de granulations véritables, accord entre le nombre de granulations et la vitesse de sédimentation. Dans les états tuberculeux, augmentation nette de la polynucléose neutrophile avec altération fréquente de ces éléments. Par ailleurs, les processus d'amélioration, antérieurement observés par la médication endocrinocatalytique, semblent notamment accélérés, ainsi qu'en témoigne la rapidité anormale de

la baisse de la vitesse de sédimentation et l'amélioration de l'état général. Il apparaît, jusqu'à plus ample informé, que les injections faites aux instants favorables ont une action rééquilibrante au moins deux fois plus rapide que celles effectuées à de simples intervalles réguliers.

Parmi les premières observations vérifiées, il est intéressant de noter celles-ci :

- 1) M. R. M..., âgé de 58 ans. — Tuberculose révélée en 1940 par lésions du sommet droit et présence de bacilles de Koch +. Pneumothorax irréalisable. Amaigrissement progressif de 10 kgs. Expectoration abondante. État général médiocre. Traitements par calcium et stérogyl, repos à la campagne, sans résultats.

En 1944, caverne bilobée du sommet droit de la taille d'une grosse noix, fibrose du lobe supérieur, signes de ramollissement du lobe moyen droit, fibrose du lobe supérieur gauche. *Sédimentation à 82-108-124*. Le traitement endocrinocatalytique maintient l'état général pendant huit mois, avec prise de 2 kgs et travail repris, mais *la sédimentation demeure aux environs de 64*. Pas de modifications radiologiques, bacilles de Koch +.

*Le 4-5-1945* examen du sang : polynucléaires neutrophiles 75, polynucléaires basophiles 1, grands mononucléaires 3, moyens mononucléaires 19, lymphocytes 2, groupes de granulations 8, pour 100 leucocytes numérés. Après traitement aux instants favorables, nouvel examen de sang le 22-6-45, révélant les pourcentages leucocytaires suivants : polynucléaires neutrophiles 69 %, moyens mononucléaires 18 %, lymphocytes 8 %, myélocytes 5 %, groupes de granulations 1 pour 100 leucocytes numérés.

*Sédimentation à 42-79-102 au lieu de 64-105-129 le 4-5-1945.*

- 2) Mme J. E..., âgée de 25 ans. — Pleurésie gauche en octobre 1941. Novembre 42, signes d'imprégnations pendant une grossesse. Février 43, lésions diffuses de tout le champ gauche et du lobe supérieur droit. Bacilles de Koch +. Plusieurs tentatives de pneumothorax. Sanatorium de juillet 43 à avril 45. Amaigrissement régulier, grand asthme, essoufflement, toux, expectorations. Pas de température.

Radiologiquement, en mai 45, lésions diffuses des deux champs à type milliaire, sans spéléonque apparente.

*Le 4-5-45* polynucléaires neutrophiles 78 % avec altération de la plupart d'entre eux, éosinophiles 1 %, grands



mononucléaires 2 %, moyens mononucléaires 9 %, lymphocytes 10 %.

*Sédimentation 63-95-133.*

Après un mois de traitement, avec injections aux instants favorables.

*Le 29-6-45* examen du sang : polynucléaires neutrophiles 69 %, mononucléaires 30 %, éosinophiles 1 %.

*Sédimentation 8-65-91.*

Amélioration évidente de l'état général, reprise des activités ménagères, toux presque disparue, prise de 1 kg.

- 3) M. M. E..., 27 ans. Décembre 1944. — Petites hémoptysies à répétition, sans température. Rien de radiologique, mais toux, fatigue, asthénie. Pas de bacilles de Koch.

*Le 11-5-45* examen du sang : polynucléaires neutrophiles 74 %, mononucléaires 26 %, groupes de granulations 8 pour 100 leucocytes numérés.

*Sédimentation 17-37-45.*

Bacillose familiale. État prébacillaire probable.

Traitement par injections aux instants favorables.

En juillet disparition de tous les signes asthéniques et de la toux.

*Le 13-7-45, sédimentation 2-5-37.*

- 4) Mme P. E..., 70 ans. — Crises douloureuses depuis la puberté jusqu'à la ménopause, myalgies et arthralgies. En 1943, douleurs intenses aux deux hanches, puis arthrite chronique exagérée par un traumatisme en 1945.

En février 45, impotence des deux articulations coxo-fémorales, douleurs articulaires de l'épaule droite et névralgies intercostales droites.

Aucune influence du salicylate et des antinévralgiques. Antécédents arthritiques nets. Amélioration considérable pendant deux semaines par le traitement endocrinocatalytique, puis récurrence. Légère amélioration par le traitement sulfoiodé, mais persistance de tous les signes à droite.

*Examen du sang* : polynucléaires neutrophiles 62 %, polynucléaires basophiles 8 %, grands mononucléaires 3 %, moyens mononucléaires 8 %, lymphocytes 17 %, myélocytes 2 %, groupes de granulations 40.

Reprise du traitement endocrinocatalytique cette fois en injections aux instants favorables, à partir du 4-5-45.

Le 1-6-45, disparition complète des douleurs et amélioration considérable des arthrites coxo-fémorales, résultat maintenu en juillet.

De nombreuses observations sont en cours d'étude actuellement, elles ne pourront être publiées qu'ultérieurement.

*C) Observations effectuées au Centre de Recherches  
et de Réalisations Scientifiques*

- 1) M. H. G..., 48 ans. — Tuberculose de la cheville droite, datant de plusieurs années. Traité par le calcium intraveineux sans résultat, les dernières piqûres ne sont pas tolérées par le malade.

Traitement chirurgical : 3 curetages puis, immobilisation de la cheville avec un fragment de tibia. Repos à la campagne et bains de soleil.

Quelques mois après, propagation reconnue à la radio à tout le pied avec œdème accentué et douleurs intolérables. Impotence.

Le 12-2-45 l'examen de sang présente 70 % de polynucléaires neutrophiles, 2 polynucléaires basophiles, 1 % de polynucléaires à granulations éosinophiles, 1 % d'éosinophiles, 2 % de grands mononucléaires, 10 % de moyens mononucléaires, 1 % de lymphocytes, 10 groupes de granulations pour 100 leucocytes numérés.

Après un mois de traitement par un agent hyperleucolytique en injections intramusculaires aux instants favorables, du calcium par voie buccale, les douleurs et les signes physiques sont disparus ; la radio décèle une stabilisation totale, le malade abandonne ses béquilles. La formule leucocytaire est très voisine de la normale.

Le 20-9-45, revu le malade, cet état persiste, il accuse une amélioration considérable de son état général et un accroissement notable de ses activités cérébrale et physique (1).

Une conséquence de l'existence des ensembles de portions de courbes en cloche de Gauss est que le malade présente généralement des signes de lassitude plus ou moins accentués au début de chacun d'eux. Il semble que l'organisme met en réserve, à ces instants, un certain potentiel d'énergie vitale qu'il libère progressivement pendant leur accomplissement ; s'il en est bien ainsi, ce sont les dépenses faites par l'organisme à ses propres dépens qui fatiguent le malade.

Dans ces conditions, nous avons observé que chez un sujet dont l'évolution est très avancée, il est possible de prévoir les

(1) La radio est en accord total avec l'examen du sang et l'examen clinique.

dates probables de l'issue fatale, comme le montre l'observation suivante :

- 2) En 1943, nous sommes appelés à Saint-Ouen auprès d'un Sénégalais atteint d'une tuberculose pulmonaire bi-latérale. La radio ne laisse aucun espoir. L'examen bactériologique des expectorations révèle 10 bacilles de Koch en moyenne par champ microscopique.

L'examen du sang décèle une polynucléose moyenne à 98 % de polynucléaires neutrophiles dont 52 sont altérés et 60 groupes de granulations pour 100 leucocytes numérés.

Devant l'inutilité de nos efforts, nous ne pouvons que donner au Dr F. Widlöcher, médecin traitant, la date et l'heure de l'issue fatale. Cette prévision, effectuée un mois à l'avance, a été vérifiée à une demi-heure près.

Il nous est arrivé de faire à Pontarlier (Doubs) 2 prévisions analogues.

Sans nous livrer à de telles spéculations, d'ailleurs peu intéressantes, nous allons montrer que la formule leucocytaire peut nous fournir des tests annonçant telle ou telle complication en cours de maladie.

- 3) En novembre 1942, le Dr F. Widlöcher et nous-même sommes appelés en province auprès de Mme X..., 33 ans, atteinte aux deux lobes pulmonaires d'une tuberculose évolutive, qui ne laisse aucun espoir.

Nous nous trouvons en présence d'une malade très affaiblie, accusant des suffocations et des douleurs fréquentes intercostales et sous-claviculaires.

*Présente de lourds antécédents familiaux :* grand'mère morte de tuberculose, a été désignée dès l'âge de 9 ans comme garde-malade, devant partager le lit et les repas de sa grand'mère.

*De 9 à 18 ans* présente des signes d'amaigrissement, de grande lassitude, mais les examens de laboratoire et la radio sont négatifs. Elle était à ce moment en état de pré-tuberculose dont l'évolution s'est traduite par des hémoptysies à 19 ans. Traitée par les sels d'or un peu plus tard, amélioration pendant laquelle la malade se marie. Quatre enfants sont issus de ce mariage, à la dernière naissance, évolution très prononcée avec hémoptysies, expectorations matinales très denses et purulentes BK ++, l'examen à la radio permet de conclure à un pronostic très sombre.

Nouveau traitement par les sels d'or, améliorations pas-



sagères et de courtes durées, suivies de récidives brutales, de plus en plus intenses.

Enfin, à notre arrivée, température oscillant entre 38° et 40°, l'examen cytobactériologique des expectorations a révélé une moyenne de 5 à 6 bacilles de Koch par champ microscopique, avec de nombreux polynucléaires.

La courbe leucocytaire est établie, elle révèle une polynucléose à 88 % avec 30 groupes de granulations pour 100 leucocytes numérés, et hyperleucocytose.

Le Dr F. Widlöcher institue une thérapeutique par l'Allochrysine Lumière, aux doses habituelles progressives aux instants favorables. Le lendemain des deux premières injections, la malade, qui précédemment était particulièrement affaiblie et ne pouvait absolument pas se lever, accompagne à pied le médecin traitant à la radio. Aucune amélioration n'est observée au cours de cet examen.

Après vingt jours de traitement, la radio accuse une stabilisation satisfaisante. La malade peut effectuer un parcours de 500 km. en chemin de fer pour venir nous voir à Paris. Les signes physiques et les douleurs sont disparus. Elle peut faire de grandes promenades à pied sans fatigue. Pendant son séjour à Paris, le chauffage central est supprimé par manque de combustible. Or en janvier le climat était rigoureux, un enrrouement s'est déclaré. Alors que, dès son arrivée, la formule leucocytaire était normale, sans groupes de granulations, un nouvel examen de sang révèle une polynucléose à 72 % avec 2 groupes de granulations pour 100 leucocytes numérés. Un otorhinolaryngologiste éminent est consulté et déclare notre diagnostic de laryngite tuberculeuse complètement erroné, parce qu'il ne constate aucune lésion. Il prescrit des inhalations fréquentes et déclare que cette affection ne sera bientôt plus qu'à l'état de souvenir.

Revenue chez elle, la malade ne reconnaît aucune amélioration, l'enrouement augmente au contraire et des douleurs se font sentir, au niveau du larynx. Deux mois après ce retour, elle va consulter le Dr Binet de Besançon qui reconnaît le bien-fondé de notre diagnostic. La malade est hospitalisée dans une chambre particulière, au Service du Pr Baufle à l'Hôpital Saint-Jacques de Besançon. Appelé à nouveau, nous pratiquons un examen de sang et établissons 24 nouveaux ensembles, répartis sur deux mois. Nous prévoyons, en outre que la malade accusera un accroissement de fatigue au début de chacun d'eux. Le Pr Baufle a constaté l'exactitude de ces prévisions, mais il a observé que si les premières

prévisions étaient rigoureusement vérifiées, l'écart de temps entre l'instant prévu et l'instant réel de la fatigue était d'autant plus grand que la prévision était plus lointaine pour atteindre un jour à la fin des deux mois. Évidemment, la précision de la prévision diminue avec le temps ; c'est là une conséquence du calcul des probabilités.

Après un traitement local magistral pendant lequel l'état pulmonaire n'a pas changé, la malade est revenue chez elle. Des imprudences répétées, suivies de bronchites, traitées classiquement, sont à signaler.

Un an après, Mme X... a présenté des signes de déficience cardiaque qu'elle n'a pu supporter.

De cette observation, d'ailleurs incomplète, il est difficile de ne pas retenir les prévisions effectuées et leurs vérifications d'une part ; d'autre part, le fait que cette malade, condamnée par les médecins dans un bref délai a été prolongée de plus d'un an par notre méthode. Par ailleurs, on observe l'amélioration très rapide et très notable au début du traitement, et l'importance de nos prévisions en cours de maladie.

- 4) En fin 1943, M. X..., 56 ans, vient nous voir de la part de son médecin traitant, parce que son asthme bronchique est rebelle à toute thérapeutique et spécialement au vaccin de Minet, depuis quinze ans environ. Le médecin traitant pratique cette médication aux instants favorables, dès le quatrième jour de ce traitement, le malade accuse un bien-être qui lui était inconnu jusqu'alors ; il peut dormir sur le dos sans essoufflements, la crise est disparue. A la fin du traitement, qui a duré un mois, M. X... a pu reprendre toute son activité dans son usine et mener une vie normale. Cet état persiste actuellement.

*D) Observation de M. le Dr Febvre  
Professeur agrégé de chimie pharmaceutique  
à l'École de Médecine de Clermont-Ferrand*

2 juin 1945, Mlle S..., 33 ans. — Présente une asthénie marquée avec amaigrissement progressif et des troubles gastro-hépatiques, avec vomissements assez fréquents le soir.

Elle a utilisé, depuis plusieurs années, une thérapeutique symptomatique sans résultats marqués — injections de Gaulrol — pansements gastriques — draineurs hépatiques.

*Antécédents personnels* : a eu les maladies infantiles habituelles (oreillons, rougeole, varicelle), puis une appen-

disectomie à 14 ans ; une pleurésie droite à 24 ans, dont elle conserve la voussure caractéristique et enfin, une thyroïdectomie à 30 ans.

*Antécédents héréditaires* : père mort à 75 ans d'une crise d'urémie, mère en bonne santé, toujours droite à 70 ans.

*Examen* : thorax un peu déformé, grande maigreur, poids 49 kgs.

Sang (E. Pinel).

| Métamyélocytes | Polynucléaires |    |       |     |     |    |    |         | Groupes de<br>granulats |
|----------------|----------------|----|-------|-----|-----|----|----|---------|-------------------------|
|                | N              | B  | à gts | éos | Eos | GM | MM | Lymphos |                         |
| Lame 1 ...     | 1              | 78 | 5     | 0   | 0   | 0  | 1  | 5       | 11                      |
| Lame 2 ...     | 0              | 77 | 5     | 0   | 0   | 0  | 1  | 7       | 18                      |

avec globules rouges parfois altérés.

*Traitement* : injections d'un agent hyperleucolytique aux instants favorables.

6 juillet : l'état général est satisfaisant, l'asthénie a disparu, la malade a repris du poids (environ 1 kg.) et n'a pas eu de vomissements depuis le début du traitement.

L'examen du sang donne une polynucléose à 70, avec prédominance des mononucléaires sur les lymphocytes, et un groupe de granulations, elle est calée, il n'y a plus d'instants favorables. La malade continue une injection intramusculaire tous les deux jours pour stabiliser le traitement ; ceci pendant trois semaines.

6) *Observation de M. A. Favre, Chirurgien-Dentiste  
dans un cas de pyorrhée*

M. F..., 36 ans. — Se présente à mon cabinet accusant des douleurs très vives dans la mâchoire inférieure.

*Examen clinique.* — Dents en bon état. Il manque  
45 : — et : 5  
: — et : 7 perdues il y a une quinzaine d'années.

Gencives enflammées, gonflées. Le bloc incisif inférieur est bordé d'un feston caractéristique et comme gangréné, l'haleine est chaude, fétide, les douleurs sont vives au niveau des molaires. Le malade est gêné pour s'alimenter.

Je fais un détartrage sommaire et prescris, une fois par jour, l'emploi d'un dentifrice médicamenteux, le Trigol-(Novarsénobenzol). L'amélioration ne permet pas d'espérer une guérison.

Connaissant Pinel et ses travaux, notamment sa méthode des instants favorables dans le traitement des infections, je

lui soumetts le cas. Nous décidons de l'appliquer et le médecin traitant pratique rigoureusement l'auto-hémo, dont j'avais eu l'idée, suivant la technique de Pinel. Le traitement est appliqué comme il suit : prise de sang et étalements faits à l'Hémo-Étaleur automatique. L'examen de sang est fait le 7-2-45. Le traitement va du 9-2-45 au 18-3-45 avec 12 instants favorables qui sont suivis à la lettre par le malade.

*Résultats* : les douleurs disparaissent au bout des 4 ou 5 premières piqûres. A la fin du traitement, tous les phénomènes cliniques ont disparu : plus d'inflammation, plus de gencives sanguinolentes, et le malade peut se brosser fortement sans avoir de traces de sang.

Revu le malade trois mois après la fin du traitement pour seulement à ce moment lui finir son détartrage. Il déclare que aussitôt la dernière piqûre il n'a plus trouvé de traces de sang en se brossant. Il ajoute qu'au point de vue de son état général, il constate une grande amélioration. Il faut ajouter que le 26-3-45 un nouvel examen de sang avait été pratiqué pour contrôler le traitement et qu'à ce moment, il avait une nette amélioration de sa formule leucocytaire, sans instants favorables.

### *Formule leucocytaire (1)*

| <i>Le 7-2-45</i>            |    | <i>Le 26-3-45</i>           |    |
|-----------------------------|----|-----------------------------|----|
| Métamyélocytes .....        | 1  | Myéloblastes .....          | 2  |
| Polys. neutro .....         | 80 | Promyélocytes .....         | 1  |
| Polys. baso .....           | 1  | Myélocytes .....            | 1  |
| Polys. à granulations éosi- |    | Métamyélocytes .....        | 0  |
| nophiles .....              | 1  | Polys. neutro .....         | 60 |
| Éosinophiles .....          | 1  | Polys. baso .....           | 7  |
| G. Monos. ....              | 0  | Polys. à granulations éosi- |    |
| M. Monos. ....              | 14 | nophiles .....              | 2  |
| P. Lymphos. ....            | 2  | Éosinophiles .....          | 1  |
|                             |    | G. Monos. ....              | 7  |
|                             |    | M. Monos. ....              | 14 |
|                             |    | P. Lymphos. ....            | 5  |

---

(1) Ici, on constate l'importance considérable de la formule leucocytaire dans l'étude et le traitement de telles infections. Nous irons même plus loin ; en exprimant notre conviction que c'est par elle, principalement, que l'Art dentaire peut devenir une véritable science médicale.

## BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

*Archives de la Clinique Urologique de Necker* (t. IV, 1923 ; t. V, fasc. 1, 1925).

BARBEILLON. *Science et Thérapeutique*.

BOCAGE (A.) et AUBERT. *Sur la précision des numérations hématimétriques* (Comptes rendus à la Société Française d'Hématologie, t. VII, p. 1025 et suiv.).

BOHN (G.). *La Forme et le mouvement* (Paris, Flammarion, 1921).

CAHN (Th.). *Les Phénomènes Biologiques dans le cadre des Sciences exactes* (Hermann, 1933).

CAULLERY (M.). *Le Parasitisme et la symbiose* (Paris, Doin, 1925).

FAURÉ-FRÉMIET (E.). *La Cinétique du développement* (Paris, Presses Universitaires, 1925).

GLANGEAUD (L.). *Origine et Mode de formation des sédiments détritiques* (Revue Sciences, n° 30, avril-mai 1939).

HALDANE (J. B. S.). *The causes of evolution* (London, 1932).

KOSTITZIN (V.-A.). *Biologie Mathématique* (Paris, A. Colin, 1937).

LAIGNEL-LAVASTINE. *L'Activité nerveuse sympathique et endocrine au point de vue des rythmes individuels* (Librairie Lavan-dier, Lyon).

LECOMTE DU NOUY. *Méthodes physiques en Biologie et en médecine*.

LOTKA (A. J.). *Elements of physical biology* (Baltimore, Wil-liams, 1925).

MEYERSON (E.). *Essais* (Librairie Philosophique J. Vrin, 1936).

NICOLLE (Ch.). *Biologie de l'Invention* (Paris, 1932).

PEARL (R.). *Introduction to medical biometry and statistics* (Phi-ladelphia, 1930).

- PINEL (S.). *Application systématique du Lipogon et du Pro-targol dans certaines complications aiguës de la blennorrhagie* (Thèse de Doctorat en Médecine, Paris, 1932, Le François, éditeur).
- RABAUD (E.). *Éléments de biologie générale* (Paris, Alcan, 1920) ; *L'Hérédité* (Paris, A. Colin, 1930) ; *Zoologie biologique* (Paris, Gauthier-Villars, 1934).
- RICHARD (G.). *Les Rythmes et la vie. Quelques rythmes microbiens* (Groupe d'Études médicales, philosophiques et biologiques (Librairie Lavandier, Lyon).
- SÉZARY (A.). *Journal médical français* (mars 1919) ; *Vaccino-thérapie intensive dans le rhumatisme blennorrhagique* (Comptes rendus à la Société de Biologie, 8 novembre 1919).
- TEISSIER (G.). *Dysharmonies et discontinuités dans la croissance* (Paris, Hermann, 1934).
- THALÈS, 1934 (Alcan, éditeur).
- Union Thérapeutique. *Le Phosphore et les médications des globules blancs* (G. Doin, Paris, 1934).
- VOLTERRA (L.). *Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie* (Paris, Gauthiers-Villars, 1931).
- VOLTERRA (L.) et D'ANCONA (U.). *Les Associations biologiques au point de vue mathématique* (Paris, Hermann, 1935).
-

## TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

|                                                                                          | <b>PAGES</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Schéma de principe de l'Hémo-Étaleur.....                                                | 9            |
| Étude des étalements sanguins effectués à l'Hémo-Étaleur.....                            | 10-11        |
| Schémas de polynucléaires en voie de destruction et de groupes de granulations .....     | 14           |
| Tableau des résultats obtenus dans l'étude qualitative des étalements sanguins. ....     | 16-17        |
| Variations types des pourcentages de leucocytes en excès au cours du temps .....         | 20           |
| Graphique relatif à la thérapeutique des instants favorables. ....                       | 22           |
| Résumé des résultats obtenus dans l'étude quantitative des étalements sanguins. ....     | 23           |
| Schéma d'une courbe de polynucléose. ....                                                | 24           |
| Développement comparé des microbes et des globules blancs. ....                          | 25           |
| Évolution des températures au cours du temps dans les cas pathologiques. ....            | 40-41        |
| Autre exemple d'évolution des températures au cours des divers traitements.....          | 42-46        |
| Graphique de la croissance du Cobaye d'après Minot....                                   | 50           |
| Exemple numérique de combinaisons. ....                                                  | 63           |
| Graphique relatif à l'évolution et au diagnostic d'une ulcération du dos de la main..... | 72-73        |

---

1945. — Imprimerie des Presses Universitaires de France. — Vendôme (France)

O.P.L. 31.0455

ÉDIT. N° 21140

IMP. N° 10646









# BIBLIOTHÈQUE DE PHILOSOPHIE CONTEMPORAINE

## PUBLICATIONS RÉCENTES

### Histoire de la Philosophie et Philosophie générale

Section dirigée par Émile BRÉHIER  
Membre de l'Institut, professeur à la Sorbonne

|                                                                        |       |
|------------------------------------------------------------------------|-------|
| BLONDEL (M.). — <i>La Philosophie et l'esprit chrétien :</i>           |       |
| T. I : <i>Autonomie essentielle et connexion indéclinable</i> , in-8°. | 80 »  |
| BRUNSCHVIG (L.). — <i>Héritage de mots, héritage d'idées</i> , in-8°   | 50 »  |
| CHAIN-RUY (J.). — <i>J.-B. Vico, Œuvres choisies</i> , in-8°           | 120 » |
| GÉRARD (R.). — <i>Les Chemins divers de la connaissance</i> , in-8°.   | 120 » |
| LAPORTE (J.). — <i>Le Rationalisme de Descartes</i> , in-8°            | 300 » |
| NOGUÉ (J.). — <i>Esquisse d'un système des qualités sensibles</i> ..   | 120 » |
| PARODI (D.). — <i>Le Problème politique et la démocratie</i> , in-8°.  | 60 »  |
| PRZYLUCKI (J.). — <i>Créer</i> , in-8°                                 | 70 »  |

### Morale et Valeurs

Section dirigée par René LE SENNE  
Professeur à la Sorbonne

|                                                         |       |
|---------------------------------------------------------|-------|
| NABERT (J.). — <i>Éléments pour une éthique</i> , in-8° | 90 »  |
| POLIN (R.). — <i>La Création des valeurs</i> , in-8°    | 100 » |
| — <i>La Compréhension des valeurs</i> , in-8°           | 60 »  |

### Psychologie et Sociologie

Section dirigée par Maurice PRADINES  
Professeur à la Sorbonne

|                                                                         |       |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| BONNARDEL (R.). — <i>L'Adaptation de l'homme à son métier</i> , in-8°   | 120 » |
| BOUTONIER (J.). — <i>L'Angoisse</i> , in-8°                             | 160 » |
| — <i>Les Défaillances de la volonté</i> , in-8°                         | 60 »  |
| CAVÉ (D <sup>r</sup> M.). — <i>L'Œuvre paradoxale de Freud</i> , in-8°  | 60 »  |
| CAZENEUVE (J.). — <i>La Psychologie du prisonnier de guerre</i> , in-8° | 60 »  |
| DESOILLE (R.). — <i>Le Rêve éveillé en psychothérapie</i> , in-8°       | 200 » |
| MERLEAU-PONTY (M.). — <i>La Structure du comportement</i> , in-8°       | 110 » |
| STOETZEL (J.). — <i>Théorie des opinions</i> , in-8°                    | 150 » |
| VIDAL (A.). — <i>Conscience de soi et structures mentales</i> , in-8°   | 60 »  |
| WALLON (H.). — <i>Les Origines de la pensée chez l'enfant :</i>         |       |
| T. I : <i>Les Moyens intellectuels</i> , in-8°                          | 160 » |
| T. II : <i>Les Tâches intellectuelles</i> , in-8°                       | 200 » |

### Logique et Philosophie des sciences

Section dirigée par Gaston BACHELARD  
Professeur à la Sorbonne

|                                                                                                    |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| BUJEAU (L.-V.). — <i>La Philosophie entomologique de J.-H. Fabre</i> , in-8°                       | 35 » |
| BONNOT (L.). — <i>Essai sur les fondements de la logique et de la méthodologie causale</i> , in-8° | 80 » |
| PINEL (É.). — <i>La Méthode statistique en médecine</i> , in-8°                                    | 80 » |