

vera exclusivement pour les animaux « à sang chaud ». L'essentiel sera, comme toujours, d'établir les relations naturelles des phénomènes et de reconstruire leur évolution généalogique.

La conclusion générale, à laquelle nous a conduit l'examen comparatif de la réaction phagocytaire, facilitera l'étude plus détaillée de l'inflammation des vertébrés.

HUITIÈME LEÇON

SOMMAIRE. — Variétés des leucocytes. — Provenance de ces formes. — Mobilité. — Propriétés phagocytaires. — État des microbes englobés. — Leur vitalité et leur virulence. Sensibilité des leucocytes. — Sensibilité tactile. — Chimiotaxie. — Recherches de M. BUCHNER. — Leucocytose. — Digestion intracellulaire. — Destruction des microbes surtout chez les animaux réfractaires. — Action vis-à-vis des spores résistantes. Multiplication des leucocytes par division directe et indirecte. — Transformations progressives. — Fusion des lobes nucléaires.

Pour simplifier notre tâche, nous pouvons examiner séparément les diverses parties de la réaction inflammatoire des vertébrés et commencer par une étude des acteurs principaux de ce phénomène : les leucocytes.

Sous ce nom, on désigne les globules blancs du sang et de la lymphe, dont on distingue plusieurs variétés. D'abord on trouve des petits leucocytes avec un grand noyau rond et une quantité très petite de protoplasma qui forme une couche très mince autour du noyau. Ces cellules, (fig. 53, a) qu'on désigne souvent sous le nom de *lymphocytes*, parce qu'elles sont en grande

quantité fournies par les ganglions lymphatiques, se colorent facilement par toutes sortes de couleurs, notamment par les couleurs d'aniline, qui teintent le noyau d'une façon intense, tandis que le protoplasma ne se colore que faiblement. Les lymphocytes présentent tous les degrés de passage aux leucocytes les plus volumineux, munis d'un noyau unique, riche en suc nucléaire, et se colorant facilement avec les couleurs d'aniline. Cependant, le noyau de ces grands leucocytes se colore moins intensément que celui des lymphocytes,

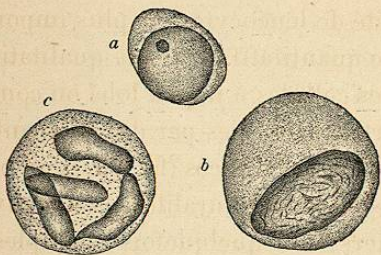


FIG. 53. — Trois formes de leucocytes.

tandis que le protoplasma se colore de la même façon ou plutôt encore mieux. Parmi ces leucocytes, qu'on désigne sous le nom de *leucocytes mononucléaires*, il y a des cellules avec un noyau rond ou ovale (fig. 53, *b*), mais parfois aussi un noyau en forme d'un rein ou d'une fève. Cette espèce de leucocytes a une grande ressemblance avec certains éléments fixes du tissu conjonctif, ainsi qu'avec des cellules endothéliales et des cellules de la pulpe splénique. On est donc souvent embarrassé, surtout lorsqu'on trouve ces leucocytes mononucléaires en dehors des vaisseaux, pour les distinguer des autres espèces de cellules mentionnées.

Les deux catégories suivantes de leucocytes sont au contraire très facilement reconnaissables au mi-

lieu de toutes sortes d'éléments histologiques. Ce sont d'abord les *leucocytes éosinophiles* de M. EHRLICH, cellules munies d'un noyau le plus souvent lobé et en général de forme très variable, et renfermant dans le protoplasma des grosses granulations, qui ne se colorent pas par les couleurs d'aniline basiques (telles la fuchsine, violet de méthyle ou de gentiane, bleu de méthylène, vésuvine et autres), mais se colorent très bien par les couleurs d'aniline acides, surtout par l'éosine, qui les teint en rose foncé (pl. III fig. 2).

La quatrième variété de leucocytes, la plus importante au point de vue quantitatif et même qualitatif, est représentée par des cellules à noyau lobé ou composé de plusieurs portions, réunies par des filaments nucléaires souvent tellement minces (fig. 53, *c*) qu'on pourrait croire à une véritable pluralité des noyaux. En réalité, ces derniers sont quelquefois multiples, de sorte que le nom de *leucocytes polynucléaires*, qu'on leur donne, est pleinement justifié, et pourtant la grande majorité de ces cellules ne possèdent qu'un seul noyau divisé en plusieurs parties, réunies entre elles en un tout entier. Les formes de ces noyaux composés sont excessivement variables; les plus fréquentes présentent une ressemblance avec une feuille de trèfle ou avec une framboise; quelquefois aussi le noyau présente une forme annulaire. En dehors du noyau ces leucocytes possèdent encore une sphère d'attraction, composée de petits filaments achromatiques et renfermant un petit corps central chromatique. Cette particularité a été dernièrement décou-

verte par M. FLEMMING (1) dans les leucocytes des larves de la salamandre (pl. II, fig. 7).

Les leucocytes polynucléaires se distinguent d'autres globules blancs par l'action des couleurs d'aniline. Tandis que ces dernières colorent leur noyau très fortement, le protoplasma reste pour la plupart complètement incolore. Ce dernier renferme des granulations, quelquefois très abondantes (comme chez le lapin), qui ne se colorent que par un mélange des couleurs acides avec des couleurs basiques, de sorte qu'on désigne souvent ces leucocytes polynucléaires sous le nom de *leucocytes neutrophiles*.

Quoique la démonstration de la multiplicité des variétés des leucocytes ait été déjà fournie par MAX SCHULTZE (2), en 1865, les notions exactes sur ces différentes formes ne datent que des découvertes de M. EHRLICH (3). En examinant le nombre relatif des leucocytes dans le sang, on a pu voir facilement que les cellules neutrophiles sont de beaucoup les plus fréquentes. Ainsi elles seules représentent les trois quarts du nombre total des leucocytes, tandis que les autres variétés ne forment qu'un quart de ce nombre.

On a cru d'abord que ces variétés correspondent à la différence d'origine des leucocytes, et que les petites cellules ne proviennent que des ganglions lymphatiques,

(1) *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 1891, t. XXXVII, p. 249, pl. XIII et XIV.

(2) *Archiv für mikroskop. Anat.*, 1865, t. I.

(3) Les mémoires précieux de M. EHRLICH ont été réunis dernièrement dans un volume : *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*, Berlin, 1891.

tiques, tandis que les autres leucocytes dériveraient de la moelle des os. On a donc voulu diviser ces cellules en deux groupes : *lymphocytes* et *myélocytes*. Cependant on a dû abandonner cette classification, d'abord parce que les petites cellules peuvent être fournies aussi par d'autres organes, comme la rate et la moelle des os, et encore parce que cette dernière ne peut être nullement envisagée comme l'unique productrice des myélocytes. Le résultat le mieux prouvé a été fourni par M. EHRLICH, qui montra que les leucocytes éosinophiles sont surtout produits par la moelle des os, de sorte que la fréquence anormale de ces cellules dans le sang peut indiquer une affection de cet organe, comme dans la leucémie ostéomyélique. Mais les leucocytes polynucléaires ordinaires, ou neutrophiles, se développent dans le sang même aux dépens des petites cellules, fournies par différents organes, fait sur lequel a surtout insisté M. OUSKOFF (1).

En examinant cette question de l'origine des leucocytes, il ne faut point oublier que ces cellules se trouvent déjà dans le sang des Cyclostomes, poissons inférieurs qui ne possèdent ni ganglions lymphatiques, ni moelle des os, ni rate, et chez lesquels les leucocytes dérivent des cellules mésodermiques de l'embryon et peut-être encore de l'endothélium des vaisseaux sanguins.

Comme il a été prouvé par LIEBERKUHIN, les leucocytes sont des cellules mobiles, capables d'émettre des appendices protoplasmiques et de changer de

(1) *Le sang comme tissu* (en russe), Saint-Pétersbourg, 1890.

cocytes des souris et des cobayes vis-à-vis de la bactérie charbonneuse, ou les leucocytes des pigeons et des lapins vis-à-vis de la bactérie du choléra des poules, ou encore les leucocytes des cobayes sensibles par rapport au vibrion de la septicémie vibrienne, etc.

Il y a donc une sorte de refus de la part des leucocytes à englober certains microbes nuisibles, comme il y a un refus du plasmode envers plusieurs substances; comme il y a aussi un refus des cellules ectodermiques des éponges pour laisser pénétrer les corps nuisibles. De ces faits on a conclu que les leucocytes en général n'étaient capables que d'englober des microbes déjà préalablement dépourvus de leur virulence, déduction qui est aussi peu fondée que celle qui prétend que les leucocytes ne peuvent s'incorporer que des microbes morts. D'abord il y a plusieurs maladies, comme la tuberculose, la lèpre, la septicémie des souris, le rouget des pores, la gourme des chevaux, dans lesquelles la très grande majorité des microbes se trouvent dans l'intérieur des phagocytes en général et des leucocytes en particulier. Ce sont donc des bactéries pleinement virulentes qui ont été englobées par ces cellules. Mais même chez les animaux peu sensibles, comme les rats vis-à-vis du bacille tuberculeux, les microbes sont facilement et totalement englobés par les phagocytes, ce qui n'empêche point que ces bacilles, englobés d'abord, inoculés ensuite à des animaux sensibles, comme le cobaye, ne leur donnent une tuberculose mortelle. Les bacilles étaient donc englobés à l'état

virulent. Si on isole un phagocyte d'un animal, rempli de microbes vis-à-vis desquels cet animal est réfractaire, par exemple un leucocyte d'un pigeon réfractaire au charbon, et renfermant des bacilles charbonneux, et si on le sème dans du bouillon, on obtient une culture virulente pour les animaux sensibles.

Les leucocytes peuvent donc englober des microbes virulents, fait général, qui peut être démontré encore par un autre genre de preuves. Les deux catégories de leucocytes qui jouent un rôle phagocytaire, grands leucocytes mononucléaires et leucocytes neutrophiles, présentent une différence par rapport aux diverses espèces de microbes. Ainsi les leucocytes mononucléaires de l'homme n'englobent ni les streptocoques de l'érysipèle, ni les gonocoques, tandis que ces deux microbes sont facilement englobés par les leucocytes polynucléaires neutrophiles (1). Ce choix démontre que les microbes évités par les leucocytes mononucléaires ne sont point des corps inactifs, puisque dans ce cas ils seraient, comme les corps inactifs en général, englobés aussi par cette variété de globules blancs. D'un autre côté, les bacilles de la lèpre ne sont jamais englobés par les leucocytes polynucléaires neutrophiles, et sont au contraire très facilement dévorés par les cellules mononucléaires (2).

Dans ces variations on peut facilement entrevoir une sensibilité différente des deux espèces de leucocytes

(1) *Archives de VIRCHOW*, t. CVII, 1887, p. 227.

(2) *Ibid.*, p. 228 et SAWTCHENKO, *Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie*, t. IX, 1890, p. 252.

vis-à-vis des microbes, sensibilité qui tient sans doute de la chimiotaxie.

Des recherches sur la phagocytose exercée par des cellules mobiles ont déjà fait prévoir une action à distance (1) sur le protoplasma des leucocytes. Mais c'est M. LEBER (2) qui, en 1888, exposa pour la première fois d'une façon précise le rôle joué par la sensibilité chimiotactique des phagocytes. Dans ses expériences sur la kératite provoquée par une substance cristallisable, extraite des cultures de *Staphylococcus aureus*, il a démontré que les leucocytes sont attirés à distance vers le point d'introduction de cette substance. Des petits tubes en verre, contenant cette dernière, et introduits dans la chambre antérieure de l'œil des lapins, se remplissaient d'une masse de leucocytes, bien que ces cellules, à cause de la disposition des tubes, fussent obligées de se mouvoir en sens inverse de la pesanteur.

Cette découverte importante est devenue le point de départ de toute une série de recherches, qui prouvèrent sans contradiction l'existence, chez les leucocytes, d'une propriété chimiotactique tout à fait comparable à celle des plasmodes et d'autres organismes inférieurs. D'abord M. LUBARSCH (3) montra que les

(1) *Untersuchungen über die intracelluläre Verdauung*, dans les *Arbeiten des Zool. Inst. Wien.*, 1883, t. V. p. 159.

(2) *Fortschritte der Medicin*, t. VI, 1888, p. 460. Voir aussi le grand travail de M. LEBER, « Die Entstehung der Entzündung », publié à Leipzig, en mai 1891. Comme mon manuscrit était déjà rédigé à cette époque, je ne puis pas citer cette monographie aussi souvent que j'en aurais l'intention.

(3) *Fortschritte d. Medicin*, 1888, t. VI, n° 4 et *Centralbl. f. Bakteriologie*, t. VI, nos 18-20.

leucocytes des grenouilles sont plus facilement attirés par des bactéries vivantes que par ces mêmes bacilles tués préalablement par la chaleur. M. PECKELHARING (1) constata ensuite que les leucocytes du même animal sont beaucoup plus vivement attirés par les bacilles charbonneux que par une substance inactive, comme les filaments de coton. Beaucoup de faits d'une haute importance ont été fournis par MM. MASSART et BORDET (2) qui prouvèrent que les leucocytes de la grenouille sont attirés en grand nombre par les liquides de culture de divers microbes, notamment du *Staphylococcus pyogenes albus*, ainsi que par le transsudat pleuro-péritonéal des grenouilles, empoisonnées par la bile de bœuf. Parmi les produits d'oxydation des substances albuminoïdes, examinées par les mêmes savants, la leucine seule a exercé une influence attractive envers les leucocytes de la grenouille, tandis que la créatine, la créatinine, l'allantoïne et d'autres encore n'ont provoqué aucune manifestation chimiotactique.

M. GABRITCHEVSKY (3), dans un travail exécuté dans mon laboratoire, démontra que les leucocytes des mammifères, notamment des lapins, sont beaucoup plus sensibles aux excitations chimiques que ceux de la grenouille. Il prouva aussi que tandis que les cultures stérilisées ou vivantes de la plupart des bactéries pathogènes et saprophytes, ainsi que la papayotine,

(1) *Semaine médicale*, n° 22, 1889, p. 184.

(2) *Recherches sur l'irritabilité des leucocytes*, *Journ. publ. p. la Soc. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles*, 1890, 3 février.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890, p. 346.

attirent vivement les leucocytes, les microbes les plus virulents, comme les bactéries du choléra des poules, l'acide lactique, les solutions à 10 p. 100 de sels de sodium et de potassium, l'alcool, le chloroforme, la glycérine, le jéquirity, la bile et la quinine repoussent au contraire les leucocytes. Plusieurs autres substances, comme l'eau, les solutions moyennes ou faibles de sels de sodium et de potassium, la peptone, la phloridzine, etc., se comportent vis-à-vis des leucocytes d'une façon indifférente.

M. BUCHNER (1), après avoir confirmé les données susmentionnées sur la propriété chimiotactique des leucocytes, a voulu préciser les substances, contenues dans les cultures des bactéries, qui provoquent cette sensibilité. Avec des protéines de différentes espèces (du bacille pyocyanique, typhique, subtilis, du *Staphylococcus pyogenes aureus* et autres encore), M. BUCHNER et ses collaborateurs, MM. LANGE et RÖMER, obtinrent une attraction très considérable des leucocytes du lapin. Le même effet a été provoqué par l'introduction de la caséine du gluten, ainsi que de quelques alcali-albumines d'origine animale. Les substances provenant de la décomposition des cellules bactériennes n'ont au contraire, à l'exception de la leucine, manifesté aucune influence attractive sur les leucocytes. M. BUCHNER se croit autorisé à conclure de ces faits que seul le contenu des bactéries, et non leurs produits sécrétés, provoque une action chimiotactique sur les leucocytes. Cependant il faut

(1) *Berliner klinische Wochenschrift*, 1890, n° 47.

observer que M. BUCHNER est loin d'avoir démontré ces conclusions. Il est évident que parmi les produits bactériens, qui peuvent jouer un rôle dans la question de la chimiotaxie, ce sont surtout les produits toxiques dont il faut tenir compte. Or, ces produits se distinguent justement par la facilité avec laquelle ils adhèrent à des substances albuminoïdes et à d'autres encore, de sorte que pour le moment on est loin de pouvoir les isoler et étudier le rôle qui leur est dévolu. D'un autre côté les produits de décomposition plus avancée, comme l'ammoniaque et ses sels, le scatol et bien d'autres, ne présentent point une importance aussi grande dans la question de la sensibilité des leucocytes dans l'organisme animal, de sorte que de leur inertie chimiotactique on n'a aucun droit de tirer de graves conclusions. Et pourtant parmi ces substances il y a la leucine qui, comme l'ont démontré MM. MASSART et BOBDET et comme l'a confirmé M. BUCHNER lui-même, exerce une influence attractive sur les leucocytes.

La question soulevée par M. BUCHNER n'est point encore assez mûre pour être résolue dans l'état actuel de la chimie physiologique. On n'a donc pas le droit de s'appuyer sur la conclusion formulée par ce savant pour affirmer que la chimiotaxie des leucocytes ne peut être excitée que par des bactéries mortes ou lésées dont le contenu serait dissous dans le liquide qui le contient. Même dans le cas où la thèse de M. BUCHNER pourrait être démontrée, il faudrait tenir compte de ce que, dans tout milieu où se trouvent les bactéries, à côté de ces microbes vivants il y a un certain nombre de morts. Ces derniers, attirant les

leucocytes, les auraient mis par cela en contact avec des bactéries vivantes, ce qui aboutirait au même résultat que si les bactéries vivantes exerçaient elles-mêmes une provocation chimiotactique. Mais, même en dehors de ces réflexions, il y a un nombre suffisant de faits bien constatés qui plaident contre l'hypothèse supposée. Ainsi, outre l'attraction plus considérable des leucocytes, exercée par les bactériidies vivantes dans les expériences de M. LUBARSCH, ce sont surtout les cas d'englobement des bactéries ainsi que d'autres parasites à l'état vivant, qui rejettent cette hypothèse.

Bien plus, les données apportées par M. BUCHNER même fournissent des arguments contre la supposition que les leucocytes ne sont point attirés par les bactéries en pleine activité. Dans ses expériences, exécutées avec M. ROEMER, M. BUCHNER a réussi à provoquer une forte leucocytose générale du sang après des injections intraveineuses de protéines bactériennes, notamment de celle du bacille pyocyanique. Le nombre des globules blancs dans ces conditions a été sept fois plus grand qu'à l'état normal. Eh bien, la leucocytose est un fait extrêmement fréquent dans les maladies infectieuses en général. Si dans quelques-unes, comme par exemple dans la fièvre typhoïde de l'homme, on n'a pas toujours vu d'augmentation du nombre des leucocytes, on l'a bien observée dans la grande majorité des autres infections. Ainsi le charbon bactérien chez les animaux qui en meurent (comme les cobayes, chevaux, bœufs et autres) s'accompagne d'une masse de bactériidies

bien vivantes dans le sang, et provoque néanmoins une forte leucocytose, comme cela a été bien des fois constaté par plusieurs observateurs (1). D'après MM. v. LIMBECK (2) et PÉE (3) la leucocytose est constante dans l'érysipèle de l'homme. Elle se maintient pendant la période fébrile, accompagnée d'une abondance de streptocoques vivants, et cesse après la crise, lorsque l'organisme renferme une masse de ces microbes morts.

La marche parallèle de la leucocytose avec l'état le plus actif des bactéries résulte aussi des recherches de M. v. LIMBECK sur la pneumonie fibrineuse de l'homme. Le tracé du nombre des globules blancs correspond exactement à celui de la température : la leucocytose tombe d'une façon critique dans les cas où la température baisse brusquement, tandis que dans les cas où la maladie aboutit à une lysis, l'augmentation des leucocytes ne disparaît que lentement.

Dans ses expériences sur les chiens, M. v. LIMBECK a vu l'injection du *Staphylococcus pyogenes aureus* dans l'articulation du genou être presque immédiatement suivie par une très considérable leucocytose, à une période où il n'y avait encore aucun phénomène local.

Il y a donc toujours leucocytose, c'est-à-dire manifestation de la propriété chimiotactique, précisément dans la période de la plus grande prolifération

(1) BOLLINGER, *Milzbrand*. 1872, pp. 2, 101.

(2) V. LIMBECK, *Klinisches und Experimentelles über die entzündliche Leucocytose*, Prag, 1889.

(3) H. PÉE, *Untersuchungen über Leucocytose*, Berlin, 1890, p. 13.