

des microbes, et, au contraire, diminution de la leucocytose au moment de la mort des bactéries pathogènes. Il ne faut pas oublier non plus que, d'après les recherches antérieures de M. BUCHNER (1), les mêmes protéines des bactéries, qu'il considère comme résidant exclusivement dans l'intérieur de la cellule bactérienne, provoquent la fièvre, c'est-à-dire le phénomène qui accompagne la période de la prolifération et non celle de la mort des microbes pathogènes.

Comme on l'a constaté pour le plasmode et plusieurs autres organismes inférieurs, les leucocytes aussi sont capables d'autres sensibilités que la chimiotaxie. Leur sensibilité tactile, qui leur sert à l'englobement des corps étrangers, est développée à un très haut degré. Lorsque les leucocytes rencontrent une surface résistante, ils réagissent en se mettant en contact avec elle par leur plus large surface possible, comme l'ont formulé MM. MASSART et BORDET. Grâce à cette propriété, les leucocytes peuvent pénétrer à travers les pores les plus fins et s'introduire dans la moelle du sureau et même dans les corps les plus compacts, comme l'os et l'ivoire.

Les différences physiques du milieu ambiant, telles que la variation de la température, de la pression, de la vitesse du mouvement du liquide et probablement bien d'autres encore, doivent être appréciées par les leucocytes. Il serait bien intéressant d'étudier ces propriétés physiotactiques des globules blancs d'une façon méthodique et précise.

(1) *Berliner klinische Wochenschrift*, 1890, n° 30, p. 673.

Attirés à distance grâce à leur chimiotaxie, les leucocytes s'approchent des microbes et d'autres corps qu'ils englobent en se servant de leur sensibilité tactile. Une fois dans l'intérieur des leucocytes, ces corps subissent une influence de la part de ces cellules. On a déjà vu depuis longtemps que les globules rouges, englobés par les leucocytes, se dissolvent pour une part, laissant un résidu pigmentaire. D'un autre côté on peut facilement suivre les changements subis par des globules de pus dans l'intérieur des leucocytes. Ces globules se colorent de plus en plus mal et finissent par se transformer en granulations éparses, qui se dissolvent en partie. Ces changements sont dus au contenu du leucocyte et doivent être interprétés comme un acte de digestion intracellulaire. La preuve de cette conclusion est fournie par la découverte de diastases dans le corps des leucocytes. Ainsi, M. ROSBACH (1) a constaté l'existence d'un ferment amylytique dans les leucocytes de différents organes, notamment dans ceux des tonsilles. M. LEBER (2) a trouvé que le pus d'un hypopion, totalement privé de microbes et renfermant de la fibrine coagulée, digère cette dernière à la température de 25°; le même pus liquéfie également la gélatine. Cette propriété digestive peut être détruite par un chauffage préalable, ce qui prouve que la diastase des leucocytes est, comme les autres diastases, attaquant par les températures élevées.

La digestion des substances albuminoïdes par les

(1) *Deut. med. Woch.* 1890, p. 389.

(2) *Die Entstehung der Entzündung*, p. 508.



leucocytes peut être très bien démontrée par l'observation des changements graduels des fibres musculaires, englobés par les leucocytes dans les cas d'atrophie aiguë du tissu musculaire. Ce phénomène digestif explique à lui seul la présence de la peptone dans les leucocytes, tant de fois démontrée par M. HORMEISTER, sans qu'il soit besoin de recourir à l'hypothèse de ce savant, d'une absorption par ces cellules des peptones préparés dans le canal intestinal.

En ce qui concerne les conditions dans lesquelles s'opère cette digestion intracellulaire, nos connaissances sont encore très incomplètes. Dans un grand nombre d'expériences que j'ai faites avec des grains de tournesol bleus absorbés par des leucocytes, je n'ai vu que dans des cas exceptionnels la couleur bleue se changer en rouge (1). Il paraît donc que la digestion se fait par les leucocytes dans un milieu neutre ou alcalin, comme c'est le cas pour les phagocytes des spongilles.

Ce ne sont pas seulement les débris du tissu musculaire ou des globules du sang qui sont digérés par les leucocytes. Les microbes englobés subissent éga-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, p. 29. M. NETCHAEFF (*Archives de Virchow*, t. CXXV, 1891, p. 448) pense que dans les cas où j'ai accepté le changement de coloration de tournesol bleu en rouge, il ne s'agissait en effet que d'une illusion optique, ce qui lui est arrivé en observant les grains de tournesol dans l'intérieur des leucocytes. Mes recherches, poursuivies depuis plusieurs années, ne me laissent pas une ombre de doute sur la réalité du changement de coloration du tournesol. Je dois ajouter ici qu'en général la critique de mes travaux sur la digestion intracellulaire, faite par M. NETCHAEFF, démontre que cet observateur n'a jamais examiné les cas les plus classiques de ce phénomène, notamment la digestion des Protozoaires.

lement ce sort, au moins dans un grand nombre de cas. C'est surtout chez les animaux réfractaires qu'on peut le plus facilement observer ces phénomènes de digestion des bactéries dans l'intérieur des leucocytes. Ainsi rien n'est plus instructif que les changements des streptocoques de l'érysipèle dans les leucocytes des rats blancs. Les bactéries englobées se fusionnent en masses irrégulières, qui se colorent d'une façon incomplète, et rappellent au plus haut degré les phénomènes de digestion des bactéries sulfureuses dans le corps des Stentors, dont il a été question dans le second chapitre. Les bactériidies charbonneuses sont également digérées par les leucocytes d'un grand nombre d'animaux réfractaires. Les globules blancs des grenouilles, au lieu de présenter un milieu favorable pour le développement des bacilles charbonneux, comme l'a prétendu d'abord M. KOCH (1) et soutenu ensuite M. PETRUSCHKY (2), non seulement empêchent la croissance et la vie, mais tuent et digèrent ces bactéries. Toutes les phases de cette digestion correspondent exactement aux phénomènes de la digestion des bacilles saprophytes par des amibes. Comme chez ces dernières (v. le chapitre II), un grand nombre de bacilles englobés se colorent fortement par une vieille solution aqueuse de vésuvine, qui colore aussi (comme l'a également démontré M. BRUNO-HOFER) d'autres corps en voie de digestion dans les amibes. Après une période où les bactériidies englobées prennent facile-

(1) *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, publiés par M. COHN, 1876, t. II, p. 300.

(2) *Zeitschrift für Hygiene*, 1889, t. VII, p. 75.



ment la coloration foncée (fig. 54, 55) il en survient une autre, dans laquelle elles ne se colorent qu'en partie et finissent par ne point prendre de coloration. A la fin on n'aperçoit dans le leucocyte que la mem-

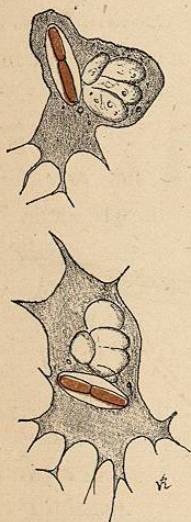


FIG. 54. — Une bactéri-  
die colorée par la vé-  
suvine, dans l'intérieur  
d'un leucocyte de la  
grenouille. Les deux  
figures représentent  
deux états de mouve-  
ment de la même cel-  
lule.

brane de la bactéri-  
die, qui est la  
partie la plus résistante; mais elle  
finit aussi par disparaître au bout  
d'un temps plus ou moins long. La  
digestion des bactéri-  
dies englobées  
se fait beaucoup plus vite dans les  
leucocytes des mammifères natu-  
rellement réfractaires, comme le  
chien et la poule, ou vaccinés con-  
tre le charbon, comme le lapin,  
ainsi qu'il suit des recherches de  
M. HESS (1) et des miennes pro-  
pres (2).

La digestion de bien d'autres  
microbes peut être facilement sui-  
vie dans le corps des leucocytes.  
Souvent on voit des vacuoles se  
former autour des bactéries englo-  
bées, comme on en voit dans le pro-  
toplasma des protozoaires et des  
myxomycètes en train de digérer

- (1) *Archives de Virchow*, 1887, t. CIX, p. 365.  
(2) *Archives de Virchow*, 1884, t. XCVII, p. 502.  
(3) *Ibid.*, 1887, t. CIX, p. 476.

brions de la septicémie vibronnienne dans ceux des  
cobayes réfractaires, des streptococques de l'éry-  
sipèle dans les leucocytes de l'homme (1), etc. La fa-  
çon dont s'accomplit cet acte destructeur et diges-

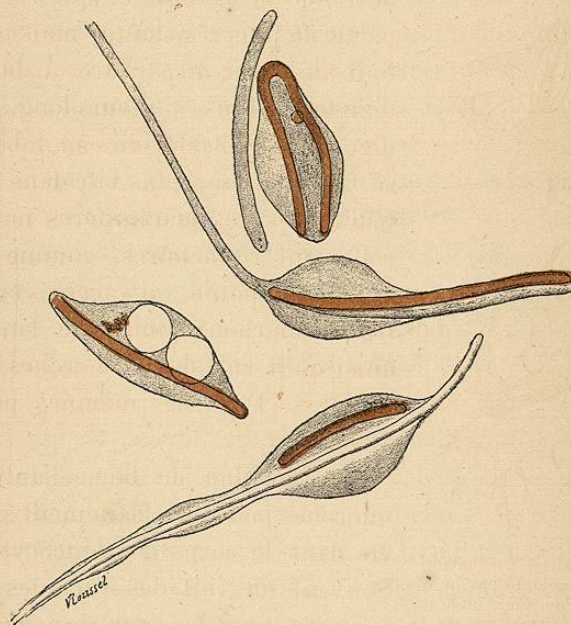


FIG. 55. — Quatre leucocytes de la grenouille, renfermant des bactéri-  
dies vivantes (incolorés) et tués (colorés).

tif ne peut être encore précisée pour le moment. On  
ne sait pas même si la substance qui tue les microbes  
est une diastase digestive ou autre chose. Le fait que  
les ferments des animaux supérieurs, comme la pep-  
sine et la trypsine, ne tuent point les bactéries, ne

- (1) *Archives de Virchow*, t. CVII, p. 209.



prouve pas qu'il n'y aurait pas d'autres ferments capables d'exercer une action bactéricide.

Quelques auteurs ont contesté en général la propriété digestive des leucocytes. M. SCHAEFER (1) émet cette opinion, après avoir observé que les substances albuminoïdes, ainsi que la graisse et les grains d'amidon, n'éprouvaient aucun changement dans les leucocytes des Tritons. Mais, comme ses observations ont été exécutées avec des leucocytes retirés de l'organisme et introduits dans une solution physiologique de chlorure de sodium, elles ne peuvent réfuter les faits acquis observés sur l'animal vivant. Tout dernièrement M. NETCHAEFF a voulu combattre la digestion intracellulaire des bactéries par les leucocytes, mais nous avons déjà mentionné le manque d'arguments fournis par cet auteur.

Il est donc incontestable que les leucocytes digèrent en général et digèrent les microbes en particulier, sans cependant qu'il s'ensuive nécessairement que ces cellules tuent et digèrent tous les microbes englobés. Dans certaines maladies, les leucocytes englobent une quantité de bactéries, telles que les bacilles de la tuberculose ou ceux du rouget des pores et de la septicémie des souris, en digèrent même un certain nombre, et pourtant il en reste encore assez pour résister aux leucocytes, se multiplier dans ces cellules et envahir l'organisme entier.

Mais dans plusieurs cas, où les leucocytes sont impuissants pour tuer le microbe, ils l'empêchent pour-

(1) *British medical Journal*, n° 1134, 1882, p. 573.

tant de croître ainsi que d'exercer son action nuisible. Les meilleurs exemples nous sont fournis par les spores des bactéries, en leur qualité de germes excessivement résistants. Les spores de la bactériidie sont facilement englobés par les leucocytes de beaucoup d'espèces animales, et entre autres par ceux des animaux réfractaires, comme la grenouille et la poule. Eh bien, malgré que ces spores poussent facilement dans le plasma lymphatique de ces espèces, elles sont incapables de germer et de croître dans le corps des leucocytes mêmes. Conservant leur vitalité ainsi que leur virulence pendant un temps souvent très long, les spores ne peuvent cependant exercer leur influence nuisible, empêchées qu'elles sont par les leucocytes vivants. Une fois pourtant que ces cellules ont subi un affaiblissement considérable, comme c'est le cas chez des poules refroidies ou chez les grenouilles réchauffées artificiellement, les spores germent dans l'intérieur des leucocytes morts ou affaiblis, et envahissent l'organisme entier (1). Ces expériences répétées plusieurs fois par M. TRAPEZNIKOFF (2) dans mon laboratoire, démontrent de la façon la plus évidente le rôle important et salutaire des leucocytes, dans les cas où ces cellules sont incapables de tuer la spore, et où les liquides de l'organisme sont complètement impuissants à protéger l'animal envahi.

On s'est beaucoup occupé de la question de la mul-

(1) Voir le travail de M. WAGNER, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890, p. 570.

(2) *Ibid.* 1891, p. 362.



tiplication des leucocytes. Leurs formes polynucléaires, avec leur noyau fragmenté, n'ont qu'à diviser leur protoplasma pour produire deux leucocytes nouveaux. Ce phénomène a été décrit par M. RANVIER (1) et observé par plusieurs autres observateurs, surtout par M. ARNOLD (2). Malgré les réserves qu'on fit longtemps, à la suite de la découverte d'une division karyokinétique ou indirecte, qu'on supposa généralement répandue, on finit par accepter la division simple ou directe des leucocytes polynucléaires. Mais, après s'être assuré de la réalité de ce phénomène, on alla si loin, qu'on nia complètement la propriété des leucocytes de se diviser autrement que par une voie directe. Toutes les observations d'une division karyokinétique des leucocytes, à partir de celles de M. PÉREMECHKO et KOULTCHITSKY (3), furent donc déclarées douteuses. Eh bien, les leucocytes sont pourtant capables de se diviser par voie indirecte, avec mitose, ou karyokinèse, comme on l'a prouvé plusieurs fois. M. FLEMMING (4) a observé ce phénomène à différentes reprises et il l'a confirmé encore tout dernièrement pour les leucocytes de la salamandre. M. SPRONCK (5) a pu constater la division mitotique des leucocytes dans le sang même du lapin, et a trouvé qu'à peu près 2 p. 1000 de ces cellules se trouvent chez l'animal normal en voie de division indirecte. Je me range complètement à cette opinion,

(1) *Traité d'histologie technique*, 2<sup>e</sup> édition, 1889, p. 137.

(2) *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 1888, p. 270.

(3) *Centralblatt f. medic. Wissenschaften*.

(4) *Archiv f. mikrosk. Anatomie*, t. XXXVII, 1891, p. 249.

(5) *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1889, 29 mars.

puisque j'ai vu sur les préparations du D<sup>r</sup> MUSKATBLUTH, faites dans mon laboratoire à Odessa, la division mitotique indiscutable des leucocytes du lapin. Moi-même j'ai observé à plusieurs reprises le même phénomène chez les cellules migratrices des larves d'axolote. Seulement, dans tous les cas cités, il s'agit de grands leucocytes mononucléaires, les polynucléaires

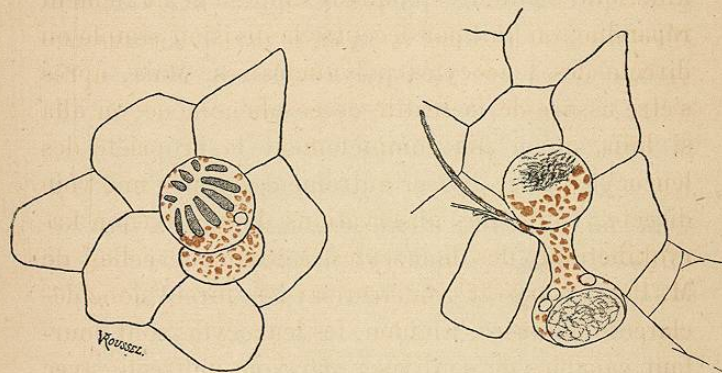


FIG. 56. — Une cellule migratrice de la nageoire d'une larve d'axolote; en division karyokinétique.

se multipliant par division directe. Chez les larves des axolotes blancs on peut poursuivre sur le vivant (en étudiant la nageoire caudale) toutes les phases de la division karyokinétique des leucocytes émigrés des vaisseaux et la transformation des nouvelles cellules en éléments mobiles (fig. 56).

On a également nié la propriété des leucocytes de subir des transformations progressives. La mort si fréquente de ces cellules dans les exsudats a suscité l'idée que les leucocytes sont en général des éléments voués inévitablement à la mort et par cela incapables



de devenir cellules d'un tissu quelconque. On a même voulu voir dans la forme multiple du noyau des leucocytes polynucléaires un signe évident d'une fin prochaine. Sous l'influence de ces doctrines on est arrivé à nier la faculté des leucocytes de se transformer en cellules fixes du tissu conjonctif et même en cellules épithélioïdes ou géantes. On est tombé juste dans l'extrême opposé de la théorie soutenue autrefois par COHNHEIM et surtout par M. ZIEGLER (1). Tout d'abord cet observateur faisait dériver les cellules des granulations, ainsi que les éléments épithélioïdes et géants des tubercules, exclusivement des leucocytes mononucléaires, puis il a fini par abandonner sa thèse et par se ranger du côté des adversaires de ses premières opinions, qui croient le leucocyte incapable de donner n'importe quel autre élément cellulaire. Au Congrès international de Berlin, tenu en 1890, M. ZIEGLER (2), se basant surtout sur les recherches de M. NIKIFOROFF, exécutées dans son laboratoire à Fribourg, déclara formellement que « les leucocytes ne prennent aucune part active à la néoformation des tissus. » MM. MARCHAND (3) et GRAWITZ (4) s'associèrent à cette opinion, s'appuyant sur leurs propres observations. Les leucocytes, émigrés lors de l'inflammation, ne se transformeraient point en cellules des granulations, mais périraient dans l'exsudat et seraient résorbés par les

(1) *Ueber die pathologische Bindegewebsneubildung*, 1875.

(2) *Centralblatt für allgemeine Pathologie*, 1890, nos 18 et 19, p. 375.

(3) *Ibid.* p. 377.

(4) *Ibid.* p. 378.

canaux lymphatiques ou dévorés par les cellules amiboïdes, provenant des éléments fixes du tissu conjonctif. M. RIBBERT (1) soutient une opinion analogue.

Les recherches de M. NIKIFOROFF (2), sur lesquelles s'appuie ZIEGLER, ont été faites avec les granulations du tissu sous-cutané des chiens, provoquées par l'introduction de tubes à drainage. Quoiqu'il affirme dans ses conclusions que, dans la néoformation des tissus, les leucocytes ne prennent aucune part active, pas plus que les globules rouges ou la fibrine, et qu'il déclare que cette production est exclusivement due à la prolifération des cellules des tissus (p. 415), pourtant il avoue lui-même qu'il n'a pu fournir de preuves suffisantes de ce que « les cellules provenant des vaisseaux sanguins soient incapables d'un développement ultérieur et d'une transformation en cellules épithélioïdes et en fibroblastes ». « D'après ce que j'ai observé — ajoute M. NIKIFOROFF — je penche cependant plutôt vers l'opinion que, dans les granulations, les leucocytes mononucléaires se transforment à la suite d'une fragmentation du noyau en formes polynucléaires et sont finalement englobés par les phagocytes (p. 421). » On voit bien que le ton de cette phrase est beaucoup moins affirmatif que celui de la première conclusion, et que celui de la formule de M. ZIEGLER. Lorsqu'on consulte les observations mêmes de M. NIKIFOROFF, on voit facilement qu'elles ne prouvent nullement sa thèse principale, la non-

(1) *Contralblatt für allgemeine pathologie*, 1890, n° 21, p. 665.

(2) *Beiträge zur pathologischen Anatomie* de ZIEGLER, t. VIII, 1890, p. 400.



participation des leucocytes à la néoformation granuleuse. L'apparition des cellules des granulations à une époque où les éléments fixes sont en voie de prolifération ne fournit aucune preuve contre le rôle des leucocytes. Un autre argument de M. NIKIFOROFF — la division mitotique — n'appuie aucunement sa

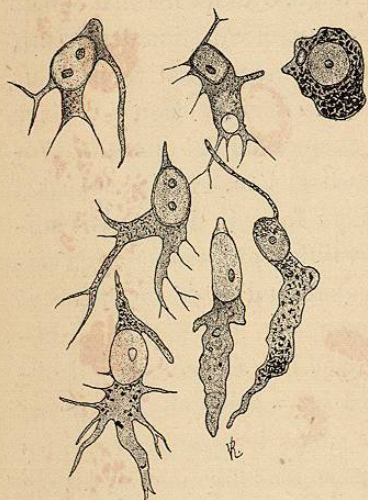


FIG. 57. — Passage entre les cellules mobiles et les cellules fixes. Nageoire d'un têtard de *Rana agilis*.

thèse, puisqu'on sait bien à présent que les leucocytes sont sûrement capables de se diviser par voie indirecte. Il est tout naturel que les données de M. NIKIFOROFF manquent de netteté et de précision. Son objet d'étude, les granulations du tissu sous-cutané des chiens, ne permet point de se former une notion suffisante du phénomène. Pour aboutir à un résultat, il faut s'adresser à un objet sur lequel on puisse de jour en jour poursuivre la marche des phénomènes. Eh bien, si l'on choisit la nageoire des têtards de Batraciens, lésée d'une façon quelconque, et si on l'examine ensuite pendant plusieurs jours et même pendant plusieurs semaines sur le vivant, comme je l'ai fait dans mes expériences, on constate facilement que chez ces animaux les cellules polynu-

cléaires se transforment d'abord en mononucléaires par l'effet d'une fusion des noyaux, et ensuite en vé-

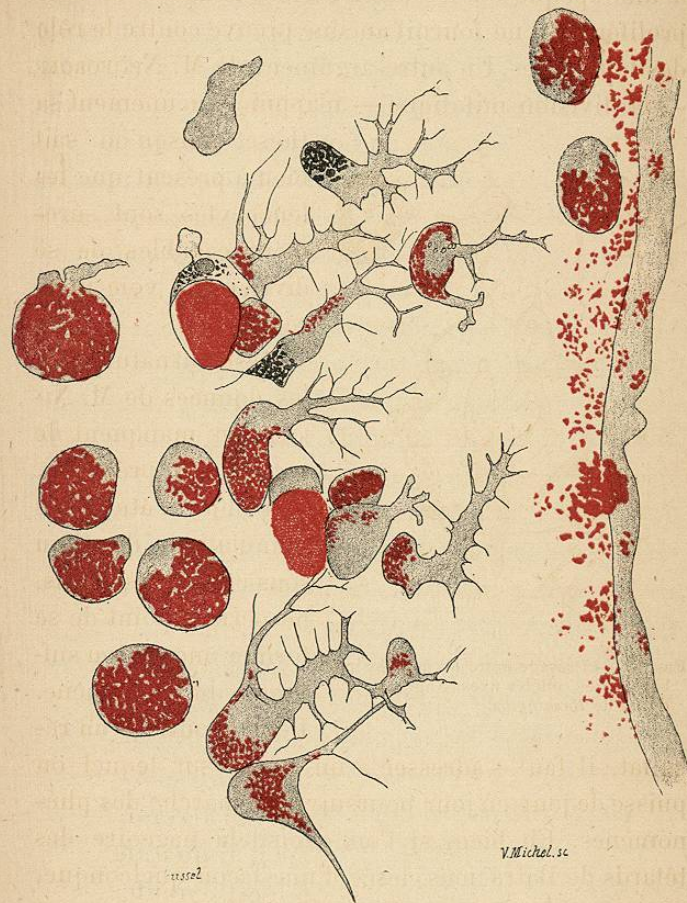


FIG. 58. — Point enflammé de la nageoire d'une larve de *Bombinator igneus* huit jours après la cautérisation.

ritables cellules étoilées fixes du tissu conjonctif (fig. 57). Pour mieux encore s'assurer de ce fait, il



convient de produire la lésion avec un instrument chargé de grains de carmin. Ces derniers, englobés par les leucocytes émigrés, restent dans l'intérieur des cellules conjonctives, dont la nature est facilement révélée par les appendices caractéristiques en forme de bois du cerf (fig. 58).

L'opinion, acceptée au Congrès de Berlin, ne peut donc pas être soutenue. Ce n'est point la nouvelle thèse de M. ZIEGLER, mais bien son ancienne manière de voir de 1875 et 1876, qui est juste. Quoique mes observations directes ne portent que sur des amphibiens, pourtant elles concordent parfaitement avec les faits constatés chez les vertébrés supérieurs par tous les observateurs, sans excepter M. NIKIFOROFF lui-même. Seulement, chez les mammifères, on n'a point de preuves de ce que les leucocytes polynucléaires se transformeraient en mononucléaires. Tandis que ces derniers deviennent sûrement des cellules épithélioïdes granuleuses et géantes, les polynucléaires semblent dépourvus de cette propriété.

En faveur de la thèse que je soutiens, je puis citer encore les dernières communications de M. FLEMMING (1) qui, lui aussi, a vu dans les branchies des larves des salamandres les noyaux lobés ou multiples des cellules migratrices se fusionner en un seul noyau arrondi.

En ce qui concerne les mammifères, je n'ai qu'à invoquer le fait de la formation des cellules épithélioïdes et géantes aux dépens des leucocytes mononucléaires dans l'intérieur des vaisseaux chez les lapins, aux-

(1) *Archiv f. mikrosk. Anat.*, 1891, t. XXXVII, p. 277.

quels on a inoculé dans les veines les bacilles tuberculeux. Ce fait, décrit par M. YERSIN (1), a été observé plusieurs fois par moi-même (2). M. TCHISTOWITCH (3), dans un travail exécuté dans mon laboratoire, a également observé tous les états transitoires entre les véritables leucocytes mononucléaires et les cellules épithélioïdes et géantes dans les alvéoles pulmonaires des lapins.

En résumant cet aperçu de nos connaissances actuelles des leucocytes, nous devons conclure que les deux variétés de ces cellules qui jouent le rôle principal dans l'inflammation — les leucocytes [mononucléaires et les neutrophiles, — sont des éléments doués d'une sensibilité chimiotactique et physiotactique très considérable, capables de mouvements amiboïdes et aptes à englober et à digérer différents corps étrangers, notamment beaucoup de microbes vivants. Chez les amphibiens au moins, les leucocytes polynucléaires peuvent se transformer en mononucléaires et devenir cellules fixes du tissu conjonctif. Chez les vertébrés, en général, les leucocytes mononucléaires sont capables de se transformer en cellules épithélioïdes et géantes.

Tout ce qui a été dit au sujet des leucocytes s'applique aux cellules migratrices diverses.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 257.

(2) *Archives de Virchow*, 1888, juillet, p. 88.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, juillet, p. 347 et Pl. VI, fig. 5 et 7.