

point être admise. On sait, depuis COHNHEIM, et le fait a été confirmé entre autres par M. CHKLAREWSKY lui-même, que la distribution périphérique, ainsi que l'émigration, s'opèrent aussi bien quand les leucocytes ont préalablement absorbé des grains de vermillon. Or, ces leucocytes renferment un sel de mercure, qui doit les rendre non seulement beaucoup plus lourds qu'ils n'étaient auparavant, mais certainement aussi plus lourds que les hématies. Et pourtant les hématies restent dans la partie axiale, tandis que les leucocytes appesantis passent à la périphérie.

M. HERING a surtout invoqué la viscosité des leucocytes pour expliquer leur adhésion à la paroi vasculaire. Cette théorie a du reste trouvé peu de partisans, parce que les leucocytes ne sont point visqueux et ne s'accolent pas par suite de leur consistance, mais uniquement à l'aide de leurs propriétés amiboïdes. Pour se faire une idée de l'absence de la viscosité du protoplasma nu, on n'a qu'à toucher les grands plasmodes des myxomycètes, tel que celui de la *Spumaria alba*.

Si on pouvait admettre que le traitement par le chloroforme, tel qu'il a été pratiqué par MM. MASSART et BORDET, ne supprime pas la sensibilité des leucocytes d'une façon complète, on pourrait peut-être attribuer leur accumulation, dans la zone périphérique des vaisseaux dilatés, par le reste de cette sensibilité qui leur permettrait d'apprécier la différence du milieu extérieur. Or, les leucocytes se dirigent vers les endroits les plus calmes, dans lesquels ils peuvent étaler leurs prolongements protoplasmiques.

La paroi vasculaire, à la suite de la contractilité de ses cellules endothéliales, peut sans doute faciliter le passage des leucocytes, quoique ces derniers soient bien capables de traverser des membranes non contractiles, comme par exemple le tissu épithélial des vertébrés (STOEHR) ou des ascidies. Mais la contractilité des cellules endothéliales doit jouer plutôt un rôle dans le passage des globules rouges et des parties liquides du sang, surtout dans les cas où, comme dans les maladies infectieuses ci-dessus citées, les leucocytes restent dans le sang, à la suite d'une chimiotaxie négative, tandis que le plasma et les hématies traversent la paroi vasculaire.

Quoique les leucocytes parviennent à émigrer même dans les cas où les veinules sont normales ou à peine dilatées (comme dans la diapédèse à l'état normal chez les têtards, observée pour la première fois par M. RECKLINGHAUSEN), il est cependant incontestable que la dilatation des vaisseaux avec ralentissement du courant sanguin présente une condition très favorable à la diapédèse. Cette dilatation, si constante dans l'inflammation des vertébrés, est un phénomène compliqué, attribuable à l'action combinée de plusieurs facteurs. COHNHEIM (1), qui l'attribuait exclusivement à l'action de la paroi vasculaire même, chercha à prouver sa thèse à l'aide de l'expérience suivante : après avoir étalé la langue d'une grenouille sur une plaque de liège, il coupa tout ce qui la réunissait au corps, sauf l'artère et la veine. Croyant

(1) *Gesammelte Abhandlungen*, 1885, p. 423.

avoir éliminé ainsi toute influence nerveuse, COHNHEIM appliqua une excitation quelconque et vit s'établir l'inflammation comme d'habitude. Il ne voulut point admettre l'influence des appareils nerveux siégeant dans les parois vasculaires mêmes, et pourtant il est bien probable que ces appareils jouent un rôle.

Dans la production de l'hyperémie inflammatoire on attribue une influence considérable aux tissus dont l'état de tension retentit sur des capillaires. Cette opinion, émise par KUSS, fut, dans ces dernières années, soutenue par M. LANDERER (1), qui a entrepris toute une série d'expériences pour démontrer que la tension des tissus pendant l'inflammation est de beaucoup moindre qu'à l'état normal. Les capillaires, entourés de ces tissus enflammés, ne pouvant plus supporter à eux seuls la pression du sang, cèdent à ce dernier et par conséquent se dilatent. Cette dilatation a pour effet immédiat l'accélération du mouvement du sang qui afflue en abondance dans la masse des capillaires élargis. Mais, au bout d'une certaine période, à mesure que les tissus environnants perdent de plus en plus de leur élasticité, le courant sanguin se ralentit et acquiert ainsi la marche si caractéristique de la circulation inflammatoire.

Cette théorie a également le défaut de ne point tenir compte des influences nerveuses, dont le rôle a été beaucoup étudié ces dernières années. Pour démontrer cette influence d'une façon la plus marquée,

(1) *Ueber die Gewebsspannung*, 1884 et *Zur Lehre von der Entzündung*, Leipzig, 1885.

M. SAMUEL (1) a fait l'expérience suivante. Après avoir sectionné le nerf sympathique d'un côté sur un lapin, il sectionne les deux nerfs auriculaires de l'autre côté sur le même animal. La paralysie des vaso-moteurs produit d'abord la congestion de l'oreille du côté du sympathique sectionné et a pour conséquence indirecte un certain degré d'anémie de l'oreille du côté opposé. Cette anémie devient encore beaucoup plus considérable à la suite de la section des nerfs sensitifs à cause de l'impossibilité d'une action réflexe sur le sympathique non sectionné. Lorsqu'on traite les deux oreilles avec de l'eau chaude (à 54°), pour produire une inflammation, on obtient des résultats tout à fait différents. L'oreille du côté du sympathique sectionné devient très hyperémiée et l'inflammation qui se produit en elle est très considérable. Du côté opposé, où l'oreille anesthésiée ne manifeste aucune hyperémie, au lieu d'inflammation il s'établit une stase qui se termine par la gangrène. Cette expérience démontre l'influence de l'appareil nerveux dans la réaction inflammatoire et prouve en même temps le rôle salutaire de cette dernière. Du côté où l'inflammation, à la suite de la paralysie des vaso-moteurs, est exagérée, il survient une guérison prompte et définitive, tandis que du côté anémique, dans lequel l'inflammation ne peut s'établir à la suite de la section des nerfs sensitifs, les phénomènes morbides prennent une gravité exceptionnelle.

Chez les lapins, auxquels M. SAMUEL n'a sectionné

(1) *Archives de Virchow*, 1890, t. CXXI, p. 396.

que les nerfs sensitifs (auricularis major et minor) d'un seul côté, les conséquences étaient beaucoup moins graves. Chez les lapins adultes, opérés de cette façon, et traités ensuite avec de l'eau à 54°, l'inflammation suivit sa marche habituelle et ce n'est que chez les jeunes animaux opérés et traités de la même façon, qu'il put observer un ralentissement dans la réaction inflammatoire, suivie d'une guérison retardée.

M. ROGER (1) a fait des expériences analogues; seulement, au lieu de produire l'inflammation avec de l'eau chaude, il se servit de cultures du streptocoque de l'érysipèle. Il inocula ces bactéries sous la peau des deux oreilles d'un lapin, dont les nerfs sensitifs ont été sectionnés d'un côté. Tandis que dans l'oreille de ce côté l'érysipèle dure très longtemps et aboutit à une guérison très tardive, accompagnée d'une mutilation de l'organe, dans l'oreille du côté opposé (dont les nerfs auriculaires ont été laissés intacts), l'érysipèle suit sa marche habituelle.

Le résultat a été tout opposé dans le cas lorsque M. ROGER (2) inocula l'érysipèle à des lapins, auxquels il sectionna non les nerfs sensitifs, mais le sympathique d'un seul côté. La paralysie des vaso-moteurs occasionna une hyperémie considérable qui produisit une influence favorable sur la marche de l'érysipèle, comparativement à l'autre oreille, dont le sympathique a été conservé intact. L'inflammation débuta beaucoup plus tôt et fut suivie d'une guérison prompte du côté énérvé, tandis que, du côté opposé, elle se

(1) *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1890, n° 34, p. 646.

(2) *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1890, n° 16, p. 222.

traîna beaucoup plus longtemps, quoiqu'elle finît par se guérir aussi.

Ces expériences confirment les données de plusieurs autres observateurs tels que SNELLEN, K. DANILEWSKY et autres, qui avaient constaté une amélioration dans la marche de l'inflammation, à la suite de la section de la partie cervicale du nerf sympathique. M. SAMUEL, s'appuyant sur le fait que la section de ce nerf d'un côté influence aussi l'oreille du côté opposé, en provoquant son anémie, a modifié l'expérience de la façon suivante. Au lieu de produire l'inflammation des deux oreilles du même lapin, il la produit à deux lapins différents, dont un a subi la section du nerf sympathique d'un seul côté, tandis que l'autre animal a été laissé intact. Chez le lapin opéré, l'inflammation a été provoquée du côté énérvé par l'application de l'eau chaude à 54°. Dans ces conditions, l'inflammation a suivi la marche la plus bénigne, non chez le lapin opéré, mais chez le témoin, dont le nerf sympathique a été laissé intact et qui a été traité de la même façon par de l'eau chaude.

Toutes ces expériences démontrent une certaine influence du système nerveux sur l'inflammation, mais prouvent en même temps que cette influence ne sert qu'à accélérer ou à ralentir la marche du phénomène pathologique. Ce rôle ne doit nullement être amoindri, mais on devrait aussi se garder d'exagérer son influence. En le mettant trop en relief, on pourrait méconnaître le jeu véritable des différents agents qui, par leur concours, produisent la réaction inflammatoire.

MM. CHARRIN et GLEY (1) ont démontré que des injections de 20 centimètres cubes de produits solubles du bacille pyocyanique dans le sang de lapin empêchent la dilatation des vaisseaux par voie réflexe. Ainsi par exemple, après une pareille injection, ces auteurs ont « observé que la vaso-dilatation ainsi produite est plus lente à survenir, beaucoup moins intense et d'une moindre durée » (p. 734), que sans injection intraveineuse des produits microbiens. Dans une note ultérieure, MM. CHARRIN et GLEY (2) fournissent la preuve que cette influence empêchant la dilatation vasculaire est due exclusivement aux produits volatiles des cultures pyocyaniques, sans être propre aux produits non volatiles, solubles et insolubles dans l'alcool.

Ces observateurs expliquent les faits qu'ils ont constatés par une diminution de l'excitabilité des appareils vaso-dilatateurs, sous l'influence de ces produits volatils. D'après leur avis, les sécrétions microbiennes diminuent la dilatation vasculaire, empêchent la diapédèse et favorisent par cela l'infection. Ils cherchent même à appliquer cette conclusion à la théorie de l'immunité, d'après laquelle la vaccination amènerait un renforcement de l'appareil nerveux, commandant la dilatation des vaisseaux et la diapédèse.

MM. CHARRIN et GAMALEÏA (3) ont de même empê-

(1) *Archives de physiologie*, 1890, n° 4, p. 724.

(2) *Ibid.*, 1891, n° 1 p. 146.

(3) *Centralblatt für Allgemeine Pathologie*, t. I, 1890, nos 18, 19, p. 588.

ché la dilatation des vaisseaux avec des vaccins ou des produits du microbe de la septicémie vibrionienne, ainsi qu'avec de simples injections d'eau salée à 5-10 pour cent.

Afin de résoudre la question et de savoir si les mêmes phénomènes se produisent dans le cours naturel de l'infection (pendant laquelle on ne peut point supposer un passage brusque de 20 centimètres cubes de produits microbiens dans le sang), il aurait fallu expérimenter avec des animaux inoculés par les microbes en question. Or, voici ce qui se passe en réalité dans ces conditions. Un peu de culture pyocyanique sur gélose, introduite sous la peau d'un lapin neuf et d'un autre lapin, vacciné contre la maladie du pus bleu, produit une inflammation beaucoup plus considérable chez le premier que chez le second. Les produits pyocyaniques n'empêchent point dans ces conditions ni la dilatation vasculaire, ni la chaleur locale, ni l'exsudation séreuse de se produire, et pourtant la diapédèse est moindre que chez le lapin vacciné, chez lequel la dilatation des vaisseaux et la chaleur sont beaucoup moins prononcées. La différence est encore plus frappante, lorsque l'on compare les phénomènes qui suivent l'inoculation du vibrion de la septicémie vibrionienne (*Vibrio Metchnikowii*) sous la peau de l'oreille des cobayes sensibles et des cobayes rendus réfractaires à l'aide de vaccinations. Chez les premiers, la rougeur, la chaleur et la tumeur sont beaucoup plus considérables que chez les seconds et pourtant la diapédèse est presque nulle chez les cobayes sensibles

et au contraire très prononcée chez les vaccinés.

Ces faits nous prouvent d'abord que les microbes employés ne gênent point la dilatation vasculaire chez les animaux sensibles (contrairement à la conclusion de MM. CHARRIN et GLEY), et démontrent ensuite que la diapédèse peut faire défaut ou se développer en un faible degré malgré la dilatation considérable des vaisseaux. Il s'ensuit que la diapédèse est surtout commandée par la sensibilité des leucocytes eux-mêmes. S'il y a sensibilité positive, les leucocytes émigrent, malgré la faible dilatation des vaisseaux; si la sensibilité est négative, la diapédèse ne se produit pas, malgré l'état dilaté des vaisseaux sanguins. Pour s'assurer du degré de la dilatation de ces derniers, on n'a qu'à inoculer un microbe provoquant une sensibilité positive considérable. Si on inocule à un cobaye, sous la peau de l'oreille, un peu de bacilles tuberculeux, et à un autre un peu de vibrions de la septicémie vibrionienne, dans le même endroit, on verra une très faible dilatation et une très grande diapédèse chez le premier, et une dilatation considérable et une diapédèse presque nulle chez le second.

Comme argument indirect contre l'interprétation des faits de MM. CHARRIN et GLEY, je dois invoquer encore les données suivantes.

Dans les infections les plus aiguës, dans lesquelles la diapédèse ne se fait point ou est presque nulle, la présence des leucocytes ne gêne pas du tout la vie et la multiplication des bactéries, parce que, en raison d'une chimiotaxie négative, les leucocytes n'englo-

bent point ces microbes. Il serait donc tout à fait superflu d'empêcher la diapédèse dans ces conditions. Si donc, au lieu d'inoculer un de ces microbes mortels (comme le bacille du choléra des poules à des oiseaux et à des lapins, et le vibrion de la septicémie aviaire aux cobayes et pigeons, etc.) dans le tissu sous-cutané, on l'introduit directement dans le sang, le résultat sera toujours le même. Les animaux mourront au bout d'un temps très court et il ne se produira point de phagocytose dans les cas où les bactéries sont dans le voisinage immédiat des leucocytes dans le sang et la rate, ni dans les cas où elles sont loin de ces cellules, retenues dans l'intérieur des vaisseaux.

La sensibilité des leucocytes joue donc un rôle tout à fait prépondérant dans les maladies inflammatoires, ce qui n'empêche point que la sensibilité des cellules endothéliales, ainsi que la sensibilité nerveuse et d'autres fonctions encore contribuent aussi à la production de la réaction inflammatoire chez les vertébrés (1).

(1) Voir ma leçon sur l'« Immunité » dans le *British medical Journal*, du 31 janvier 1891. Après la rédaction de ce chapitre, MM. MASSART et BORDET, dans une étude sur le rôle de la chimiotaxie des leucocytes dans les infections (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 417), ont développé les mêmes idées. Ils considèrent, d'après leurs propres expériences, que l'absence de la diapédèse dans certaines infections est due non à une paralysie des centres vaso-dilatateurs, mais bien à la chimiotaxie négative des leucocytes. A la suite de ce travail, il s'engagea une polémique entre MM. CHARRIN et GLEY d'un côté et MM. MASSART et BORDET de l'autre (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1891, pp. 705-710, voir aussi M. BOUCHARD dans les *Comptes rendus de l'Acad. d. Sc.*, 1891, pp. 524-529). Sans entrer dans les détails de cette discussion, on peut formuler comme résultat général

que ce n'est point la paralysie vaso-dilatatrice, mais bien la chimiotaxie négative qui est la véritable cause du manque des leucocytes à l'endroit envahi par les microbes dans certaines infections graves. MM. O. HERTWIG (*Physiologische Grundlage der Tuberculinwirkung*, Iéna, 1891) et BUCHNER (*Münchener medicinische Wochenschrift*, 1891) se sont également prononcés dans le même sens.

## DIXIÈME LEÇON

SOMMAIRE. — *Inflammations chroniques*. — Tuberculose, comme type d'une inflammation chronique. — Rôle phagocytaire des cellules tuberculeuses. — Destruction des bacilles tuberculeux par les phagocytes. — Résistance du *Meriones* vis-à-vis du virus tuberculeux. — Lèpre.

Après avoir terminé cet aperçu sur les acteurs principaux contribuant à l'inflammation des vertébrés, il faut se demander si leur rôle respectif reste le même dans tous les cas de réaction inflammatoire. Dans les inflammations aiguës en général il se produit une dilatation vasculaire, un état actif de l'endothélium vasculaire et une exsudation avec diapédèse, c'est-à-dire trois actes qui ont pour conséquence un afflux considérable des phagocytes vers l'endroit lésé.

Se fait-il la même chose dans les inflammations chroniques? On a souvent exprimé l'idée que, dans l'inflammation aiguë c'étaient surtout les phénomènes vasculaires avec la diapédèse qui étaient en jeu, tandis que dans l'inflammation chronique le rôle principal devait être attribué aux phénomènes locaux des