

DOUZIÈME LEÇON

SOMMAIRE. — Application des faits acquis à la critique des théories de l'attraction nutritive et de la lésion de la paroi vasculaire. — Expériences de COHNHEIM avec la langue de la grenouille. — Causes inflammatoires, introduites dans le sang. — Réaction chez les invertébrés, comme argument contre la théorie de COHNHEIM.

Lutte de l'organisme contre les agents extérieurs. — Rôle de la digestion intracellulaire. — Phagocytes. — Hémiteis. — Exemples : fièvre récurrente, maladie des Daphnies. — Tuberculose. — Essence de l'inflammation.

Sensibilité des phagocytes. — Sa marche progressive. — Sensibilité des cellules endothéliales. — Définition de l'inflammation. — L'inflammation n'est point la régénération. — L'inflammation ne consiste point en résorption.

Objections formulées contre la théorie biologique de l'inflammation. — Vitalisme. — Téléologie. — Absence des phagocytes dans les endroits menacés.

Imperfection de la réaction inflammatoire. — Intervention active de l'homme. — Pathologie comparée.

Après avoir passé en revue les phénomènes principaux de la réaction inflammatoire dans la série animale, nous pouvons nous poser la question de savoir jusqu'à quel point les faits de cette réaction sont d'accord avec les différentes théories mentionnées dans le premier chapitre.

Il serait inutile d'insister longuement sur l'impossibilité d'expliquer ces faits d'après la théorie de la

nutrition, qui exige un afflux considérable des matières nutritives vers l'endroit enflammé et une prolifération anormale des éléments locaux. D'après M. VIRCHOW (1) l'inflammation commence à partir du moment où se manifestent des troubles nutritifs. Ces troubles consistent en une propriété « d'attirer, c'est-à-dire d'absorber directement et de modifier suivant les circonstances de grandes quantités de substances nutritives ». Il s'agit ici d'une nutrition surabondante des cellules de l'organe enflammé aux dépens de la partie liquide du sang. Envisageant les choses à ce point de vue, M. VIRCHOW considère les phénomènes inflammatoires les plus caractéristiques non comme une réaction salutaire, mais comme un processus dont le côté essentiel serait représenté « par son caractère aigu et surtout par son danger » pour l'organisme (*l. c.*, p. 399).

D'après la théorie de SAMUEL et de COHNHEIM, l'essence de l'inflammation consisterait en une lésion moléculaire de la paroi vasculaire. Modifiée sous l'influence d'une cause nuisible quelconque, cette paroi perdrait sa propriété de retenir les éléments du sang, qui passeraient au dehors d'une façon tout à fait passive, pour se diriger vers l'endroit de la plus faible résistance. L'inflammation ne serait donc nullement une réaction de l'organisme contre les agents extérieurs, mais simplement une lésion primaire des vaisseaux sanguins. Une expérience de COHNHEIM explique sa manière de voir d'une façon très claire. Si

(1) *Cellularpathologie*, 4^e édit., 1871, p. 475.

à l'aide d'une ligature on supprime la circulation du sang dans la langue d'une grenouille pendant quarante-huit heures, et si après on délie la langue, la circulation se rétablit, mais avec tous les signes d'une circulation inflammatoire, c'est-à-dire avec la disposition périphérique des leucocytes, suivie de la diapédèse. Ce fait serait, d'après COHNHEIM, une conséquence directe de la lésion de la paroi vasculaire à la suite de son anémie prolongée. « Je considère comme indiscutable — ajoute COHNHEIM (1) — que la cause de l'inflammation dans ce cas doit être cherchée dans les vaisseaux mêmes; tout ce qui se passe en dehors des vaisseaux produit l'impression de changements trop secondaires, pour qu'on puisse les retenir en vue d'une explication. » Et pourtant il doit se passer, en dehors des vaisseaux, des phénomènes très importants. Les tissus périphériques, privés de leur alimentation et de leur protection par le sang, doivent devenir le siège d'une agression de la part des microbes si abondants dans la cavité buccale. Les tissus eux-mêmes, ou quelques-uns d'entre eux, doivent en même temps subir des phénomènes dégénératifs, de sorte que tout cela peut fournir une excitation périphérique suffisante pour attirer une réaction inflammatoire. L'exemple choisi par COHNHEIM fait bien saisir sa théorie, sans cependant en fournir la preuve.

Pour produire une lésion vasculaire pour ainsi dire centrale, indépendante de la lésion d'autres organes,

(1) *Die embolischen Prozesse*, 1873, p. 51.

situés à la périphérie, il y a un moyen bien simple, qui consiste à introduire la cause irritative dans l'intérieur des vaisseaux eux-mêmes. Dans le même ouvrage de COHNHEIM « sur les embolies », il rapporte des expériences destinées à produire des abcès emboliques. Dans ce but il injecta dans les artères des grenouilles une multitude de substances qui auraient dû produire une inflammation considérable, comme des globules de mercure, des cantharides pulvérisées, des particules de viande pourrie, mais tout cela en vain. Jamais ces substances, qui introduites sous la peau provoquent une forte réaction, n'ont produit aucune inflammation. Et pourtant si cette dernière n'est qu'une altération des parois vasculaires, comment expliquer l'absence de cette altération dans les cas où l'influence irritative est directe.

A côté de l'expérience de COHNHEIM, on peut citer encore beaucoup d'autres faits qui donnent le même résultat. Souvent, lorsque les microbes pathogènes se trouvent dans le sang, ces provocateurs si puissants de l'inflammation n'aboutissent à aucun phénomène exsudatif. Dans la fièvre récurrente le sang est rempli d'une quantité énorme de spirilles, qui par leurs mouvements en hélice ainsi que probablement par leurs toxines agissent directement sur la paroi vasculaire. D'après la théorie de COHNHEIM ces parois devraient inévitablement s'altérer et faire passer les éléments du sang en dehors des vaisseaux. Et pourtant dans le cours de la fièvre récurrente, où le corps du malade est « enflammé » au plus haut degré, il ne se produit point d'inflammation dans les organes.

Beaucoup d'autres microbes, comme la bactérie charbonneuse, provoquent une inflammation intense lorsqu'on les inocule sous la peau, et n'occasionnent pourtant aucune inflammation, dans le sens de COHNHEIM, lorsqu'ils se trouvent dans le sang. Les mêmes phénomènes s'observent après l'injection du bacille tuberculeux dans le sang, tandis que ce même bacille, introduit en dehors des vaisseaux, provoque inévitablement une inflammation exsudative.

Outre ces faits qui ne s'expliquent point par la théorie de la lésion primaire des parois vasculaires, toute la pathologie comparée de l'inflammation plaide contre la conception de COHNHEIM. Les phénomènes réactionnaires des invertébrés démontrent que l'infiltration dans la série évolutive précède les phénomènes vasculaires, et que les leucocytes, au lieu d'être filtrés d'une façon passive, se dirigent vers l'endroit lésé, guidés par leur sensibilité et à l'aide de leurs mouvements amiboïdes.

Mais si les théories de M. VIRCHOW et de COHNHEIM ne peuvent être acceptées dans l'état actuel de nos connaissances, faut-il pour cela abandonner tout espoir de concevoir les phénomènes inflammatoires, et se contenter de leur simple description, comme le font la plupart des pathologistes modernes?

L'étude de l'inflammation, au point de vue de la pathologie comparée, nous prouve d'abord que ce phénomène est essentiellement réactionnel. L'organisme, menacé par une cause nuisible quelconque, se défend par les moyens qu'il tient à sa disposition. Puisque, comme nous avons vu, même les êtres unicellulaires

les plus inférieurs ne se comportent point d'une manière passive vis-à-vis des agents morbides, mais luttent contre eux, comment les organismes les plus développés, comme l'homme et les mammifères, n'agiraient-ils pas de même? Il y a donc une lutte incontestable de l'organisme envahi contre l'agent morbide; mais en quoi consiste-t-elle? Comme le démontre l'évolution de l'inflammation, c'est justement ce phénomène qui est le moyen de défense le plus répandu dans le monde animal, et à la fois le plus actif.

Le *primum movens* de la réaction inflammatoire est une action digestive du protoplasma vis-à-vis de l'agent nuisible. Cette action, propre à l'organisme entier ou presque entier des protozoaires, appartient à toute la masse plasmodique des myxomycètes, mais, à partir des éponges, se concentre dans le mésoderme. Les cellules phagocytaires de cette couche s'approchent, englobent et détruisent l'agent nuisible dans les cas où l'organisme envahi reste victorieux. Cette réaction phagocytaire, lente d'abord, puisque le seul moyen pour les phagocytes d'approcher de l'agent nuisible consiste en leurs mouvements amiboïdes, s'accélère beaucoup avec l'apparition d'un système sanguin et vasculaire. A l'aide du courant sanguin l'organisme peut à chaque moment donner expédier vers l'endroit menacé un nombre considérable de phagocytes pour arrêter le mal. Lorsque la circulation se fait en partie dans un système de lacunes, l'afflux des phagocytes s'opère sans dispositions spéciales. Mais lorsque ces défenseurs de l'organisme se trouvent dans des vaisseaux clos, ils ne peuvent atteindre leur

but qu'à l'aide d'une adaptation spéciale, qui est la diapédèse à travers les parois.

Une fois arrivé à ce résultat que l'inflammation des animaux supérieurs est une réaction salutaire de l'organisme et que la diapédèse, avec tout ce qui l'accompagne, fait partie de cette réaction, plusieurs particularités des phénomènes inflammatoires deviennent simples et claires. Depuis longtemps on a été frappé par la forme lobée et polymorphe du noyau des globules de pus. Cette forme particulière est propre aux leucocytes polynucléaires, qui représentent la grande majorité (75 p. 100) de la quantité totale des globules blancs. Comme on avait observé qu'un grand nombre de globules de pus périssent dans l'exsudat, on a associé ce fait avec la forme bizarre du noyau : on a dit et on continue jusqu'à ce jour à affirmer que les leucocytes polynucléaires sont des cellules prédestinées à la mort, incapables d'une activité considérable. Au contraire, les leucocytes sont justement les cellules des plus actives de l'organisme. La forme de leur noyau s'explique beaucoup mieux par une adaptation spéciale au passage à travers la paroi vasculaire. Lorsqu'on observe la diapédèse, on est frappé par la difficulté que présente le passage du noyau. Une fois que ce dernier se trouve en dehors du vaisseau, le reste du protoplasma traverse la paroi presque d'un seul coup. Il est évident qu'un noyau fragmenté en plusieurs lobes doit traverser la paroi beaucoup plus facilement qu'un grand noyau entier. Voilà pourquoi les leucocytes polynucléaires se trouvent dans le pus en plus grande quan-

tité que les mononucléaires et voilà aussi pourquoi la forme lobée du noyau, absente chez les invertébrés (sauf chez quelques Céphalopodes), ne se trouve que chez les leucocytes adaptés à la diapédèse.

Les faits qui ont démontré l'impossibilité de recourir à la théorie de COHNHEIM s'expliquent facilement à l'aide de la théorie que nous défendons ici. Si l'agent irritant se trouve en dehors des vaisseaux, il provoque l'inflammation typique, accompagnée de diapédèse; si le même agent réside dans l'intérieur des vaisseaux, il ne se produit point de diapédèse, mais les leucocytes luttent contre le microbe dans le sang même. Prenons comme premier exemple la fièvre récurrente, dans laquelle les spirilles agissent certainement sur la paroi vasculaire, sans provoquer la diapédèse. Mais les leucocytes augmentent en nombre; il se produit la leucocytose qui aboutit à une lutte, dont la fin est marquée par l'englobement des spirilles par les leucocytes. Nous avons donc un cas d'inflammation non accompagné de diapédèse; la lutte entre les phagocytes et les spirilles se passe dans le sang même. Quoiqu'il ne se fasse point d'inflammation diapédésique, la fièvre récurrente est pourtant accompagnée d'une chaleur violente et d'autres phénomènes qui indiquent que nous avons affaire à une maladie inflammatoire. Ce serait donc un cas d'une inflammation du sang même, une sorte de « hémite », comme l'avait pensé autrefois PIORRY. Le même phénomène est général pour les cas de lutte chez les animaux, chez lesquels le système sanguin et la cavité générale du corps sont réunis. Comme nous l'avons vu au sujet

de la maladie des Daphnies (provoquée par le *Mono-spora*), il se produit souvent autour des spores de ce parasite une réunion considérable de leucocytes, et cette réunion se fait justement dans la cavité sanguine.

Prenons encore comme exemple la tuberculose. Inoculés sous la peau, les bacilles tuberculeux provoquent une inflammation, accompagnée d'une diapédèse considérable. Si au contraire nous inoculons les mêmes bacilles directement dans le sang, il n'y aura point de diapédèse, mais les phagocytes se réuniront autour des bacilles dans l'intérieur des vaisseaux et formeront des tubercules intravasculaires. On ne dira donc pas que dans le premier cas (inoculation extravasculaire) il y a inflammation, et dans le second (inoculation intravasculaire) il n'y en a point; on le dira d'autant moins que dans les deux il se forme les mêmes tubercules. Voilà encore un exemple d'une inflammation du sang même.

Tous ces cas d'inflammation intravasculaire sans diapédèse, ainsi que les phénomènes inflammatoires chez les jeunes larves des Axolotes et des Tritons (où ce sont les cellules migratrices qui se réunissent à l'endroit lésé), enfin toute la série des manifestations réactionnelles chez tant d'invertébrés, nous prouvent clairement que *l'élément essentiel et primordial d'une inflammation typique consiste en une réaction des phagocytes contre l'agent nuisible*. Si ce dernier se trouve dans la cavité générale, remplie de sang, les phagocytes se réuniront dans la cavité générale; si l'agent nuisible parvient dans l'intérieur des vais-

seaux, comme dans la fièvre récurrente ou dans la tuberculose intra-vasculaire, les phagocytes se réuniront dans le sang même; si, au contraire, l'agent nuisible se trouve en dehors de la cavité sanguine ou en dehors des vaisseaux, il y aura émigration des phagocytes vers l'endroit menacé, émigration sans diapédèse (invertébrés, jeunes larves des urodèles), ou avec diapédèse (vertébrés).

Pour que la réaction phagocytaire s'accomplisse, il faut d'abord que ces cellules soient excitées d'une façon positive. La sensibilité négative peut servir encore de moyen de défense à un organisme mobile, comme le plasmode des myxomycètes, qui s'éloigne de la cause nuisible. Dans les cas où cette dernière pénètre dans l'organisme, une sensibilité négative des phagocytes laissera le champ de bataille au parasite, ce qui entraînera la mort de l'organisme envahi, comme cela arrive assez souvent. Voilà pourquoi, dans la série de ces êtres, nous voyons une évolution progressive de la sensibilité positive des leucocytes. Chez les Daphnies on est frappé par la grande quantité de maladies dans lesquelles la phagocytose fait complètement ou presque entièrement défaut. Chez les amphibiens la chimiotaxie positive est déjà très manifeste et pourtant, comme l'a démontré M. GABRITCHEWSKY, chez les lapins elle est de beaucoup supérieure. Et encore chez les rongeurs, comme chez les petits animaux de laboratoire en général, on observe un certain nombre de maladies foudroyantes, telles que le choléra des poules, choléra des pores, la septicémie vibrionienne aviaire, dans lesquelles sou-

vent la phagocytose fait complètement défaut. Chez l'homme et les mammifères supérieurs, des maladies pareilles sont déjà infiniment moins fréquentes.

Mais à côté des phagocytes mobiles dirigés par leur sensibilité, il y a encore des phagocytes fixes, développés surtout chez les vertébrés et représentés notamment par les cellules endothéliales des vaisseaux. Puisque ces cellules sont contractiles et phagocytaires, il est tout naturel de supposer qu'elles sont également sensibles. Le phénomène si remarquable de l'attraction réciproque des appendices protoplasmiques des capillaires en voie de formation, qui se rencontrent pour former une anse vasculaire, s'expliquerait très facilement à l'aide de la chimiotaxie des éléments endothéliaux. La même explication peut servir aussi pour les cas où, comme dans beaucoup de néoplasies, le pannus ophtalmique, etc., les vaisseaux pénètrent facilement et poussent abondamment dans le tissu affecté. Cette croissance vasculaire dériverait d'une chimiotaxie ou quelque autre sensibilité positive, tandis que l'absence des vaisseaux dans les granulomes, tels que le tubercule, la lèpre, l'actinomycose, s'expliquerait par une sensibilité négative. Le concours des cellules endothéliales dans le processus inflammatoire, en tant qu'il provient de leur contractilité, serait également dirigé par une sensibilité de ces éléments.

En dernier lieu, il surviendrait encore une autre sensibilité, celle des éléments nerveux qui s'associent à l'appareil phagocytaire et vasculaire pour faciliter la réaction contre les agents nuisibles.

L'inflammation doit donc être envisagée dans son ensemble comme une réaction phagocytaire de l'organisme contre les agents irritatifs, réaction qui tantôt s'accomplit par les phagocytes mobiles seuls, tantôt avec le concours des phagocytes vasculaires ou celui du système nerveux.

La théorie, exposée dans ces quelques lignes, pourrait être désignée sous le nom de théorie biologique ou comparée de l'inflammation, puisqu'elle est fondée sur l'étude des phénomènes de la vie cellulaire, examinés au point de vue de la pathologie comparée.

Il est avant tout nécessaire de souligner ce fait, que les phénomènes essentiels de l'inflammation présentent réellement une lutte des phagocytes contre l'agent irritatif. Comme nous avons vu les leucocytes pouvoir se transformer en cellules fixes, on pourrait croire que leur réunion considérable ne se ferait que dans ce but. Cette supposition doit être cependant rejetée par le fait que, chez les vertébrés supérieurs, les leucocytes polynucléaires, les plus nombreux parmi les leucocytes, jouant un rôle dans l'inflammation, ne contribuent point à la formation des granulations. Dans le développement de ces dernières, à côté des cellules endothéliales et probablement conjonctives, il n'y a que les leucocytes mononucléaires qui prennent une part active. Or, ces leucocytes se forment directement aux dépens des lymphocytes nombreux qui affluent vers les endroits où se fait la régénération.

Mais peut-être que les leucocytes réunis dans les foyers inflammatoires ne serviraient qu'à la résorp-

tion des cellules mortes et des cadavres de microbes? On les a si souvent désignés comme de simples « balayeurs » de l'organisme. Nous avons déjà vu que cette supposition n'est point justifiée et que les leucocytes englobent les parasites vivants, vers lesquels ils se dirigent dès le début de l'infection. Quoique directes, ces preuves peuvent ne pas paraître suffisantes, mais on peut les corroborer.

Si l'essence de la réaction leucocytaire dans l'inflammation se résume en une résorption des parties solides, des cas de résorptions très abondantes et en même temps rapides devraient manifester un caractère inflammatoire bien prononcé. Or, cela n'est pas le cas. La métamorphose des Batraciens est accompagnée d'une résorption des organes larvaires — queue et branchies — qui s'accomplit très rapidement, en peu de jours, à l'aide des phagocytes, englobant tous les tissus dans leur protoplasma. Et pourtant il ne se fait point d'inflammation dans ce cas, les phagocytes des tissus mêmes suffisant pour en résorber les éléments. La résorption est évidemment beaucoup plus facile que la lutte avec les parasites et exige une action des phagocytes beaucoup moins considérable.

Chez les mammifères, les véritables *balayeurs*, c'est-à-dire les phagocytes accomplissant la résorption, sont des macrophages en général et des leucocytes mononucléaires en particulier. Or, ces cellules jouent un rôle important surtout dans les inflammations chroniques, comme la tuberculose, tandis que, dans les affections aiguës ce sont notamment les micro-

phages, ou leucocytes polynucléaires neutrophiles, qui prennent part à la lutte. Dans l'érysipèle, par exemple, ce sont les leucocytes polynucléaires seuls qui englobent les streptocoques, tandis que les macrophages ne le font jamais. Ces derniers au contraire accomplissent toute la résorption et englobent surtout les microphages, dont beaucoup périssent dans la lutte et doivent eux-mêmes être résorbés. Si l'émigration inflammatoire a uniquement une fonction de résorption, ce serait un véritable non-sens que de la faire aboutir à la formation du pus, c'est-à-dire d'une masse de leucocytes, dont un grand nombre meurt et doit lui-même être résorbé. Il est tout naturel d'admettre au contraire que l'émigration est un acte réactionnel de l'organisme dans la lutte, pendant laquelle un grand nombre de lutteurs principaux, de microphages, périssent sur le champ de bataille. La résorption survient ensuite et est accomplie par un autre genre de phagocytes.

Dans mon premier exposé de la théorie biologique de l'inflammation que j'ai fait il y a huit ans (1), j'ai émis l'idée que cette réaction s'accomplit à l'aide d'un lien vivant entre « les cellules du tissu conjonctif, les éléments de la paroi endothéliale et les leucocytes, qui forment une chaîne entière jouant le rôle principal dans l'inflammation telle qu'elle se produit chez les vertébrés ». Les cellules du tissu conjonctif, atteintes les premières, transmettraient l'action à la paroi vasculaire, dont les cellules se contractent, facilitant

(1) *Biologisches Centralblatt*, 1883, p. 564.

tant le passage des globules blancs. A ce moment on n'avait le droit d'admettre qu'une sensibilité tactile de ces différents éléments cellulaires, bien que certains faits, comme l'émigration à grandes distances des cellules sexuelles des hydrozoaires (1), fissent déjà pressentir l'existence de la chimiotaxie. Depuis, cette chimiotaxie a été prouvée d'une façon tout à fait positive.

On a souvent trouvé trop de vitalisme dans cette théorie biologique. Pour ne citer que l'opinion la plus franchement exposée, je me bornerai à celle de M. FRAENKEL (2) : « La théorie des phagocytes — dit-il — présume des capacités étonnantes du protoplasma des leucocytes, auquel on attribue presque des sensations propres, des pensées et des actes, une sorte de perception psychique. » La sensibilité des phagocytes n'est point une hypothèse qu'on peut admettre ou rejeter d'après ses propres goûts, mais bien un fait bien établi qui ne doit nullement être ignoré, comme le fait M. FRAENKEL. Quant aux propriétés de penser et de vouloir que M. FRAENKEL me reproche d'admettre, on voit bien qu'il n'en est point question. Si la sensibilité des leucocytes ainsi que de différents organismes unicellulaires végétaux et animaux représente le premier pas d'une longue série de phénomènes qui finissent par revêtir un caractère psychique, cela n'est nullement étonnant. Les phénomènes psychiques n'ont rien de tout à fait spécifique et se sont développés comme une sorte de complication d'actes très sim-

(1) Voir WEISMANN, *Die Entstehung der Sexualzellen bei Hydro-medusen*, Iena, 1883.

(2) *Grundriss der Bakterienkunde*, Berlin, 1890, 3^e édit., p. 203.