

les muscles, la peau, les viscères, dilacèrent, détériorent les éléments chargés de lutter. — Quand ils dérivent du domaine chimique, ces processus sont, en général, beaucoup plus graves, en partie parce qu'ils sont moins localisés.

C'est là le secret de l'influence des intoxications, qu'elles proviennent du monde extérieur, à l'exemple de celles qui sont dues au plomb, à l'alcool, au mercure, qu'elles découlent de nos viscères ou de l'ensemble des organites; il est facile de citer des exemples, en rappelant des cas de potassiémie, d'extrac-témie, de cholestériémie, de méthémoglobinhémie, d'uricémie, de lacticémie, de lipémie, d'hyperglycémie, etc., ou encore en remémorant ce qui se passe chez les brightiques, les hépatiques, les cardiaques, les goutteux, les obèses, les diabétiques, les nerveux; les centres du névraxe chez ces nerveux peuvent aussi engendrer une série de réactions par le mécanisme de l'inhibition ou de la dynamogénie. Toutes ces maladies aboutissent à la production de composés variés dans leur nature, mais qui, pour la plupart, s'opposent aux activités des tissus, plus spécialement aux énergies phagocytaires: j'ai mis avec Duclert⁽¹⁾ cette notion hors de contestation.

Quand il s'agit des poisons issus des infiniment petits, les désordres propres à préparer l'infection sont encore plus manifestes.

Quelques associations microbiennes se nuisent mutuellement: la bactériémie peut être atténuée par le bacille pyocyanique, le pneumocoque, le streptocoque, etc., comme Bouchard, Buchner, Pavlovsky, Wood Head, Cartwright Wood, etc., l'ont établi. Malheureusement, dans l'immense majorité des cas, ces associations se favorisent mutuellement.

Les germes des infections secondaires appartiennent, du reste, à la catégorie des agents peu différenciés; on n'y rencontre ni le bacille de la morve, ni celui du charbon, ni même celui de la tuberculose; on y trouve les parasites générateurs des suppurations, des gangrènes, des inflammations; ces parasites le plus souvent dérivent du tube digestif, des voies respiratoires ou génitales, de la surface cutanée, etc., à la suite des artérites, des angines, des ulcérations typhiques ou dysentériques, à la suite des broncho-pneumonies, des urétrites, des érythèmes, etc.

L'infection détériore les organites; on voit quelquefois ces détériorations simplement à l'œil nu, par exemple, pour les cheveux, pour l'épiderme, dans la convalescence de la fièvre typhoïde; elle désagrège les hématies, fait fléchir leur isotonie, le pouvoir bactéricide, l'activité des phagocytes, les réactions nerveuses; elle lèse le rein, le foie, les organes de la défense. Dès lors, on comprend les résultats des expériences du professeur Bouchard, de Roger, de Monti, relevant l'action d'un germe grâce à des toxines capables d'agir sur l'économie, car, si on étudie les effets de ces toxines sur les bacilles, on observe plutôt des processus d'atténuation: Guignard et Charrin l'ont vu pour la bactériémie soumise aux sécrétions du bacille pyocyanique. — Il est inutile d'insister sur l'importance croissante de ces associations, dont le rôle se fait sentir dans la tuberculose, le choléra, la diphtérie, la blennorrhagie, les fièvres éruptives, etc.

Du reste, en dernière analyse, les processus, capables de troubler l'anatomie, la physiologie, la chimie de l'organisme, au point de conduire à l'infection, ces processus se ramènent soit à ces mécanismes toxiques, soit aux réflexes, aux réactions nerveuses; ces réactions, en dehors des actes passagers engendrant

(1) *Soc. biol.*, 1894.

des effets inhibitoires ou excitateurs, peuvent conduire aux glycosuries, aux albuminuries dépendant du névraxe, à des variations de sécrétion du côté du rein, de l'intestin, de la peau, à des oscillations respiratoires, circulatoires, thermiques, c'est-à-dire en définitive à des changements qui touchent aux perturbations humorales. London, en irritant le sciatique, a fait fléchir l'état bactéricide; Piccinici, Grimaldi récemment ont insisté sur l'importance de l'intégrité de la moelle, quand l'économie est en face des virus.

On le voit, ce sont des anomalies dans la vie, dans les réactions anatomiques, physiologiques, chimiques des cellules, dans leur manière d'être au point de vue de leur structure, de leurs fonctions, de leurs sécrétions, qui facilitent l'avènement des microbes: ces microbes, à leur tour, vont déterminer une foule de réactions nouvelles.

CHAPITRE IV

LES TOXINES GÉNÉRATRICES DIRECTES OU INDIRECTES DES MODIFICATIONS CELLULAIRES DE L'INFECTION — CHANGEMENTS ANATOMIQUES OU DE STRUCTURE — LES LÉSIONS ALTÉRATIONS HUMORALES — MODIFICATIONS PASSAGÈRES MODIFICATIONS DURABLES

Théorie mécanique de l'action des bactéries. — Théorie de la consommation de l'oxygène. — Théorie de la concurrence vitale. — Insuffisance de ces théories. — Théorie chimique ou toxique; rôle des toxines. — Démonstration de cette théorie. — Urine des cholériques. — Le virus du choléra des poules. — Le virus pyocyanique. — Lésions locales. — Lésions du tissu cellulaire. — Lésions inflammatoires. — Congestion; vaso-dilatation; œdème; diapédèse; multiplication cellulaire. — Karyokinèse. — Phagocytose. — Anémies localisées; vaso-constriction. — Actions directes des germes. — Actions réflexes. — Influence des toxines. — Intervention de la chimiotaxie: chimiotaxie positive; chimiotaxie négative. — Dégénérescences. — Processus dégénératifs. — Rôle des produits microbiens; rôle des produits de l'organisme modifié dans sa nutrition, directement ou indirectement. — Changements amenant la suppuration, les transformations pigmentaire, granuleuse, muqueuse, grasseuse, nécrotique, gangréneuse. — Variations de ces changements suivant les virus, suivant les tissus, les appareils, les systèmes. — Les tumeurs. — Actions des virus au sein des viscères, dans le foie, la rate, le rein, le cœur, les vaisseaux, la peau, les séreuses, les muqueuses, les centres nerveux, etc. — Fréquence des proliférations inflammatoires dans les tissus incomplètement différenciés. — Réactions de dégénérescence plus communes dans les parenchymes élevés. — Réactions passagères. — Réactions durables. — Évolutions rapides, chroniques, progressives, intermittentes. — Guérisons complètes ou incomplètes. — Altérations humorales. — Modifications dans la constitution du sang. — Changements dans les globules, dans le sérum. — Propriétés bactéricides. — Propriétés antitoxiques. — Apparition de ces propriétés sous l'influence des réactions cellulaires mises en jeu par les bactéries ou leurs produits. — Part de l'économie dans la genèse de ces principes de protection. — Modifications conduisant à l'immunité plus faciles à saisir dans les liquides, mais dérivées d'un trouble réactionnel survenu dans les solides. — Hérité des effets de ces réactions. — Processus aboutissant aux oscillations dans la teneur en sels, en principes alcalins, à des variations de la lymphe, à des modifications ganglionnaires. — Multiplicité des processus réactionnels cellulaires.

Les perturbations provoquées par les bactéries ne sont évidemment, en partie du moins, que des troubles apportés dans la manière de vivre de l'être contaminé. Toutefois, constater l'existence de ces phénomènes, c'est enregist-

trer, en définitive, les symptômes, les lésions, sans expliquer la genèse de ces symptômes, de ces lésions.

Or, en pareille matière, comme dans la plupart des sujets, on n'a pas tardé à vouloir fournir des explications de ces divers accidents. On se contente difficilement d'être le témoin d'un fait; on ne tarde pas, quelquefois hâtivement, à vouloir en exposer le mécanisme.

On a, en premier lieu, soutenu, avec Toussaint, que les germes pathogènes agissent, pour ainsi dire, mécaniquement, traumatiquement, par eux-mêmes, par leur contact avec les tissus, par une sorte de lutte corps à corps avec les éléments de l'organisme, ou en créant des embolies capillaires. — Il suffit de remarquer, pour ruiner cette hypothèse, que, le plus souvent, ces germes demeurent cantonnés dans une zone limitée, de dignité physiologique parfois très inférieure; fréquemment, ils provoquent des dégénérescences du foie, des reins, sans avoir quitté l'amygdale ou le derme; habituellement, ils n'habitent pas, sauf aux heures de l'agonie, le torrent circulatoire: on ne saurait donc invoquer les effets des embolies capillaires.

Quant à l'absorption de l'oxygène considérée à titre de cause des réactions morbides, c'est là une conception inapplicable aux anaérobies. Et, d'ailleurs, ce gaz, sans cesse renouvelé à la manière de la plupart des aliments, n'a jamais totalement disparu ni même très notablement diminué à des périodes initiales ou moyennes caractérisées cependant par des désordres considérables.

Pour les mêmes motifs, on n'est pas en droit de soutenir la doctrine de la concurrence vitale des cellules affamées, ces désordres survenant à une heure où les réserves alimentaires sont loin d'être épuisées. Que dans certaines conditions, suivant les cas, ces mécanismes entrent en ligne de compte, la chose est plus que possible; elle est indéniable; mais ces réactions reconnaissent d'autres mobiles.

Pasteur, en injectant à une poule les cultures stérilisées du microbe générateur, chez cet animal, d'une septicémie dite choléra, a provoqué par cette intoxication la somnolence que détermine ce microbe inoculé. Dans cette expérience se trouve le point de départ de la grande doctrine qui veut que les bactéries causent les désordres variés de l'infection grâce à leurs produits.

A la vérité, cette somnolence constitue, chez ce volatile, un phénomène assez banal, que de nombreux facteurs savent réaliser; néanmoins, l'idée était jetée au vent; elle devait germer sans retard.

Quand on inocule le bacille pyocyanique, on détermine de la fièvre, de l'entérite, de l'albuminurie, des paralysies, des hémorragies. Or, en introduisant non plus ce bacille, mais ses sécrétions, j'ai le premier reproduit non un symptôme, non une lésion, mais l'ensemble des symptômes des lésions qui caractérisent le mal; et même parmi ces symptômes il en est un, la paralysie spasmodique, qui apparaît à titre de signe pathognomonique.

La démonstration péremptoire était donnée: les réactions cellulaires, au cours des infections, sont occasionnées par les toxines.

Dès lors, il importait de les analyser, de les disséquer, de prendre une à une ces réactions, aussi bien celles qui relèvent de l'anatomie que celles qui dérivent de la physiologie, aussi bien celles qui sont produites directement que celles qui, suivant Courmont, Doyon, Blumenthal, etc., en désaccord sous ce rapport avec Conrad Brunner, de Croly, Marie, etc., etc., naissent indirectement, grâce aux diastases qu'elles font engendrer; dès lors, il convenait d'exa-

miner ces processus, ceux qui aboutissent soit aux modifications chimiques, soit aux altérations de structure, au même titre que ceux qui conduisent aux troubles fonctionnels, aux changements humoraux.

Assurément, on a fait un pas en avant le jour où on a montré que la pénétration des poisons microbiens amènent la mort; on a prouvé ce jour-là, conformément aux prévisions, que les infiniment petits n'interviennent point par action de présence, qu'ils sont dangereux parce qu'ils intoxiquent l'économie. Toutefois, entre la santé et la mort il existe des modifications intermédiaires, des réactions multiples; ce sont ces modifications, ces réactions qu'il est nécessaire de mettre en évidence: pour important que soit le microbe, il cède le pas à la cellule.

Le tissu conjonctif est fréquemment le siège de l'infection. L'introduction dans ce tissu de certaines bactéries suffisamment virulentes provoque le développement d'une foule de phénomènes; la vaso-dilatation par voie réflexe est une des premières manifestations; elle facilite l'œdème, la diapédèse. Bientôt on reconnaît que nombre d'éléments anatomiques sont mortifiés; ils conservent leur forme, mais ils apparaissent comme vitrifiés; leurs noyaux sont indistincts en dépit des réactifs colorants mal retenus, mal fixés; ils sont frappés de nécrose, de coagulation, pour employer l'expression de Weigert. L'endothélium des canaux sanguins se gonfle; il fait saillie dans la lumière de ces canaux; il participe quelquefois à la phagocytose, à en croire Metchnikoff: ces modifications ont une importance considérable. La sérosité qui remplit les espaces est plus ou moins limpide, plus ou moins riche en mucine; la dose, la qualité des microbes ou de leurs produits, exercent, à cet égard, des influences marquées; c'est ainsi que l'aureus détermine la formation d'un œdème contenant d'abondants principes protéiques; les processus d'hydratation, de peptonisation, de digestion expliquent pour une part ces œdèmes.

En dehors de la distension des artérioles due à l'acte réflexe, les toxines, tout au moins quelques-unes d'entre elles, paralysent les centres constricteurs, tandis que d'autres se comportent de la sorte vis-à-vis des dilatateurs; ainsi se réalisent tantôt des congestions, tantôt des anémies locales. — Les leucocytes qui s'échappent sont les uns uninucléaires, les autres polynucléaires; en général beaucoup sont aptes à ingérer des germes. Il en est qui dégèrent; d'autres forment à la périphérie du foyer d'inflammation une couche plus ou moins épaisse, que Ribbert considère comme un rempart protecteur, aidant à circonscrire soit des bacilles, soit pour une part des poisons. Ce rempart est formé et des organites venus d'ailleurs et de ceux qui se sont multipliés *in situ*; cette formation *in situ* devient de plus en plus importante; on a peut-être trop facilement accepté l'afflux des éléments venus de loin, des éléments passant au travers des parois vasculaires.

Il est difficile de fournir, en faveur de la défense de l'économie, une preuve plus éclatante que celle qui se dégage de ces changements anatomiques ou de ces efforts réactionnels tentés par les tissus pour lutter en quelque sorte contre les toxines. Il est clair, d'autre part, que, suivant la nature de ces tissus, les résultats paraîtront différents.

Si les fibres musculaires sont envahies, leurs noyaux prolifèrent; le protoplasma est absorbé; les activités phagocytaires se révèlent d'une façon accentuée. Parfois, dans le choléra des poules, un séquestre se forme; on le décèle grâce aux blocs réfringents, à l'apparence vitreuse de la partie nécrosée. La

disparition de la queue du têtard permet d'étudier avec netteté ces processus.

En réalité, à ne considérer que le mécanisme de ces lésions, on voit intervenir le pouvoir que possèdent les infiniment petits de provoquer des réflexes par irritation périphérique, les propriétés vaso-motrices des toxines, leurs qualités d'incitation, d'inflammation, leur puissance dégénératrice à l'endroit de certains éléments anatomiques. Les autres phénomènes, l'œdème, la diapédèse, etc., ne sont que des conséquences directes de ces processus pathogéniques.

La genèse des nodules, des tubercules, dépend en partie de ces facteurs, comme de la karyokinèse, du phagocytisme, etc.; les récents travaux de Ziegler, Yersin, Volkow, Kostenich, Weigert, Baumgarten, Metchnikoff, Straus, etc., à des points de vue souvent différents, ont placé ces données en lumière.

Il faut aussi faire intervenir, dans ces processus pathogéniques, la chimiotaxie. Telles sécrétions microbiennes, celles de la bactériémie, des bacilles d'Eberth, de Friedlander, de l'aureus, du pneumocoque, etc., attirent les corps mobiles ou mobilisés, à la manière de la légumine, de la caséine, du gluten, du glycolle, de la leucine, de la gélatine, des albuminates alcalins faits avec des extraits de reins, de foie, de poumons. Telles autres sécrétions, celles qui sont très virulentes, repoussent au contraire ces corps mobiles ou mobilisés, à la façon du butyrate, du valériane d'ammoniaque, de la triméthylamine, de l'urée, du scatol, du phénol, de la tyrosine, de la glycérine, de l'acide lactique, etc.

S'il est mal aisé de comprendre comment ces attributs, en raison de l'épaisseur des parois, peuvent amener les leucocytes à l'extérieur des vaisseaux, s'il est plus simple, plus exact d'expliquer cette sortie par les saines notions de la physiologie, en s'appuyant sur les expériences qui ont fondé sur le roc et les lois des réflexes et celles de la vaso-motricité, on conçoit que ces attributs, dont Massart, Bordet, Demoor, Lange, Rømer, Gabritchewsky, ont prouvé l'existence, puissent entrer en ligne de compte vis-à-vis des éléments qui circulent librement dans les espaces conjonctifs.

En définitive, on voit qu'au point de vue des processus intimes les parasites infectieux, directement ou indirectement, mettent en jeu la multiplication, la prolifération des cellules fixes ou migratiles, la karyokinèse, l'activité des vaisseaux, la diapédèse, jusqu'à la phagocytose, ce grand mode de défense, ce grand indice de réaction de l'organisme; toutes les théories, celle de Virchow, celle de Cohnheim, celle de Baumgarten, surtout celle de Metchnikoff, pour des motifs divers, trouvent là leur application.

Il est à remarquer que, parmi les substances douées d'une puissance chimiotaxique soit positive, soit négative, il en est qui dérivent de la vie de nos tissus; il est possible qu'elles interviennent au cours des pyrexies, attendu que, dans ces pyrexies, le mouvement vital est perturbé par les germes, par les produits solubles, par les corps que font naître ces produits, agissant à la façon des diastases; l'urologie, à elle seule, suffit pour prouver combien la vie est singulièrement modifiée. Ces tissus subissent, en effet, profondément les atteintes directes des microphytes, plus encore de leurs sécrétions. Mitoses, dégénérescences, hydratations, peptonisations, dédoublements, réductions, oxydations, véritables digestions, fermentations, etc., ces changements constituent une partie des opérations qui accompagnent les métamorphoses de la charpente de l'économie. Parmi ces opérations, quelques-unes correspondent à ces actions dégénératrices.

C'est principalement en injectant les extraits de cultures connus sous le nom

d'alcalis albuminates qu'on les effectue; on obtient ces extraits en faisant digérer les cadavres microbiens avec 0,5 pour 100 de lessive de soude, en s'aidant de fortes pressions, 500 à 500 atmosphères. Ces extraits, suivant la virulence, peuvent déterminer une série de lésions dégénératives, parmi elles la suppuration, de véritables processus de nécrose.

On sait clairement, aujourd'hui, que cette suppuration n'est pas autre chose que le résultat des détériorations, de la mortification que subissent les corps mobiles sous l'influence de diverses substances. Scheurlen avec de l'extrait de viandes pourries, Grawitz, Behring avec la cadavérine, Leber avec la phlogosine de l'aureus, Janowski, Wyssokowicz, une foule de bactériologues, en particulier Buchner, avec les protéines de dix-sept espèces, ont produit cette suppuration.

A l'aide des matières d'un ordre tout différent on aboutit au même résultat. Si Goodard, d'Arcet, Gunther, Sédillot, Castelnau, Ducrest, Cruveilhier, etc., ont utilisé des techniques défectueuses, si Hueter, Dembezzack, Rauche, Halbaner, Straus, Klemperer ont échoué totalement, si Knapp, Tricomi, Zuckermann, Nathan ont eu des demi-succès, en revanche, Riedel, Councilmann, Uskoff, Grawitz, de Bary, Cohnheim, Christmas, etc., ont créé du pus en se servant du mercure, de l'huile de croton, de l'essence de térébenthine, du nitrate d'argent, du chlorure de zinc, de la glycérine, etc.

Ces expériences prouvent donc que constater la présence de ce pus n'autorise pas à affirmer absolument la nature parasitaire du mal; elles prouvent, d'autre part, que les infiniment petits, en bouleversant la nutrition, sont peut-être capables de faire apparaître des substances propres à déterminer une dégénérescence particulière, puisque des corps, qui ne sont pas nés de la vie de ces infiniment petits, jouissent de cette propriété.

Il n'est que juste, toutefois, de reconnaître que l'étendue, l'importance, l'inoculabilité, la contagiosité d'une suppuration, constituent des caractères qui distinguent, le plus souvent, le pus de nature microbienne de celui qui a une autre origine. Même, entre le produit purulent de tel microphyte et celui de tel autre, il existe des nuances, quoique l'organisme qui, pour sa part, réagit et rend l'apparition de ce liquide plus ou moins facile, puisse atténuer ces nuances. Ces distinctions tiennent à ce que les agents pathogènes, pyogènes par essence ou susceptibles de le devenir à l'occasion, sont très différents les uns des autres; ils sont nombreux; à ceux que Rosenbach a décrits, d'autres, parfois anaérobies, suivant Lubinski, Veillon, etc., doivent être ajoutés; Lemièrre estime que c'est là, pour ces agents, une faculté contingente.

A la suite des staphylocoques, des streptocoques, de l'albus, de l'aureus, dont les toxines, d'après Salvioni, jouissent d'intéressants attributs physiologiques, à la suite du flavus, du citreus, du cæreus, du viridis, du flavescens, prennent place les bacilles de la morve, de la tuberculose, de la fièvre typhoïde, de la pyocyanine, le gonocoque de Neisser, de simples saprogènes; puis, à côté des bactéries, se rangent les levures, l'oidium albicans, les vers pour Leick, etc. Tous ces ferments figurés, par eux-mêmes ou leurs toxines, sont aptes à causer un phlegmon, un abcès, avec ses lésions nécrosiques, sa diapédèse, sa prolifération, sa phagocytose, ses cellules géantes à pathogénie si diversement interprétée, son tissu de granulations, sa membrane pyogénique; ils peuvent entraîner la néoformation d'organites épithélioïdes issus soit des leucocytes uni- ou polynucléaires, soit du parenchyme propre, soit des clasmatoctes, des élé-