

D'autres auteurs invoquent encore à leur manière la mise en jeu de ces processus d'accoutumance. — A chaque bactérie correspond un tissu spécial, un tissu qui seul, en raison de sa structure, de ses plasmas, permet à cette bactérie d'évoluer, de se développer; c'est, en quelque sorte, un milieu auquel cette bactérie est accoutumée; elle ignore pour ainsi dire les autres. Or, au cours d'une première atteinte, ce tissu est détruit ou plutôt ses sucs sont épuisés; il en résulte qu'une seconde atteinte est rendue impossible; si, de nouveau, l'ennemi se présente, il ne rencontre plus les plasmas qui lui plaisent, auxquels il est habitué.

Cette théorie localistique de Wolf n'est nullement établie. Tout d'abord, elle rentre, au moins en grande partie, dans la doctrine de la soustraction, doctrine qui a trouvé sa réfutation plutôt que sa démonstration. En second lieu, si un parasite a évolué dans la peau, il évoluera derechef dans cette peau. si l'état réfractaire n'a pas fait suite à son fonctionnement; si cet état réfractaire s'est manifesté, il suffira de greffer, sur un sujet normal de même espèce, des îlots du revêtement cutané de ce vacciné, pour voir l'inoculation pratiquée au niveau de ces îlots réussir pleinement.

A Charlewood Turner on peut répondre, en outre, que le contact répété des toxines, loin d'exalter la sensibilité, en général l'abaisse. — A Grawitz, il est permis de faire remarquer que l'appauvrissement des humeurs en aliments ne joue qu'un bien minime rôle dans la genèse des maladies infectieuses.

Ainsi conduit à constater que ces théories ne sauraient expliquer le mécanisme de la résistance, on a continué à chercher; dès lors, on s'est efforcé d'opposer à de pures spéculations des données basées sur l'observation des faits: dans cet ordre d'idées est née la doctrine phagocytaire.

Hofmeister, depuis longtemps, avait vu que les leucocytes absorbent des peptones, fait qui pourtant, à l'origine, a été contesté; on savait également que ces leucocytes s'emparent des grains de cinabre, de vermillon, de certains pigments, de certains sels de plomb, des particules de tatouage, des granulations charbonneuses, des résidus des épanchements sanguins, des fragments de globules rouges, des cristaux d'hématoïdine, etc.; on savait encore, surtout par l'histoire du gonocoque de Neisser, que ces globules sont capables d'emprisonner des microbes. D'autre part, Kovalevsky avait fait des observations favorables à cette manière de voir.

D'ailleurs, dans l'histoire de la fécondation, chez certains végétaux, chez des fougères, ces processus d'inclusion jouent un rôle plus ou moins considérable; Pfeiffer a insisté sur ce point. D'un autre côté, une infinité de phénomènes exigent l'intervention de ces vecteurs; les transports s'effectuent tantôt librement, tantôt à l'aide de ces éléments plus ou moins mobiles, éléments capables, à la faveur de leur contractilité, d'enserrer, en poussant des prolongements amiboïdes, une foule de corps de volume varié.

Glüge, plus spécialement, avait vu que les corpuscules qui portent son nom se rencontrent autour des foyers de ramollissement ou d'hémorragie des centres nerveux; il avait vu aussi que, dans ces régions, des globules blancs emportent, désagrègent la myéline en désintégration granuleuse. — En 1885, Metchnikoff a mis hors de doute l'existence d'une digestion intra-cellulaire; il a montré que des Monades peuvent faire disparaître des filaments plus ou moins longs, que les cellules du mésoderme jouissent de propriétés analogues vis-à-vis des bactéries, que, chez des êtres plus élevés, cette fonction se retrouve.

Cet auteur a appliqué ces données à la pathologie à propos de crustacés d'eau douce, les daphnies. — La pénétration des végétaux parasites, en particulier du spiro-bacillus Cienkowski, dans l'intestin de ces crustacés est suivie de la formation de spores qui passent en dehors de cet intestin, dans le mésoderme, même dans l'ectoderme. A ce moment se produit un afflux considérable de leucocytes; si cet afflux est suffisant, s'il est supérieur à celui des germes, la victoire appartient à l'économie vivante; dans le cas contraire, le mal évolue; la mort survient.

Metchnikoff a généralisé ces données, les appliquant à une foule de maladies; aussi, bien que la phagocytose fût chose connue avant lui, dans quelques détails dus à Cohnheim, Pfeiffer, Kovalevsky, etc., en tant que doctrine, en tant que moyen de défense de l'organisme, elle lui appartient entièrement; il n'est que juste de le proclamer. D'après la conception première, aujourd'hui largement modifiée par la phagolyse⁽¹⁾, les parasites sont saisis, englobés, inclus, détruits dans l'élément anatomique préhenseur; ces destructions ne s'opèrent que rarement, incomplètement, au dehors de cet élément, dans les humeurs.

Ces fonctions sont dévolues aux cellules endothéliales, aux clasmatoctes, aux organites fixes du tissu conjonctif, pour quelques auteurs, ou, pour d'autres chercheurs qui oublient souvent de faire la preuve, à ceux de ces éléments anatomiques qui sont mobiles. — La grande majorité de ces phagocytes est formée par des leucocytes. Ces corps sont sphériques, fréquemment doués de mouvements amiboïdes; leur noyau est parfois unique; ils peuvent en avoir plusieurs; en général, ce noyau se compose de lobes réunis par des filaments, souvent extrêmement minces; ces lobes sont de temps à autre si nombreux que cet amas présente dans son ensemble l'aspect d'une mûre; une forme assez commune est la forme en trèfle; on peut voir des sortes de rayons réunissant ces divers segments; les couleurs basiques d'aniline les colorent avec une grande intensité, analogie qui les rapproche de ceux des lymphocytes; ils contiennent beaucoup de substance chromatique, peu de suc nucléaire; le protoplasma ne se teinte pas, ou du moins très faiblement, sous l'action de ces couleurs basiques, différant ainsi de celui des éléments mononucléés. — Les leucocytes polynucléaires correspondent à 70, 75 pour 100 du nombre total. Parmi les corps lymphoïdes, une faible proportion rappelle tantôt les uni, tantôt les multinucléaires, s'en différenciant pourtant par des colorations spéciales des granulations qui remplissent leur intérieur. La majorité est formée par les organites éosinophiles, la minorité par des cellules d'Ehrlich.

Ces cellules d'Ehrlich ont leur protoplasma riche en grains qui ne retiennent que des bases; ces grains sphériques de dimensions variables ont souvent été confondus avec des cocci; on les distingue par l'espace incolore qui se trouve au centre, espace représentant le nucléole, incapable de fixer un réactif. Dans le sang, ces corpuscules sont extrêmement rares; plus d'une fois on n'en rencontre pas; on les trouve surtout dans les tissus conjonctifs pathologiques; quelquefois, chez le rat, par exemple, ils sont fréquents dans la lymphe.

Les leucocytes éosinophiles ont un noyau ovale, assez analogue à celui des polynucléaires; ce noyau se distingue nettement en faisant agir les produits d'aniline. Avec une base colorante quelconque, aucune parcelle n'est nuancée, même faiblement; une acide, au contraire, se fixe fortement sur des molécules

(1) La phagolyse correspond à la mise en liberté du contenu des phagocytes dissous.

qui occupent presque toute la cellule, laissant autour d'elles très peu de place.

On trouve toujours ces leucocytes éosinophiles dans le sang des Vertébrés; ils ont quelquefois une forme allongée, quelquefois une apparence plus ovoïde, en particulier chez certains Reptiles, chez certains Oiseaux; ils représentent une minime partie des cellules blanches de la circulation; ils sont surtout répandus dans la moelle des os.

Quelques espèces animales, parmi elles le lapin, le cobaye, possèdent d'autres éléments à granulations fixant l'éosine, éléments qui ont été confondus avec les leucocytes qui retiennent cette matière; leurs particules, plus petites, beaucoup moins nombreuses, remplissent rarement la cellule entière. Ces particules fixent aussi les couleurs basiques, ce que ne font jamais celles des vrais organites éosinophiles; aussi les a-t-on dénommées pseudo-éosinophiles ou amphophiles. Pour les distinguer, il faut avoir soin de ne pas laisser la préparation longtemps dans le bain; ce séjour exposerait à ne plus mettre en évidence que ces véritables éosinophiles.

Chez l'homme dépourvu de ces organites amphophiles, il existe une variété, sans doute correspondante, à grains ne se colorant que par un mélange et acide et basique: ce sont les neutrophiles. Chez plusieurs espèces de Mammifères, chez le chien, entre autres, on ne rencontre aucune espèce de cellules granuleuses, absence qui tient peut-être à ce qu'on n'a pas encore trouvé la méthode propre à les déceler.

Quels sont, parmi ces éléments, ceux qui présentent des propriétés phagocytaires? Ni les lymphocytes, ni les globules éosinophiles, ni les cellules d'Ehrlich ne contiennent ordinairement, malgré leur mobilité amiboïde, de grains étrangers, donnée qui prouve, soit dit en passant, que cette mobilité des corps amiboïdes, n'est pas l'unique cause de l'englobement. Seuls, les mononucléaires, les polynucléaires, les amphophiles, les neutrophiles saisissent des produits divers; suivant les cas, c'est l'une ou l'autre catégorie qui a le principal rôle⁽¹⁾. Pour Metchnikoff, Löwit, etc., les attributs bactéricides appartiennent avant tout à ces corps polynucléaires; leur phagolyse importe au premier chef.

En étudiant le tubercule, on voit, à côté des globules blancs, capables comme eux d'emprisonner des débris, des organites immobiles: ce sont les endothéliums des vaisseaux, des séreuses; leur protoplasma se colore par les bases, ainsi que leur noyau, assez riche en suc. Quand ces organites, détachés des parois vasculaires, sont emportés dans le courant sanguin, ils sont souvent assez difficiles à distinguer des leucocytes.

Il y a des cellules du tissu conjonctif qui, bien que le fait ne soit pas encore complètement établi, doivent être capables d'enserrer les corps étrangers. Les analogies entre ces différentes catégories d'éléments à noyau unique, volumineux, sont tellement nettes qu'on les a réunies sous la dénomination générale de macrophages, réservant celle de microphages aux globules blancs polynucléés: ces phagocytes présentent le caractère commun de dériver du mésoderme.

On trouve, dans les appareils musculaire ou nerveux, d'autres phagocytes fixes plus spécialisées. Dans le muscle, ce n'est pas le myoplasma, mais seulement la substance interstitielle, ou sarcoplasma, qui remplit cette fonction, ainsi qu'on peut le constater dans certains cas pathologiques, où ce sarco-

⁽¹⁾ MESNIL (th. de doct. ès sc.) a vu les corps éosinophiles faire défaut chez quelques Poissons, chez la perche, par exemple; néanmoins, la phagocytose existe, surtout au niveau des cellules du foie.

plasma, formant une grande quantité de bourgeons, englobe, détruit, digère ce myoplasma.

Les cellules des ganglions du névraxe manifesteraient aussi des propriétés de cet ordre; dans la lèpre⁽¹⁾, on a constaté des bacilles dans leur intérieur; c'est là un exemple de phagocytes d'origine ectodermique, fait assez rare chez l'homme où ces éléments sont ordinairement de provenance mésodermique. — Il est à croire que les organites de la névroglie ont aussi des attributs analogues; mais nous manquons sur ce sujet de notions exactes.

De ces données, il ressort que les différentes régions renferment des éléments phagocytaires qui font disparaître, en les digérant, des cellules intactes, affaiblies ou mortes, bactéries ou organites de l'économie, qui agissent sur les toxines.

Il existe, en effet, des éléments anatomiques capables de cette dernière fonction, éléments à noyau unique, existant spécialement dans la moelle des os, dans la rate, dans les amygdales, dans les alvéoles pulmonaires, dans les follicules lymphatiques; ce sont ceux qu'on désigne sous le nom de macrophages, ils sont capables d'englober et les microbes et les microphages, phagocytes petits, agiles, se déplaçant promptement, etc.

Les phagocytes, on le voit, se trouvent répandus un peu partout, dans le sang, dans les viscères, surtout dans le foie, dans le tissu splénique ou osseux, dans le tube digestif, dans les ganglions. — Au niveau du pharynx, au niveau du tissu réticulé, des plaques de Peyer, etc., d'après Ruffer, ces processus de phagocytisme seraient, pour ainsi dire, en permanence; l'état pathologique ne serait que l'exagération de l'état normal; en fixant ces cellules à l'aide du chloroforme, cet auteur a pu, en quelque sorte, observer ces phénomènes en pleine activité; on conçoit que le moindre affaiblissement permette, à ce niveau, l'entrée du mal⁽²⁾.

Ce que l'on sait moins ou plutôt ce qu'on admet trop aisément, ce sont les origines d'un bon nombre de ces éléments, c'est leur sortie au travers des parois des capillaires, ce sont leurs migrations; on vit sur des notions qu'on généralise rapidement, dont bien des détails demanderaient à être repris; on méconnaît par trop les proliférations *in situ*.

On saisit commodément les phases successives par lesquelles passent ces parasites. S'ils sont englobés, fait assez rare, à un instant où ils sont déjà dégénérés, ils se distinguent par leurs changements de forme, par leurs fragmentations, par les inégalités de leurs dimensions. La substance d'un bacille sain se colore uniformément; chez ces parasites prisonniers, le dépôt des matières d'aniline fréquemment s'effectue irrégulièrement; plus leur altération est avancée, moins ils se teintent suivant les règles; ainsi le bleu de méthylène donne quelquefois, à une bactérie anormale, une nuance rougeâtre. Quand on réalise l'épreuve de la double coloration, l'hématoxyline ne se fixe plus sur certaines parties; le carmin adhère à celles qui sont lésées. A un degré extrême, on note des vacuoles, des modifications dans la réfringence; puis, la dissolution est entière; un trou, une cavité se voit là où était le germe.

Cette lutte entre les phagocytes et leurs proies a des résultats divers. Par exception, ces phagocytes, à leur tour, s'altèrent; le protoplasma se désagrège,

⁽¹⁾ BANÈS (*Soc. de biol.*, 29 juillet 1895) a fait connaître la distribution intra-organique de ces bacilles.

⁽²⁾ On cite, parmi les maladies qui choisissent cette entrée, à côté de la scarlatine, de diverses pyrexies, le rhumatisme, surtout l'aigu ou le subaigu; on décèle différents germes, en particulier les pyogènes, nos commensaux, spécialement l'albus (Bouchard, *Congr. Assoc. fr.*, 1891; Charrin, *Congr. Assoc. fr.*, 1895).

se dissout; les noyaux ne retiennent plus les réactifs; des solutions de continuité apparaissent; toutefois, ils ont ordinairement plus de résistance que les microbes; néanmoins, de temps à autre, ils deviennent leurs victimes. — C'est, en somme, on le voit, principalement grâce à leurs sécrétions respectives que ces organites luttent entre eux.

Dans une expérience, Metchnikoff a réussi, à l'aide du froid, à arrêter l'action destructrice de la cellule sur la bactériodie; d'autre part, en donnant à cette bactériodie des aliments, il a pu lui permettre de se développer. Ce résultat répond victorieusement aux adversaires qui soutiennent que les phagocytes ne saisissent que des cadavres: ces éléments saisissent des germes vivants. Cependant, pour que le phagocytisme reste une cause de premier plan, celle qui suffit dans bien des circonstances à tout expliquer à elle seule, il faut pousser plus loin la démonstration; il faut, comme on l'a fait, établir que les ferments pathogènes sont englobés, alors qu'ils sont en parfait état de santé, à un moment où aucun facteur n'est intervenu pour les détériorer. On a pu prendre des microphages contenant des bacilles, les inoculer au cobaye, tuer cet animal et montrer ainsi que les parasites inclus sont très virulents: n'est-ce pas là fournir un argument irréfutable? On sait, en effet, que la simple introduction de ces agents, s'ils sont un peu affaiblis, dans le corps du cochon d'Inde est sans résultat; cette donnée prouve qu'à l'instant précis qui a précédé leur pénétration ces parasites n'étaient pas plus ou moins atténués. — Des constatations indiscutables démontrent que, dans des cas connus, les bacilles ou du moins un certain nombre d'entre eux sont déjà en souffrance, quand arrivent les cellules blanches; on se base sur l'irrégularité, sur l'aspect des colorations; mais il faut proclamer que ces cas-là sont relativement exceptionnels; les phagocytes englobent des infiniments petits intacts; il ne leur est pas défendu de profiter de toutes les circonstances favorables. Lorsqu'on aperçoit une lésion, déjà un agent générateur de cette lésion a commencé l'action: Buchner prétend qu'on ne saurait résoudre, avec le microscope, toute la question de l'immunité.

Cette lutte des cellules contre des parasites envahisseurs s'observe avec plus de facilité, avec plus de netteté, dans les lésions locales que dans les infections sans déterminations prédominantes sur tel ou tel point. Plus d'une fois, nous avons mis en relief ces lésions locales, que le professeur Bouchard, que Buchner, considèrent comme l'indice fréquent de la résistance de l'organisme, comme la preuve de sa puissance réactionnelle; dans ces combats, les organites s'aguerissent; mais on comprend moins facilement que leur éducation se fasse, si on les met en présence de produits solubles.

Les conditions qui facilitent la phagocytose sont de celles qui favorisent l'afflux cellulaire. — La chimiotaxie de Pfeffer, mise en jeu par Massart et Bordet, par Gabritchewski, etc., suppose que les sécrétions des germes repoussent les cellules des animaux indemnes, tandis qu'elles sont sans puissance sur celles des réfractaires, par la raison que la vaccination a permis à l'accoutumance, à l'assuétude, d'intervenir; cette accoutumance, cette assuétude ont changé en positives les prédispositions négatives des organites; ces prédispositions positives sont l'œuvre de la nature elle-même, s'il s'agit de l'immunité innée, de celle, par exemple, du porc contre la morve, de celle de quelques Oiseaux vis-à-vis du charbon; une maladie antérieure peut en faire autant.

Tout ne s'explique pas par cette doctrine de l'accoutumance. D'autre part,

si les globules blancs, comme on le prétend plus d'une fois sans preuve décisive, sortent en foule des vaisseaux, c'est que les centres vaso-moteurs impressionnés par voie réflexe ou directement répondent soit en paralysant les constricteurs, soit en excitant les dilatateurs; ces réactions mettent en jeu des conditions propices au passage de ces globules, à ne tenir compte que des éléments de la physiologie. Toutefois, nous avons vu que cette sorte de paralysie vaso-motrice ne se réalise pas, dans des circonstances que nous avons plus spécialement étudiées, lorsque les agents pathogènes, se développant à leur guise, fabriquent des substances propres à annuler cette influence des centres. Or, chez les sujets normaux, les infiniment petits évoluent en pleine liberté; ils produisent tout ce qu'ils savent engendrer, en particulier ces composés qui actionnent ces centres, s'opposant à ce qu'ils répondent aux sollicitations transmises de la périphérie.

Aussi l'immunisation change-t-elle notablement la marche de ces processus. Dans le rouget du porc, suivant Emmerich et di Mattei, dans le sang de rate, dans le charbon symptomatique d'après Ruffer, dans la maladie pyocyannique d'après Bouchard, l'afflux des éléments, l'inclusion des germes dans ces microphages s'observent nettement, quand l'animal est doué d'un certain degré d'immunité. — Prenez deux lapins, l'un normal, l'autre vacciné contre le bacille du pus bleu, pour choisir un exemple que nous avons pu observer à loisir, sans d'ailleurs vouloir généraliser; introduisez, dans le tissu cellulaire de l'un et de l'autre, la même dose de la même culture. Au bout de deux, de quatre, de six heures, montez des préparations avec l'œdème des régions inoculées; colorez ces préparations au violet, au bleu de méthylène; vous verrez immédiatement se réaliser une énorme différence entre la quantité de globules blancs chez le premier et chez le second. — Quelles que soient les idées théoriques qu'on possède, il faut admettre ce fait matériel, positif, tangible, si simple, si facile à voir: on compte 1000 de ces globules chez le vacciné, alors que, chez l'autre, on en décèle 100, 10. Une immunisation poussée au maximum agit d'une façon un peu spéciale, d'après Salimbeni; parfois une lésion locale infime peut annuler le virus.

Le phénomène est plus vite constaté qu'expliqué. — Déjà nous avons remarqué que les bactéries, en pullulant, irritent les terminaisons nerveuses, irritation capable de provoquer un réflexe à la manière de tout corps étranger: ce réflexe, qui conduit les centres à répondre par la vaso-dilatation⁽¹⁾, tend à se réaliser dans les deux cas; mais, chez le réfractaire, il est moins énergique, parce que les germes se multiplient moins promptement, parce que les agents provocateurs sont moins nombreux; d'autre part, chez les êtres normaux, ces germes, nullement gênés dans leur évolution, engendrent tous leurs produits. Or, parmi ces produits, il en est qui s'opposent à la mise en jeu des centres, produits qui font défaut, lorsque ces parasites, comme chez les vaccinés, rencontrent des conditions défavorables ne leur permettant pas de fonctionner complètement.

D'autres auteurs ont prétendu que les microbes affluent dans un cas sont absents dans l'autre, parce que, dans l'économie, existent des principes doués, les uns de qualités attractives, les autres de qualités répulsives. — Ce sont là

(1) Engelman prétend saisir les modifications des endothéliums qui surviennent à la suite de la diapédèse, favorisée par cette vaso-dilatation. — On sait, du reste, le rôle (GAMALEIA, etc.) qu'on a voulu faire jouer à cet endothélium.