

les attributs chimiotaxiques positifs ou négatifs; c'est là la doctrine de la chimiotaxie.

Pfeffer a remarqué que les anthérozoïdes des Mousses, des Champignons subissent une attraction exercée par l'acide malique, par le sucre, etc.; il a vu le même phénomène pour des bactéries : ces mouvements sont dus à la nature chimique des corps, non aux variations dans la diffusion des liquides.

D'après Buchner, Lange, Rœmer <sup>(1)</sup>, d'après Gabritchewsky <sup>(2)</sup>, etc., on peut classer, au nombre des composés attirants, les sécrétions de l'aureus, du subtilis, de la bactériidie, du pneumocoque, du bacille d'Éberth, du germe de Friedlander, du microbe du pus bleu, en second lieu, le glyco-colle, la leucine, la papayotine, la caséine du gluten, la légumine, la farine de froment, la gélatine, l'ichtyocolle, les albuminates alcalins faits avec les tissus du rein, du foie, du poumon, des muscles, avec des jaunes d'œuf; l'infusion de feuilles mortes, à en croire Stahl, rentre dans ce groupe; Marpman, Kluge ont mis en évidence les qualités chimiotaxiques positives du suc de pomme de terre pour extraire le bacille typhique de l'eau <sup>(3)</sup>.

Parmi les substances capables d'agir en sens inverse prennent place les toxines virulentes; plus cette virulence est énergique, plus la répulsion est forte; on trouve aussi, dans ce groupe, le butyrate, le valérianate, l'urate d'ammoniaque, la triméthylamine, l'urée, le scatol, la tyrosine, l'alcool, la quinine, la glycérine, le jéquirity, l'acide lactique, l'antipyrine, la phloridzine, l'amidon, le phosphate de soude, des composés protéiques comportant de la fibrine, des peptones, du blanc d'œuf, etc. Chatenay, avec lui Bisson, Borinow, Cappello, etc., ont classé les influences des toxines végétales ou animales vis-à-vis des leucocytes, en particulier, celle des corps issus de l'évolution du vibron septique <sup>(4)</sup>.

On conçoit que ces attributs puissent agir sur des cellules libres, sur des cellules qui sont hors des capillaires; toutefois, il est difficile d'admettre leur action au travers de la paroi, d'autant plus que ce qui sort en premier lieu, c'est le sérum, élément non vivant, incapable de percevoir, d'avoir des sensations, à moins d'accorder des propriétés vitales à ce qui est inorganisé, à ce qui ne vit pas; cette sortie est toute mécanique. C'est aussi ce sérum qui communique, quand il les possède, ces vertus bactéricides à l'armée des phagocytes; ces phagocytes ne deviennent actifs qu'à la condition de subir ce contact, d'après Denys, Leclef, Menesse.

On a cherché d'autres explications. Visant, tout d'abord, les substances vaso-motrices admises par le professeur Bouchard, Hertwig cherche à démontrer que, sans faire intervenir deux produits distincts, dont l'un provoque, dont l'autre empêche la diapédèse, il est plus simple, plus conforme aux faits nouveaux, de considérer ces deux résultats opposés comme deux effets d'une seule, d'une même sécrétion, qui, d'après son degré de densité, d'après d'autres circonstances accessoires, exerce une action chimiotaxique tantôt positive, tantôt négative.

Pfeffer, en effet, a formulé, à ce point de vue, les propositions suivantes :

*Les substances chimiques, en tant qu'agents irritants, se comportent d'une*

<sup>(1)</sup> Berlin klin. Wochens., 1890.

<sup>(2)</sup> Ann. de l'Inst. Past., 1890.

<sup>(3)</sup> Centr. Pharm. und Ann. Ch., XXXI.

<sup>(4)</sup> Thèse de Paris, 1894. — Annales de l'Institut Pasteur, 1895.

*façon différente à l'égard des organismes cellulaires suivant leur degré de concentration.*

Leur action attractive commence à s'exercer à un certain niveau de dilution, qui correspond au minimum de leur valeur chimiotaxique; puis, elle augmente avec la diminution de cette dilution jusqu'à un point déterminé, qui représente le maximum de la puissance d'attraction; après quoi, si l'on continue à renforcer le titre de cette solution, ce pouvoir chimiotaxique fléchit; à un moment voulu, cette solution trop fortement concentrée agit en sens inverse; elle repousse les éléments : la chimiotaxie positive est transformée en négative.

Le degré de densité nécessaire pour qu'une substance chimique, déposée en un point, influence comme irritant des organismes cellulaires, varie, manifestement, lorsque ces organismes se trouvent dans un milieu qui contient déjà cette même substance sous un certain degré de concentration et uniformément répartie dans la masse... On peut ainsi, d'une part, rendre artificiellement insensibles les parasites vis-à-vis des dilutions de principes faibles qui, dans d'autres conditions, sont actives à leur égard; d'autre part, on peut rendre ces micro-organismes impressionnables en présence de solutions concentrées qui, dans l'eau pure, les repoussent.

Ces notions sont applicables à la pathologie. Si, en effet, les produits élaborés par les germes sont susceptibles d'éveiller des propriétés d'appel ou de répulsion dans les leucocytes, cet acte doit être soumis aux lois qui régissent la chimiotaxie en général; il s'ensuit que le monde de réaction de ces leucocytes vis-à-vis des matières capables de mettre en jeu leurs attributs chimiotaxiques est assez compliqué; il peut aboutir à des résultats très divers, contradictoires. — Les composés microbiens, d'après leur nature ou leur titre de concentration, ont une action positive ou négative; de plus, leur influence est encore différente, suivant que, restés fixés à leur foyer de production, ils agissent à distance sur les cellules blanches, ou suivant qu'ils se déversent en même temps, d'une façon uniforme, dans la circulation. Dans cette dernière condition, c'est tantôt l'action des corps formés sur place, tantôt celle des produits mêlés au sang, qui exerce l'influence décisive; de là des éventualités nombreuses groupées par Hertwig sous deux chefs.

Dans un premier cas, les produits microbiens sont répandus soit dans les vaisseaux, soit dans la zone morbide, sous le même degré de densité; les leucocytes, sollicités également dans deux sens contraires, n'ont plus aucune tendance à émigrer vers le point menacé.

Dans un deuxième cas, les principes accumulés au foyer morbide ou dans l'organisme tout entier n'ont pas cette même densité; le degré respectif de cette concentration est tel que la différence entraîne nécessairement une attraction des globules blancs. — Si le titre le plus élevé de cette concentration, sans être excessif, se trouve au point lésé, ces globules y afflueront; dans le cas contraire, ils seront retenus; ceux qui se seront déjà portés dans le voisinage de cette lésion locale, sous l'influence de conditions favorables, feront retour.

Ces notions donnent une explication simple de la curieuse expérience réalisée par le professeur Bouchard, expérience qui sert de base à la conception des substances empêchantes.

En inoculant une culture spéciale de bacille pyocyanique à un cobaye, on



détermine au point d'entrée du virus une lésion locale qui aboutit à la supuration, à un processus gommeux <sup>(1)</sup>. Si on traite de la même façon un second cobaye, dans le sang duquel on a injecté préalablement les sécrétions de ce bacille pyocyanique, on provoque non plus une maladie circonscrite, mais une affection générale grave; de pareilles observations ont été faites avec d'autres micro-organismes, notamment avec le staphylocoque doré, le bacille du choléra des poules, etc. — L'auteur attribue ce résultat singulier à ce que, parmi les produits solubles injectés dans le sang, il s'en trouve qui s'opposent à la diapédèse, par suite à la phagocytose chargée de détruire les microbes dans les conditions ordinaires. De leur côté, les données de Pfeiffer portent plutôt à dire que, par l'injection intra-vasculaire des toxines, l'expérimentateur a introduit autant ou peut-être plus de ces substances susceptibles d'éveiller l'irritabilité des leucocytes qu'il ne s'en produit dans la zone d'inoculation. L'attraction des globules blancs vers la région menacée fait alors défaut; ces globules sont retenus à l'intérieur; leur émigration, par laquelle l'organisme se défend contre l'infection, est supprimée; l'affection, au lieu de rester localisée, se généralise rapidement.

Lorsque les microbes ont ainsi envahi tout l'organisme, la phagocytose reste encore une arme de défense excellente; mais pourquoi ne s'exerce-t-elle pas toujours immédiatement, laissant par exception les agents infectieux introduits dans le sang vivre, se multiplier sans entrave apparente, durant la période d'accroissement? Pour répondre à cette grave objection, Metchnikoff admet « une habitude progressive des leucocytes à absorber les agents pathogènes ». Le professeur Bouchard, de son côté, suppose une sorte de conflit entre les substances qui empêchent la diapédèse et celles qui établissent l'état bactéricide, conflit dans lequel l'avantage reste régulièrement aux premières durant la phase initiale de la lutte. Peut-être le secret de cette évolution cyclique des maladies se trouve-t-il dans le pouvoir supposé des bactéries de répandre dans le sang des composés qui exercent tout d'abord sur les cellules blanches une action chimiotaxique négative, à cause de leur concentration excessive à l'origine; puis, à mesure que ces composés se diluent, par leur dissémination dans l'organisme, ils rendent peu à peu les leucocytes plus irritables; ils finissent par les attirer vers les microbes. Négative au début, cette chimiotaxie devient positive à la fin, par une simple modification du degré de concentration des principes microbiens solubles.

Ces principes phagocytaires sont très répandus; on les a observés chez l'homme, le chien, le cheval, le chat, le lapin, le cobaye, la souris, la grenouille, la tortue, les oiseaux, d'après Danilewsky; on les a suivis et chez des sujets à sang chaud et chez des espèces à sang froid.

Quant aux qualités chimiotaxiques, elles sont soumises à variations; c'est ainsi que, d'après Trambusti, le bacille d'Éberth, qui parfois fabrique des toxines positives, passe pour en produire des négatives, si on le met en présence des germes de l'eau; ces germes, dans ce cas, paraissent doués d'une chimiotaxie positive.

Du reste, le surmenage, les changements dans l'acidité des plasmas, l'alimen-

<sup>(1)</sup> La lésion locale s'accompagne d'œdème; or, si l'état des vaisseaux, si l'état des nerfs, en particulier du grand sympathique, d'après Boddaert (*Acad. méd. Belg.*, 1892), importent, la nature des germes (microbes de l'œdème), à en croire Hamburger, Büttler, n'est pas indifférente.

tation, les intoxications, les maladies, l'infection, suivant Bastin, les réactions nerveuses, certains agents physiques, etc., la faim, la soif, l'hydrémie, l'inanition, les anesthésiques, l'opium, le chloroforme, etc., une foule de facteurs influencent cette chimiotaxie; l'ablation de la rate, la ligature de l'uretère, du cholédoque, les lésions du foie, des nerfs, des vaisseaux, etc., font également osciller ces attributs d'attraction ou de répulsion en agissant sur la composition du terrain, en modifiant l'activité des parasites; une culture chauffée repousse, tandis qu'auparavant elle attirait. C'est qu'il s'agit là de la vitalité des cellules, de l'acuité de leurs sensations de goût, d'odorat, de tact, de ces sensations qui font qu'elles se dirigent vers telle ou telle substance, qu'elles se moulent sur telle ou telle surface, qu'elles s'insinuent entre les épithéliums, qu'elles cheminent au travers de chemins détournés.

En revanche, les sels, le chlorure de sodium, les alcalins faibles, les aliments, les vaso-dilatateurs, telles impressions du névraxe, etc., favorisent l'action des phagocytes; ce processus phagocytaire a été constaté dans une foule d'affections. Il a pu être reconnu, au cours de l'infection charbonneuse, par Metchnikoff qui l'a observé chez les vaccinés, chez le rat blanc, par Fischer qui l'a suivi chez les grenouilles, par Wagner qui l'a enregistré chez les poules, par Werigo qui l'a décelé dans le foie, dans la rate, qui a précisé les parts respectives des macrophages et des microphages, puis par Malm, Sanarelli, Hueppe, etc.; Capparelli a assisté à la destruction des spores d'*Ustilago Carbo* par englobement cellulaire. Tchistovitch, Issaef, Biegansky, ont mis en évidence l'activité de ce processus au cours des inflammations des alvéoles pulmonaires; ce mécanisme protecteur est invoqué par Gabritchewsky, dans la diphtérie, par Bouchard, Charrin, dans la maladie pyocyanique, par Ruffer dans le charbon symptomatique, par Issaef dans la pneumonie, par Cantacuzène dans le choléra; les uns attribuent à ce processus un rôle secondaire, les autres une influence capitale. — Danilewsky a rencontré ce moyen de défense chez la tortue; Pawlowsky, Maksutoff ont noté son intervention dans les lésions de l'actinomycose; Ostrowsky, dans celles de l'oidium albicans, etc.

Différents auteurs, Czaplowski, Phisalix, Buchner, Pekelharing, Nestchajew, Kionka, Stern, récemment <sup>(1)</sup>, Metchnikoff lui-même, etc., ont vu les parasites se détruire en dehors des cellules; mais le fait est rare, s'observe presque uniquement dans le péritoine, avec des microbes faibles ou des cellules peu résistantes: c'est le phénomène de Pfeiffer. Chez les végétaux, Charrin a prouvé que cette destruction avait lieu de préférence grâce aux qualités des humeurs, attendu que la phagocytose n'existe pas en raison des enveloppes. Courmont, Nicolas auraient dissocié la leucocytose de la résistance aux virus.

Dès lors, on s'est mis à chercher des différences chimiques entre les tissus, les humeurs des sujets normaux, et les tissus, les humeurs des immunisés.

Presque tous les auteurs qui ont tenté de résoudre cette question ont d'abord répondu par la négative; ils s'appuyaient sur ce point, à savoir que les bactéries évoluent dans des bouillons fabriqués avec des tissus de réfractaires. Tandis que Schottelius a vu le bacille du rouget pousser difficilement au sein des cultures renfermant des muscles d'animaux ayant succombé à cette affection, Bitter, par contre, est opposé à cette conclusion. Mais, dans ces cas, on faisait

<sup>(1)</sup> *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1895.



subir aux tissus le chauffage; or, nous l'avons indiqué, ce chauffage annule les puissances parasitocides.

Afin de réaliser une expérience décisive, il était important d'étudier comparativement le développement des microbes et dans les humeurs des sujets sains et dans celles des vaccinés. C'est ce que fit Nissen, qui vit d'une façon très nette que le sang défibriné d'un mouton rendu résistant détruit plus de germes que celui d'un neuf; pourtant, il n'osa tirer aucune déduction: « Les résultats que j'ai rapportés, dit-il, peuvent être entachés d'erreur, parce que, dans d'autres recherches, le nombre des parasites disparus, dans divers échantillons, a présenté de grandes variations. » C'était aussi l'opinion de Nuttal. Ainsi les données apparaissaient incertaines, timides; devant ces constatations, il était intéressant de reprendre le problème, en opérant non plus à l'aide du liquide sanguin complet, mais à l'aide du sérum. Avec Roger, j'ai étudié parallèlement l'évolution du bacille du pus bleu tant dans ce sérum des lapins neufs que dans celui des vaccinés.

Au sein des humeurs de ces vaccinés, la végétation est quelquefois entravée; les microbes peuvent offrir des anomalies; leur fonction chromogène est diminuée; leurs formes, enfin, sont anormales; elles rappellent celles qu'on observe, lorsqu'on emploie des cultures contenant des substances antiseptiques<sup>(1)</sup>. Du reste, Gamaleïa, qui voit dans ce processus un acte d'élimination et Baumgarten un moyen de diffusion, avaient déjà noté des modifications morphologiques de la bactérie déposée dans l'humeur aqueuse de moutons résistants; Metchnikoff avait constaté ces faits dans le sang lui-même.

Ainsi, au moment où l'hésitation se produisait, au moment où Nissen ne savait plus dans quel sens conclure, nos expériences ont permis d'aller de l'avant; elles ont remplacé le doute par la certitude. La chose tient à ce que les composés nuisibles aux germes n'ont pas l'énergie des antiseptiques forts, du bichlorure de mercure, par exemple; nos cellules seraient les premières à en souffrir; ces composés ne possèdent pas toujours la qualité nécessaire pour influencer le nombre; parfois, ils se bornent à modifier des fonctions délicates, contingentes, comme le sont plusieurs de celles qui ont trait à la sécrétion des pigments; il existe des fonctions de luxe, accessoires. Aussi, pour mettre en évidence ces composés, convient-il de recourir à des bactéries spéciales, chromogènes, permettant de saisir les plus faibles nuances, n'exigeant pas que l'atténuation porte d'une façon appréciable sur la virulence même.

Du reste, ces bactéries chromogènes ont un autre avantage, c'est de faire apprécier les effets de ces matières nuisibles sans changer de milieu, attendu qu'il peut se produire tel affaiblissement d'un germe qui cessera de se manifester, si on place ce germe dans une humeur favorable, tel affaiblissement qui bien vite disparaîtra: c'est là ce qui a lieu bien souvent. — On fait agir un sérum de réfractaire sur un microbe, puis on inocule ce microbe; si ce microbe a été légèrement atténué, il pourra récupérer rapidement ce qu'il avait perdu; on conclura pourtant que ce sérum est sans action.

J'ai poursuivi, avec Roger, des recherches relatives au charbon symptomatique, désireux de voir ce qui se passe pour les virus anaérobies. — Les cobayes employés ont été vaccinés, soit au moyen du virus atténué, préparé selon la

<sup>(1)</sup> Acad. des sc., 4 nov. 1889. — Soc. de biol., 16 nov. 1889.

méthode d'Arloing, Cornevin et Thomas, soit par inoculation de liquide virulent, déposé sous la peau de l'intérieur du pavillon de l'oreille. — On s'est assuré de leur résistance en leur injectant, quatre à cinq jours après la dernière de ces vaccinations, quelques gouttes de sérosité charbonneuse mélangée à de l'acide lactique. — Les animaux qui ont survécu ont été saignés au bout d'un temps oscillant entre une et trois semaines, à partir de l'épreuve; leur sérum a été ensemencé comparativement avec celui de sujets neufs; les différences dans le développement se sont montrées d'autant plus sensibles que les quantités de ces semences ont été plus faibles. Ainsi, lorsqu'on introduit, dans 5 centimètres cubes, 0,08 à 0,1 de cette sérosité, on observe que, le lendemain, la végétation a commencé dans tous les tubes, mais d'une façon moins accentuée dans ceux des immunisés; le deuxième jour, les distinctions sont plus marquées; on reconnaît, au simple aspect macroscopique, que l'évolution est plus abondante dans le liquide des cochons d'Inde sains; ce liquide est devenu complètement opaque; le microscope montre qu'il contient des bacilles en nombre supérieur; la proportion ne peut être ici appréciée par le procédé des plaques; d'ailleurs, cette méthode est inutile, tant le résultat a de netteté.

La pullulation n'est pas seule entravée; la morphologie se modifie également. — Dans l'humeur normale, on voit des micro-organismes, la plupart sporulés, le plus souvent isolés, quelquefois réunis deux par deux, offrant en un mot les images qui se présentent dans l'exsudation recueillie sur l'animal. On trouve des formes semblables dans les tubes des réfractaires; mais, à côté d'elles, il en est de profondément altérées; ce sont des chaînettes composées d'articles grêles, des petits bâtonnets mal colorés, ayant tendance à se grouper en amas, en îlots, à se rapprocher; ces microbes peuvent parfois revêtir une figure encore plus bizarre; ils diminuent de longueur à tel degré qu'on pourrait croire, à première vue, que l'on a devant soi une contamination accidentelle par des microcoques, des streptocoques; il suffit de déposer une goutte sur des milieux habituels pour constater qu'il ne s'est pas glissé d'impuretés. — Dans ces constatations se trouvent les premières données relatives à l'état d'agglutination du sérum, à la réaction agglutinante; mais il s'agit uniquement des sujets vaccinés sans aucune idée d'application au diagnostic, application faite par Widal, qui a vu cette réaction chez les infectés. — Pfeifer est un des auteurs qui ont étudié cette question avec le plus de soin; il convient aussi, à cet égard, de citer le nom de Gruber.

Les différences sont infiniment plus saisissantes, si on sème de plus faibles doses, si on maintient les cultures dans une étuve à température plus basse, à 25 degrés, par exemple. Fréquemment alors, après vingt-quatre, quarante-huit heures, on note un riche développement de parasites dans le liquide des cobayes normaux, tandis que celui des vaccinés est demeuré stérile. Pourtant, l'évolution finit par se réaliser; les dissemblances, entre les deux échantillons, s'effacent à mesure qu'on s'éloigne du moment où a été pratiqué l'ensemencement.

De ces recherches nous pouvons conclure que, sous l'influence de la vaccination, ce sérum du cobaye se modifie; ses propriétés germicides, à l'endroit du microbe du charbon symptomatique, augmentent notablement. — Que se passe-t-il du côté des éléments solides? Voswinkel a vu persister l'état bactéricide dans la grenouille lavée à l'eau salée. Néanmoins, on a admis longtemps que les micro-organismes évoluent dans les tissus privés de vie, qu'ils provien-