

d'entrée du virus. Ce caractère peut servir à retrouver la région où l'infection s'est produite.

Outre les lésions cellulaires que le microscope révèle, il se produit dans l'infection charbonneuse divers troubles qu'on peut mettre en évidence par l'analyse chimique.

Nous avons étudié, à ce point de vue, les hydrates de carbone. Pendant la période fébrile de la maladie charbonneuse, le glycogène hépatique oscille dans des limites normales; le sang renferme un peu moins de sucre que chez les animaux sains, mais les différences sont légères; on trouve 0,7 à 1 gramme, au lieu de 1,25 à 1,40 pour 1000. A la deuxième période, quand apparaissent les symptômes graves et surtout quand l'hypothermie vient remplacer l'hyperthermie, on voit le glycogène hépatique diminuer et disparaître; au contraire, le sucre augmente dans le sang et atteint 2,2 à 5 grammes pour 1000.

Ces résultats peuvent avoir un certain intérêt; car, l'action du foie sur les poisons variant parallèlement à sa richesse en glycogène, on voit que le rôle antitoxique dévolu à cet organe persiste jusqu'à une période avancée de l'infection charbonneuse.

Physiologie pathologique. — Nous serons bref sur la physiologie pathologique du charbon, la plupart des faits qui s'y rapportent ayant déjà été exposés dans l'histoire générale de l'infection.

On sait, par exemple, que c'est l'étude de la bactérie charbonneuse qui a permis d'établir la variabilité des virus, et qui a fait reconnaître qu'on peut, par différents procédés, exalter ou diminuer la virulence des microbes.

Nous reviendrons, à propos des vaccinations, sur les moyens qu'on met en œuvre pour atténuer le charbon. Quand on veut l'exalter, on a recours à des inoculations en série sur des animaux sensibles ou même sur des animaux doués d'une certaine résistance (Malm).

D'une façon générale la virulence diminue dans les cultures artificielles; elle augmente, d'après Chauveau, dans les bouillons additionnés de sang frais.

Suivant la virulence de la culture et suivant la résistance de l'animal, on voit l'inoculation charbonneuse produire des effets différents, c'est-à-dire donner lieu à une lésion locale ou tendre à se généraliser.

Dans certains cas, le microbe envahit l'organisme avec une rapidité très grande. Colin, Rodet inoculent le charbon sous la peau de l'oreille, puis ils amputent le pavillon. Souvent, au bout de 5 minutes, l'envahissement est déjà produit et l'animal succombe au charbon. Ailleurs, l'amputation pratiquée au bout de 5/4 d'heure réussit à sauver l'animal (Nissen).

La variabilité des résultats tient, pour une part, au mode de pénétration du virus. Il ressort en effet des recherches de Wyssokowitsch que les bactéries n'entrent pas directement dans les vaisseaux sanguins; elles cheminent par les voies lymphatiques, atteignent les ganglions qui peuvent les arrêter; après les avoir franchis, elles suivent les vaisseaux lymphatiques efférents et envahissent le sang.

Les ganglions lymphatiques constituent donc une barrière de second plan: ils s'opposent au cheminement des bactéries qui ont franchi l'obstacle formé par la lésion locale.

Étudions par quel procédé cette lésion locale peut entraver l'infection.

L'homme représente, à ce point de vue, un bon sujet d'étude, puisque la pustule maligne n'est souvent suivie d'aucune généralisation. Pour expliquer ce fait, Metchnikoff invoque la *phagocytose*, mais ce processus n'est pas net au niveau de la pustule maligne; Ziegler n'a jamais constaté de bactéries dans les cellules et Koch fait remarquer que les bactéries mortes se trouvent dans la partie centrale, où les leucocytes sont rares, tandis que les parasites sont vivants à la périphérie où s'accumulent les cellules rondes. Enfin Karg⁽¹⁾ rapporte une observation où il a trouvé d'abondants phagocytes, ce qui n'empêcha pas le malade de succomber; il est vrai que la mort était peut-être due à une infection surajoutée par le streptocoque. D'un autre côté, Palm⁽²⁾ ne vit pas de phagocytose en étudiant un cas terminé par la guérison.

Devant ces faits, Baumgarten conclut que l'histoire de la pustule maligne est le meilleur exemple à citer contre la doctrine phagocytaire.

Par contre, la phagocytose s'observe très nettement quand on étudie le charbon des animaux. C'est ainsi qu'au niveau du poumon, Hildebrandt⁽³⁾ a vu les bactéries traverser l'épithélium des alvéoles et être absorbées par les cellules pigmentaires. Tchistovitch⁽⁴⁾ a constaté également dans cet organe une phagocytose énergique.

D'après Werigo⁽⁵⁾, les bactéries, injectées dans les veines, sont entraînées par les leucocytes qui les amènent dans les organes, où elles sont détruites au moins en partie: c'est le foie qui joue le principal rôle; en seconde ligne se place la rate. Voilà un résultat, basé sur de minutieuses recherches histologiques, qui cadre assez bien avec les expériences de Bardach⁽⁶⁾. D'après cet auteur, l'ablation de la rate diminue la résistance naturelle du chien et rend le lapin incapable de résister à un virus atténué, comme le premier vaccin. Mais ces faits n'ont pas été absolument confirmés et le rôle protecteur de la rate ne semble pas établi d'une façon définitive; il est, en tout cas, bien moins important que le rôle du foie.

Pour mettre en évidence l'action du foie sur la bactérie charbonneuse, nous avons injecté des dilutions de cultures très virulentes, comparativement par les veines périphériques et par la veine porte⁽⁷⁾. Nous avons trouvé que 0^{cc},25 d'une culture diluée à 1 pour 2000, c'est-à-dire 1/8 de millimètre cube de la culture primitive est une dose sûrement mortelle quand on l'introduit dans une veine. D'un autre côté on peut, sans tuer l'animal, injecter par la veine porte jusqu'à 4 centimètres cubes d'une dilution à 1 pour 500, c'est-à-dire 8 millimètres cubes de culture. Le foie est donc capable d'arrêter et de neutraliser 64 doses mortelles. Il y a là une action protectrice d'une puissance tout à fait extraordinaire.

Quelques auteurs ont prétendu que chez les animaux placés dans de mau-

(1) KARG, Das Verhalten der Milzbrandbacillen in der pustula maligna. *Fortschritte der Medicin*, 1888.

(2) PALM, Zur Histologie der äusseren Milzbrandkarbunkels. *Inaug. dissert.*, Tübingen, 1887.

(3) HILDEBRANDT, Exp. Untersuchungen über das Eindringen pathogener Mikroorganismen von den Luftwegen und der Lunge aus. *Ziegler's und Nauwerck's Beiträge zur patholog. Anat. und Physiol.*, Bd II, 1888.

(4) TCHISTOVITCH, Des phénomènes de phagocytose dans les poumons. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889.

(5) WERIGO, Développement du charbon chez le lapin. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.

(6) BARDACH, Rôle de la rate dans les maladies infectieuses. *Ibid.*, 1889 et 1891.

(7) ROGER, Sur le rôle protecteur du foie contre l'infection charbonneuse. *Soc. de biologie*, 1897. — Les organes protecteurs contre les infections. *La Presse médicale*, 1898.

vaises conditions, la phagocytose ne peut s'exercer; elle est arrêtée, dit-on, chez la poule qu'on refroidit, chez la grenouille qu'on réchauffe; elle est suspendue par le chloral, l'antipyrine; dans tous ces cas, la résistance est diminuée.

La conception phagocytaire, qui contient incontestablement une grande part de vérité, se trouve parfois en défaut. Czaplenski chez le pigeon, Holmfeld et Lewin chez le rat et le cobaye, Fischel chez la grenouille et le crapaud, Netscheweff chez le chien, ont observé la dégénérescence et la mort des bactériidies en dehors des éléments cellulaires. On est conduit dès lors à chercher si l'immunité ne dépend pas, pour une part, des propriétés bactéricides du sérum. Celles-ci sont assez marquées chez le lapin et expliquent comment Pekkelharing a pu voir s'atténuer et périr des bactériidies qu'il avait introduites dans le tissu cellulaire de cet animal, après les avoir enfermées dans de petits sacs de parchemin.

Behring a démontré que l'immunité des rats blancs tient à l'alcalinité de leur sang; les recherches de Hankin ont confirmé ce fait et ont établi que cette alcalinité est due à la présence d'une globuline. En injectant sous la peau des solutions acides, on permet à la bactériidie de se développer et l'on voit succomber les rats ainsi traités; il est possible aussi que le surmenage, qui diminue la résistance de ces animaux à l'infection charbonneuse, agisse en modifiant la réaction de leurs humeurs⁽¹⁾. Réciproquement, Fodor avait soutenu qu'en augmentant l'alcalinité du sang, chez des lapins, au moyen du bicarbonate de soude, on rendait ces animaux réfractaires au charbon; les expériences ultérieures de Behring et de Chor n'ont pas confirmé ce résultat.

Mêmes contradictions au sujet d'un fait découvert par Ogata et Jasuhara⁽²⁾ qui, s'il se fût confirmé, aurait eu une importance capitale. Ces expérimentateurs ont prétendu que le charbon perd sa virulence dans le sang de la grenouille, du chien et du rat blanc, et devient incapable de tuer la souris. Ils ont soutenu aussi qu'on peut empêcher le développement du charbon en injectant à une souris une goutte de sang de grenouille; le sang du chien et du rat blanc agit de même, à la condition d'être employé à dose plus élevée; le sang du veau reste sans action. Enfin par un chauffage à 45 degrés, prolongé pendant une heure, le sang perd ses propriétés thérapeutiques. Ogata a pu isoler dans le sang du chien la substance protectrice: c'est une matière soluble dans la glycérine et précipitable par l'alcool. Vers la même époque, Sanarelli arrivait à des résultats semblables en étudiant la lymphe de la grenouille.

Voici maintenant une série de faits contradictoires: Serafini et Erriquez n'ont pu sauver des animaux inoculés, ni prolonger leur existence en leur injectant du sérum d'animaux naturellement réfractaires; même insuccès dans les expériences de Enderlen, dans celles de Bergonzine qui se servait du sérum de chiens dont l'immunité avait été augmentée par des inoculations préventives, dans celles de Petermann, qui employa des extraits glycerinés du sérum de chien. Rudenko, opérant avec du sang et du sérum de grenouille, ne réussit pas davantage.

⁽¹⁾ Les expériences de M. Drouin (Thèse de Paris, 1892, p. 95 et 147) démontrent, en effet, que le surmenage diminue, chez les rats, la réaction alcaline du sang total et du sérum et augmente l'acidité réelle de ce dernier.

⁽²⁾ Les recherches de Ogata et Jasuhara se trouvent exposées dans un article de LOEFFLER: Neuere Arbeiten über Immunisirungs bzw. Heilungsversuche bei Thieren gegenüber der Infection mit Milzbrand, Tetanus, und Diphtherie Bacillen. *Centralb. f. Bakt.*, 1891.

Devant des résultats négatifs aussi nombreux, nous sommes bien forcés d'admettre que, sauf pour le sérum du rat blanc dont l'action thérapeutique est indéniable⁽¹⁾, il a dû se glisser une cause d'erreur dans les expériences de Ogata et Jasuhara. Nous ne nous croyons pas autorisés, pour cela, à dénier toute importance aux propriétés bactéricides des humeurs; leur rôle ressort en effet d'un grand nombre d'expériences et particulièrement de celles qu'a publiées M. Phisalix⁽²⁾. Cet auteur a reconnu tout d'abord qu'à la suite de l'inoculation sous-cutanée de charbon très atténué, les bactériidies persistent longtemps dans l'organisme; il les retrouve encore au bout de 72 jours dans les ganglions lymphatiques voisins du point inoculé, tandis que les cultures du sang et des organes restent stériles. L'auteur en conclut que les cellules ne sont pas capables de détruire les microbes, et que la protection de l'organisme résulte des influences nocives exercées par le sang ou les produits d'exsudation sur la vitalité du bacille. Réciproquement, en inoculant du charbon virulent à un animal peu sensible, comme le rat, M. Ménétrier a vu les spores charbonneuses persister dans l'organisme pendant deux mois.

L'inoculation des virus atténués a permis à M. Phisalix de créer un véritable *charbon chronique*. Parmi les faits intéressants que l'étude de cette forme nouvelle lui a révélés, nous signalerons le suivant: si on laisse jeûner pendant un jour les animaux qui ont reçu les virus affaiblis et qui paraissent bien portants, ou si on les soumet à l'influence du froid, leur résistance se trouve diminuée et ils succombent en 24 heures, soit à une infection du sang, soit, ce qui est plus rare, à une broncho-pneumonie charbonneuse. M. Phisalix a constaté encore que, par son séjour dans les ganglions lymphatiques, la bactériidie charbonneuse se modifie profondément; elle se fragmente et se présente sous l'aspect de microcoques; en même temps sa virulence diminue dans des proportions considérables. Il y a là un procédé très curieux pour obtenir des agents dont l'inoculation détermine un charbon chronique. Un virus atténué qui fait encore périr le cobaye en 48 heures ne tuera plus les animaux de cette espèce qu'au bout d'un temps fort long, quand il aura séjourné de 20 à 50 jours dans les ganglions lymphatiques d'un lapin vivant.

De nombreuses recherches, poursuivies sur la grenouille, démontrent encore l'influence de l'état chimique de l'organisme dans le mécanisme de l'immunité. Lubarsch a fait voir que la bactériidie virulente s'atténue quand on l'inocule sous la peau de la grenouille; le même résultat s'observe, d'après Petruschky⁽³⁾ quand les microbes ont été placés dans de petits sacs qui permettent la diffusion des liquides interstitiels, mais empêchent l'arrivée des leucocytes. Enfin Voswinkel⁽⁴⁾ a réalisé une expérience fort ingénieuse qui établit nettement l'action bactéricide des tissus ou des liquides interstitiels; il inocule le charbon à des grenouilles dont le sang a été remplacé par de l'eau salée; les microbes s'atténuent et périssent, comme chez les grenouilles normales.

⁽¹⁾ METCHNIKOFF et ROUX, Sur les propriétés bactéricides du sang du rat. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.

⁽²⁾ PHISALIX, Étude expér. du rôle attribué aux cellules lymphatiques dans la protection de l'organisme contre l'invasion du bacillus anthracis. *Comptes rendus*, 1890. — Nouvelles recherches sur la maladie charbonneuse. Production exp. d'un charbon chronique. *Arch. de médecine exp.*, 1891.

⁽³⁾ PETRUSCHKY, Untersuchungen über die Immunität des Frosches gegen Milzbrand. *Ziegler und Nawwerck's Beiträge z. path. Anat.*, Bd III, 1888.

⁽⁴⁾ VOSWINKEL, Ueber Bacterienvernichtung in Froschkörper. *Fortschr. d. Medicin.*, 1890.

Les expériences de Bakunin et Boccardi⁽¹⁾ mettent bien en évidence l'action protectrice du sérum. D'après ces auteurs le sérum du pigeon possède un pouvoir bactéricide très marqué vis-à-vis de la bactérie charbonneuse; si on soumet ces animaux à des saignées multiples, on ne diminue pas leur résistance à l'infection: c'est que le sang reste encore capable de détruire les bacilles. Si l'on fait jeûner des pigeons, leur sérum devient un bon milieu de culture pour la bactérie charbonneuse et on constate en même temps que leur immunité est abolie. Chez un seul pigeon, le jeûne ne modifia pas l'action bactéricide du sang et cet animal, inoculé avec du virus charbonneux, ne contracta pas la maladie.

L'étude des modifications que la vaccination détermine dans le sérum n'a donné lieu qu'à un petit nombre de travaux. En 1887, M. Metchnikoff annonça que la bactérie s'atténue dans le sang des moutons rendus artificiellement réfractaires; l'année suivante, M. Gamelleia constata que pendant la fièvre vaccinale et dans les 14 jours qui lui font suite, l'humeur aqueuse est devenue bactéricide; enfin, Nuttal reconnut que le sang défibriné d'un mouton vacciné détruit plus de microbes que le sang d'un mouton neuf. Il ressort des recherches de M. de Christmas⁽²⁾ que, dans les organes des lapins rendus réfractaires, on trouve des substances antiseptiques, solubles dans la glycérine et précipitables par l'alcool; ces substances mélangées à du bouillon empêchent le développement de la bactérie charbonneuse.

Action des produits solubles. — Dans les cas où l'infection charbonneuse fait périr l'individu atteint, on ne trouve pas dans les viscères d'altérations capables d'expliquer la terminaison funeste; on constate seulement l'envahissement du système circulatoire par les bactéries. Comment celles-ci amènent-elles la mort? On ne peut plus invoquer, avec Toussaint, une obstruction mécanique des capillaires. Faut-il incriminer la soustraction de l'oxygène ou, comme l'avait pensé Bollinger, l'excès d'acide carbonique? Les expériences de Nencki ont démontré que, chez l'animal charbonneux, la puissance respiratoire du sang est normale. Reste la théorie de l'intoxication: M. Chauveau a donné à cette idée un appui expérimental, en montrant que l'injection de 100 grammes de sang provenant d'un mouton charbonneux, détermine chez un mouton algérien vacciné la mort rapide avec diarrhée.

Puis on a cherché à préciser les caractères de la toxine et, comme toujours, on a commencé par chercher des alcaloïdes, plus tard des albuminoïdes. Hoffa⁽³⁾ obtint une ptomaïne, d'ailleurs peu toxique, qui a été retrouvée par Sidney Martin et par Lando Landi. A la suite des travaux de Brieger et Fränkel, les recherches furent orientées dans une autre voie. S. Martin prépara une proto- et une deutéro-albumose, dont 0^{sr},3 tuaient une souris de 22 grammes. Mais Petermann déclare que l'anthrax-albumose n'est pas toxique et, d'un autre côté, Hankin et Werbrook soutiennent que, contrairement aux autres poisons microbiens, elle n'agit que sur les animaux réfractaires à l'infection.

Les importants travaux de Marmier conduisent à des résultats fort précis. Le

(1) BAKUNIN e BOCCARDI, Ricerche sul la proprietà battericida del sangue in diversi stati dell' organismo. *La Riforma medica*, 1891.

(2) DE CHRISTMAS, Études sur les substances microbicides du sérum et des organes d'animaux à sang chaud. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.

(3) HOFFA, Ueber die Natur des Milzbrandgiftes. Wiesbaden, 1886.

poison est contenu dans le protoplasma bactérien et y reste inclus si la culture est faite dans des conditions eugénésiques; il diffuse dans le milieu, si le microbe est placé dans des conditions défavorables. Injecté aux animaux, le poison provoque de la fièvre, puis de la diarrhée, de l'hypothermie et entraîne la mort dans le collapsus. Le cobaye est beaucoup plus résistant que le lapin, résultat fort intéressant qui explique pourquoi le lapin est si sensible au charbon, malgré le haut pouvoir bactéricide de son sang.

Outre le poison que nous venons d'indiquer, le protoplasma de la bactérie renferme une matière pyogène (Buchner) et contient également des substances vaccinantes, ainsi que nous l'avons établi dans des recherches déjà anciennes⁽¹⁾. Si MM. Roux et Chamberland⁽²⁾ ont réussi à vacciner les moutons avec du sang stérilisé par la chaleur, ils ont échoué en filtrant le sang sur de la porcelaine. C'est peut-être parce que, dans le premier cas, le liquide contenait encore les bactéries mortes. Il est probable, cependant, que dans certaines conditions la matière vaccinante quitte le protoplasma microbien et se répand dans le milieu ambiant. On conçoit ainsi que Petermann ait pu conférer aux animaux une immunité passagère en leur injectant des cultures faites dans le sérum de bœuf, et débarrassées de microbes par le filtre de porcelaine.

D'après Hankin la bactérie sécrète une albumose qui, à petite dose, confère l'immunité aux lapins et aux souris, et, à haute dose, augmente la réceptivité de ces animaux.

Enfin nous rappellerons que plusieurs expérimentateurs ont pu combattre l'infection charbonneuse en injectant simultanément un autre microbe (exp. de Emmerich, Pawlowski, Bouchard). Aussi Baumgarten suppose-t-il, non sans raison, que l'évolution favorable de la pustule maligne tient en partie à la présence de microbes pyogènes qui entravent la végétation de la bactérie; on comprend ainsi pourquoi l'œdème malin est toujours plus grave. Cette conception trouve un appui dans les expériences de Bergonzini⁽³⁾ qui, en opérant sur des lapins, a reconnu que les lésions produites par des inoculations sous-cutanées de staphylocoques entravent la pénétration de la bactérie dans le sang et empêchent la généralisation de l'infection. Il faut remarquer cependant que dans certains cas l'association microbienne est défavorable. Parfois, en inoculant la bactérie en même temps qu'un autre microbe, on obtient des résultats qui diffèrent suivant l'espèce animale; c'est ainsi que les cultures stérilisées du *B. prodigiosus* entravent et empêchent le développement du charbon chez le lapin et le favorisent chez le cobaye⁽⁴⁾.

On a pu aussi conférer l'immunité contre le charbon ou guérir la maladie, soit en inoculant au préalable un microbe vivant, comme le streptocoque de l'érysipèle (Emmerich), soit en se servant de matières solubles et particulièrement des cultures stérilisées du bacille de Friedländer (Buchner) ou des toxiques de la putréfaction (Kostjurin et Krainsky). Il est intéressant de rapprocher

(1) Exp. rapportées dans le livre de M. BOUCHARD, Thérapeutique des maladies infectieuses. Paris, 1889, p. 151.

(2) ROUX et CHAMBERLAND, Sur l'immunité contre le charbon conférée par des substances chimiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

(3) BERGONZINI, Contributo sperimentale allo studio dei mezzi che l'organismo oppone all' infezione. *La Rassegna di Sc. med.*, 1890.

(4) ROGER, Influence des produits solubles de *B. prodigiosus* sur l'infection charbonneuse. *Soc. de biol.*, 18 mai 1895.