

RELATIONS ENTRE LA VARIABILITÉ DU COLIBACILLE ET L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DU PRINCIPE LYTIQUE CORRESPONDANT,

par ANDRÉ GRATIA.

J'ai émis jadis l'hypothèse (1*) que l'apparition de microbes résistants dans les cultures lysées n'était pas due à une adaptation du *coli* au principe lytique, mais bien plutôt à une sélection, par le principe, de quelques individus préexistants tels quels dans la culture normale. L'étude des principes à grandes et à petites taches apporte une démonstration évidente de cette conception. L'on a vu, dans la note précédente, que ces deux principes, en agissant sur une même souche de *coli* sensible, y font apparaître des résistants nettement distincts. Or, ainsi qu'on va voir, on peut retrouver les deux types de résistants dans la culture normale avant toute intervention du Bactériophage.

Arkwright (2*) a, en effet, signalé dans un remarquable mémoire, qu'une culture normale quelconque du groupe *coli*-typhique-dysentérique, peut être dissociée en deux variétés, l'une qui s'agglutine en bouillon et forme sur gélose des colonies plates et rugueuses, et l'autre dont la culture en bouillon est diffuse, et les colonies sur gélose convexes et lisses. Or, Bordet et Ciurca (3*) ont observé que les microbes du type agglutiné isolés dans la culture normale étaient nettement plus résistants que les autres à leur principe faible. J'ai pu confirmer ce fait et isoler, dans la culture normale, un *coli* agglutiné qui non seulement a tous les caractères extérieurs des résistants laissés par le principe à grandes taches, mais encore est, tout comme lui, réfractaire à ce principe et sensible, au contraire, au principe à petites taches. D'autre part, j'ai pareillement isolé, dans la culture normale, un *coli* diffus qui, à l'inverse du type agglutiné, est très sensible au principe à grandes taches et réfractaire, au contraire, au principe à petites taches. La préexistence des deux types de résistants dans la culture normale ne fait donc aucun doute.

A côté de ces individus résistants soit à l'un, soit à l'autre des principes, il y en a qui sont également sensibles aux deux Bactériophages, c'est le cas, notamment, d'un grand nombre de microbes diffus. Il en résulte que, seuls, ces derniers microbes sont aptes à régénérer le principe mixte dans son intégrité, tandis qu'un *coli* agglutiné résistant au principe à grandes taches ne

(1*) C. R. de la Soc. de biol., 26 mars 1921, t. LXXXIV, p. 750.

(2*) Journ. of Pathol. and Bact., 1921, t. XXIV, p. 36.

(3*) C. R. de la Soc. de biol., 24 juin 1922, t. LXXXVII, p. 366.

pourra régénérer que le principe à petites taches. Il suffit, en effet, pour obtenir un principe à petites taches pur, de régénérer le principe initial aux dépens d'une culture de *coli* agglutiné à condition toutefois que celui-ci soit fraîchement isolé. Le *coli* agglutiné a, en effet, comme le *coli* diffus du reste, une tendance à reconstituer plus ou moins vite la variété dont on l'a amputé. Il arrive donc, qu'après un certain temps, la souche agglutinée contienne de nouveau des individus du type diffus, en trop petites quantités encore pour que le principe à grandes taches y marque ses effets, mais en quantités suffisantes pourtant pour qu'il puisse s'y régénérer à leurs dépens. On a ainsi une souche qui, bien qu'apparemment normale, peut véhiculer et entretenir le principe à grandes taches; elle peut être lysogène sans qu'on s'en doute.

Ces faits nous apprennent également que la notion de principe faible ou fort est relative et dépend de la souche microbienne que l'on emploie. C'est ainsi, par exemple, qu'un principe à grandes taches paraîtra, ou tout à fait inactif, ou faible, ou fort, selon que la souche qu'on lui soumet est entièrement constituée de microbes agglutinés résistants, ou n'en contiendra qu'une certaine proportion ou pas du tout. Cela n'implique pas, nécessairement, qu'un principe, aujourd'hui faible pour une variété et forte pour une autre, ne puisse, éventuellement, se transformer dans certaines conditions, quant à son comportement respectif à l'égard de ces souches.

Il résulte de ces recherches que les deux types différents de Bactériophage correspondent, en somme, chacun à l'une des deux variétés de *coli*, diffuse et agglutinée, décrite par Arkwright. Or, on sait que le *coli* est susceptible de bien d'autres variations encore. Il est donc possible qu'il existe pareillement d'autres variations du principe lytique et qu'il importe de rechercher. Si cette présomption se vérifie, à la véritable mosaïque que représente une culture de Colibacille, correspondrait donc une mosaïque négative de Bactériophage et, d'une façon générale, à toute espèce microbienne hétérogène correspondrait un Bactériophage hétérogène.

Conformément à l'opinion de Bruynoghe (4*), le principe lytique du Colibacille est de constitution complexe; mais, il reste à savoir si cette hétérogénéité résulte du mélange purement fortuit de Bactériophages d'origine différente et immuables, ou bien si elle est déterminée par la variabilité du *coli* lui-même. Dans ce dernier cas, le principe lytique primitivement unique et homogène serait amené à se différencier dans la suite, soit que pa-

(4*) Acad. roy. de méd. de Belgique, juin 1923.

rasite, selon la théorie de d'Herelle, il ait à s'adapter aux diverses variations du *coli*, soit que, produit des microbes eux-mêmes, selon la théorie de Bordet et Ciuca, il soit différent selon la variété microbienne qui le régénère.

(Institut Pasteur de Bruxelles.)

PHAGOCYTOSE ET IMMUNITÉ LOCALE,

PAR ANDRÉ GRATIA.

Je dois à l'obligeance de M. A. Besredka la souche de Staphylocoque très virulente pour les animaux de laboratoire qu'il a employée dans ses recherches sur l'immunité locale de la peau (1). Cette souche se laissant très facilement lyser par un des Bactériophages que je possède et se dissolvant également très bien par la méthode des tubes scellés décrite par Jaumain (2), est très favorable à l'étude des effets thérapeutiques du Bactériophage dans l'infection staphylococcique des animaux. A cette fin, l'on infiltre la peau du ventre d'un Cobaye à l'aide d'injections intradermiques de Bactériophage, c'est-à-dire de cultures staphylococciques lysées et filtrées. Celles-ci contenant, outre le Bactériophage, des produits microbiens et du bouillon, l'on prépare semblablement un second Cobaye avec un filtrat de cultures dissoutes en tube scellé sans Bactériophage, et un troisième Cobaye avec du bouillon ordinaire. 36 à 48 heures plus tard, on injecte sous la peau de la région ainsi préparée, 1 c.c. de culture en bouillon de Staphylocoque virulent. On inocule semblablement un Cobaye neuf comme témoin. Seul, ce dernier offre les lésions caractéristiques que produit le microbe, à savoir une vaste ulcération ragique qui se nécrose ensuite en laissant une large ulcération. Quant aux 3 Cobayes préparés, que ce soit par le bouillon ordinaire ou par les filtrats de cultures dissoutes avec ou sans Bactériophage, ils ne présentent rien de semblable si ce n'est parfois un petit abcès froid évoluant spontanément vers la guérison, ainsi que Besredka l'a observé dans ses propres expériences. A la suite des injections intradermiques de bouillon ou de cultures filtrées, la peau est épaissie et indurée, et cet état, ainsi que la protection qui en résulte, persistent pendant au moins une semaine. On peut déduire de cette expérience qui a été répétée plusieurs fois avec le même succès, que la protection de la peau observée dans ces conditions, n'est due ni au Bactériophage, ni

(1) C. R. de la Soc. de biol., 19 mai 1923, t. LXXXVIII, p. 1273.

(2) C. R. de la Soc. de biol., 29 juillet 1922, t. LXXXVII, p. 790.

à une immunité locale spécifique déterminée par l'injection préalable de produits staphylococciques, puisqu'elle s'obtient également bien avec une substance aussi banale que le bouillon ordinaire.

On ne peut s'empêcher de faire un rapprochement avec les expériences classiques de Issaeff et de Bordet sur la protection du péritoine contre les infections cholérique et streptococcique par l'injection préalable de bouillon dans la cavité péritonéale. Dans ces expériences récemment encore vérifiées par F. Arloing et L. Langeron (3) pour le pyocyanique, l'injection de bouillon provoque la formation d'un exsudat riche en leucocytes qui, exerçant une phagocytose intense sur les microbes ultérieurement introduits dans la cavité péritonéale, mettent l'animal préparé à l'abri de l'infection généralisée. Comme le péritoine, la peau pourrait être protégée par une mobilisation préalable des facteurs de la phagocytose.

J'ai d'ailleurs obtenu des résultats semblables, quoique moins parfaits, en provoquant un appel leucocytaire dans la peau par d'autres procédés, tels que l'application de vésicatoires, par exemple.

Ces observations peuvent être répétées avec plus de netteté encore pour l'infection charbonneuse. On prépare un lot de Cobayes à l'aide d'injections intradermiques de bouillon dans la peau du ventre. 36 heures plus tard, on injecte sous la peau de la région préparée, des doses croissantes d'une culture charbonneuse, en bouillon, âgée de 12 heures. On inocule pareillement un lot de Cobayes témoins non préparés. Tous ceux-ci présentent de l'œdème et succombent en des temps variant selon la dose injectée : en 36 à 48 heures pour une dose de $1/1.000^{\circ}$ de c.c. de culture, en 3-4 jours pour une dose de $1/10.000^{\circ}$ de c.c., en 4-5 jours pour une dose de $1/100.000^{\circ}$ de c.c. Quant aux Cobayes préparés, seuls ceux inoculés avec une dose de $1/1.000^{\circ}$ de c.c. meurent, et, encore, dans un délai nettement retardé par rapport aux Cobayes témoins correspondants. Tous ceux qui ont reçu $1/10.000^{\circ}$ et $1/100.000^{\circ}$ survivent sans même avoir manifesté d'œdème. Ces Cobayes survivants sont soumis un mois plus tard à une nouvelle préparation suivie d'inoculation; ils résistent tandis que les témoins succombent. Ils peuvent, dans la suite, subir plusieurs fois encore la même expérience, impunément, à condition que l'on n'inocule pas une dose supérieure à $1/10.000^{\circ}$ de c.c.

Pourraient-ils, si le même traitement leur était appliqué à plusieurs reprises encore, acquérir progressivement une immunité

(3) Bull. Acad. de méd., 24 avril 1923, t. LXXXIX, p. 453.