

L'INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE SUR LA PHAGOCYTOSE.

I.

PAR

TH. MADSEN ET OVE WULFF.

(TRAVAIL DE L'INSTITUT SÉROTHÉRAPIQUE DE L'ÉTAT DANOIS.)

Des recherches précédentes faites sur ce sujet (par LEDINGHAM, MILHIT, SULIMA, WULFF etc.) ont démontré que la phagocytose augmente par la température en dedans de certaines limites, mais une étude exacte ayant l'objet de déterminer l'optimum phagocytaire n'a pas encore été entreprise.

Pour tenter de résoudre ce problème nous avons préféré travailler sur le pouvoir phagocytaire des globules blancs eux-mêmes, sans addition de sérum, excluant ainsi toute action des opsonines. Par ce procédé nous avons espéré obtenir les conditions d'expérience les plus simples.

Nous avons employé la technique suivante: Le sang humain est recueilli dans une solution de citrate de sodium de 0.25 % et ensuite lavé par centrifugations répétées avec l'eau physiologique. Les microbes sont obtenus par l'émulsion d'une culture en gélose d'environ 24 heures en l'eau physiologique.

Dans une pipette Pasteur on aspire les émulsions du sang et des microbes en quantités égales, séparées par une bulle d'air. La pipette fermée par fusion est placée pendant un temps défini à la température de l'expérience. Ensuite on casse la pointe de la pipette et fait vivement se mélanger les deux émulsions; la pipette est de nouveau refermée, puis exposée à la température de l'expérience. Après 15 minutes la réaction est interrompue et on détermine le degré de la phagocytose de la manière usuelle.

Généralement les expériences sont exécutées en double avec des coli-bacilles et des staphylococces. Dans les tableaux ci-dessous on a, par l'index phagocytaire, indiqué le nombre moyen des microbes par phagocyte.

Tabl. 1.
Index phagocytaire.

Temp.	Colibac.		Staphyloc.	
	obs.	calc.	obs.	calc.
0°	0.50	0.64	0.52	0.53
5°	0.86	0.81	0.88	0.77
10°	1.04	1.00	1.10	1.09
15°	1.24	1.24	1.58	1.54
20°	1.44	1.53	2.46	2.15
25°	1.80	1.85	2.86	2.96
30°	2.24	2.24	3.78	4.05
35°	3.92	2.69	5.46	5.46
40°	2.48		4.22	
45°	1.32		2.14	
	$\mu = 6870$		$\mu = 11230$	

Tabl. 2.
Index phagocytaire.

Temp.	Colibac.		Staphyloc.
	obs.	calc.	obs.
33°		2.14	1.90
35°		2.82	3.00
37°		3.74	3.46
39°		3.06	2.26
41°		2.00	1.66
45°		1.26	
50°		0.54	0.60

Tabl. 3.
Index phagocytaire.

Temp.	Colibac.		Staphyloc.	
	obs.	calc.	obs.	calc.
0°	0.52	0.54	0.32	0.39
9°	0.78	0.86	0.62	0.62
16,5°	1.20	1.22	1.16	0.92
20°	1.44	1.43	1.34	1.08
26°	1.80	1.87	1.50	1.43
31°	2.02	2.32	1.68	1.80
34°	2.22	2.62	2.02	2.04
36°	2.48	2.85	2.20	2.20
37°	2.96	2.96	2.78	2.34
	$\mu = 7760$		$\mu = 8200$	

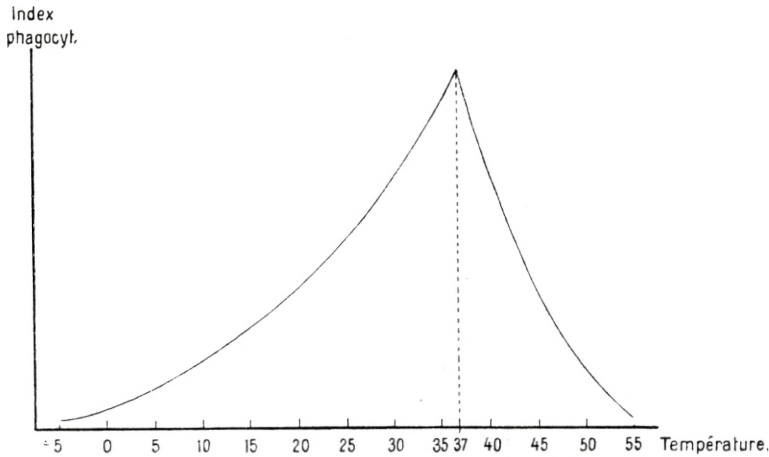
Ces tableaux montrent un accroissement continu du pouvoir phagocytaire partant de 0° jusque 37°, tandis qu'il y a une baisse considérable aux températures plus élevées.

Tabl. 4.

Temp.	Index phagocytaire.	
	Colibac.	Staphyloc.
÷ 5°	0.00	0.16
35°	1.18	1.46
36°	1.68	2.12
37°	2.42	2.76
38°	2.06	2.26
39°	1.28	1.60
55°	0.05	0.18

L'expérience du tabl. 4, exécutée à des intervalles plus rapprochés montrent, qu'avec les leucocytes du sang humain normal, l'optimum est exactement à 37°.

A ÷ 5° il y a encore de faibles traces de phagocytose; de l'autre côté le phénomène est presque disparu à + 55°.



La courbe représente graphiquement les relations entre la température et la phagocytose.

Nous avons examiné, si les relations entre la tempéra-

ture et le pouvoir phagocytaire suivait la loi de VAN'T HOFF—ARRHENIUS.

$$\frac{K_1}{K_2} = e^{\frac{\mu}{2} \cdot \frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2}}$$

où K_1 et K_2 indiquent les pouvoirs phagocytaires aux températures T_1 resp. T_2 . T_1 et T_2 indiquent les températures absolues, e la base des logarithmes naturels et μ une constante.

Comme on peut voir sur les tableaux, se trouvent, dans les colonnes, marquées calc. les valeurs calculées par la formule indiquée. On y a observé une concordance remarquable, exception faite aux températures optimales, où la phagocytose observée surpasse parfois les valeurs théoriques, voir aussi tabl. 18. Il faut pourtant se rappeler l'incertitude de la détermination du pouvoir phagocytaire, vu la circonstance, que celui-ci a été observé 15 min. seulement après le mélange des microbes et des phagocytes.

Dans les expériences précédemment citées les colibacilles et les staphylococques vont de pair. Une autre expérience fut entreprise pour constater, si le cas était le même pour d'autres microbes.

Tabl. 5.

	10°	25°	37°	42°
B. anthrac.	0.58	1.05	2.06	1.20
B. typhi.	0.62	1.00	2.80	1.10
B. coli.	0.65	1.10	3.06	1.25
Staphyloc.	0.54	1.12	3.10	1.40
Streptoc.	1.36	2.74	3.50	1.95
B. proteus.	1.56	2.30	4.08	1.90
Vibrio nasik.	1.06	2.66	5.46	1.80
B. dipth.	3.14	4.72	12.36	2.86

Il est à remarquer dans le tabl. 5, que 8 différentes espèces de microbes se comportaient de la même manière, ce qui nous donne une grande probabilité, pour qu'il s'agisse,

ici, d'une loi dont l'applicabilité est assez générale. On s'occupe seulement, dans toutes ces expériences, de la phagocytose spontanée, mais d'après celles de WULFF il est fort probable, que la phagocytose en présence du sérum se comportera de la même manière, mais naturellement avec un index phagocytaire plus élevé.

Ainsi, l'optimum phagocytaire des leucocytes humaines normales se trouve à 37°. Quel est-il chez les animaux où la température du sang est autre? Nous avons, à cet égard, examiné les phagocytes du cobaye (temp. norm. env. 39°) du coq et du pigeon (temp. norm. env. 41°).

Tabl. 6.

	Temp.	Index phagocytaire.	
		Colibac.	Staphyloc.
<i>Cobaye</i>	37°	1.68	1.04
	39°	2.50	1.74
	41°	1.36	1.02
<i>Coq</i>	37°	1.68	2.04
	39°	2.42	2.52
	41°	3.00	2.72
	45°	1.36	1.25
<i>Pigeon</i>	37°	1.78	2.18
	39°	2.02	2.40
	41°	2.35	2.94
	45°	1.23	1.80

Il ressort du tabl. 6, que dans ces exemples l'optimum phagocytaire coïncide avec la température normale des organismes, fournisseurs des leucocytes. Il nous parut ensuite intéressant d'examiner si, dans un organisme dont la température oscillait pendant de courts intervalles, l'optimum phagocytaire variait de façon correspondante. Les malades fébricitants se prêtaient bien à ces recherches¹⁾.

¹⁾ Professeur ROVSING, Rigshospitalets Afd. C., a bien voulu nous permettre d'exécuter ces recherches à son Hôpital, ce qui lui donne droit à toute notre gratitude.

D'abord, des expériences spéciales, montraient que l'optimum phagocytaire chez deux malades sans élévation de température se trouvait à 37°.

Tabl. 7.

Temp.	Index phagocytaire des personnes sans élévation de la température.			
	I.		II.	
	Colibac.	Staphyloc.	Colibac.	Staphyloc.
36°	2.80	3.56	2.72	3.58
37°	3.26	4.90	3.36	5.20
38°	2.90	4.00	3.04	3.94

Une série d'expériences assez étendues permettent de voir, que chez les personnes fébricitantes l'optimum suivait exactement la température du malade. Nous présentons quelques exemples.

Tabl. 8.

<i>Malade.</i>	<i>Temp. 38°</i>
Temp.	Ind. phag.
37°	1.90
38°	2.75
39°	1.92

Tabl. 9.

<i>Malade.</i>	<i>Temp. 38.5°</i>
Temp.	Ind. phag.
37°	4.76
38°	5.22
39°	5.22
40°	4.60

Tabl. 10.

<i>Malade.</i>	<i>Temp. 39°</i>
Temp.	Ind. phag.
37°	5.66
38°	6.77
39°	8.28
40°	7.05

Tabl. 11.

<i>Malade.</i>	<i>Temp. 39°</i>
Temp.	Ind. phag.
37°	2.65
38°	3.14
39°	4.68

Après cette constatation il restait à examiner à quel degré et à quelle vitesse les globules blancs étaient en état de varier leur optimum avec les variations journalières d'un fébricitant

Tabl. 12.

Temp.	<i>Malade fébricitant.</i>	
	Temp. du soir:	Temp. du matin:
	38.4°	37.5°
37°	2.00	1.80
37.5°		<u>2.26</u>
38°	2.44	1.72
38.4°	<u>2.48</u>	
39°	2.08	1.48
40°	1.56	

représente un malade souffrant d'une affection urinaire, dont la température du soir était de 38.4°, et celle du matin suivant (15 heures plus tard) de 37.5°.

Tabl. 13.

Temp.	<i>Malade fébricitant.</i>	
	Temp. du soir:	Temp. du matin:
	39.3°	38°
37°	1.80	2.18
38°	2.02	<u>2.82</u>
39°	2.54	2.20
39.3°	<u>2.88</u>	
40°	2.34	

Affection spinale chez un homme. Temp. du soir 39,3°. Temp. du matin, 15 heures plus tard, 38°.

Tabl. 14.

Malade fébricitant.

Temp.	Temp. du soir:	Temp. du matin:
	38.6°	38°
37°	2.20	2.82
38°	2.46	<u>3.48</u>
38.6°	<u>3.58</u>	
39°	2.78	2.68
40°	2.40	

Dans tous ces cas le déplacement de l'optimum correspond exactement à la baisse de la température. Le plus prononcé que nous ayons observé était une femme, souffrant d'une pyélite calculeuse. La température ne variait pas moins de 4° pendant les 14 heures du soir au matin suivant, et l'optimum phagocytaire suivait exactement ces variations.

Tabl. 15.

Malade fébricitant.

Temp.	Temp. du soir:	Temp. du matin:
	40.5°	36.5°
35°		3.28
36°		4.02
36.5°		<u>4.38</u>
37°	2.55	3.80
38°	3.16	3.02
39°	4.00	2.84
40°	4.54	2.76
40.5°	<u>5.00</u>	
41°	4.32	

Il ressort de ces expériences que l'optimum phagocytaire se trouve constamment à la température de l'organisme au moment où les leucocytes sont enlevées.

Un grand nombre d'autres expériences nous a permis de consolider ce fait, ainsi qu'on peut constater, que la défense phagocytaire de l'organisme pendant la fièvre n'est pas réduite à cause de l'élévation de la température.

Il s'ensuit des tabl. 12—15, que l'élévation fébrile de la température n'a produit qu'une augmentation insignifiante du maximum phagocytaire.

La même émulsion des microbes étant employée pour servir à la détermination du pouvoir phagocytaire du soir et du lendemain, on pourrait attribuer ce phénomène à une augmentation pendant la nuit de la sensibilité de l'émulsion résultant d'une élévation de l'index phagocytaire; à observer aussi, que généralement, l'index phagocytaire pour toutes les températures est plus élevé le lendemain que le soir précédent.

Pour résoudre cette question nous avons entrepris des déterminations d'une émulsion du bac. coli en l'eau physiologique, avant et après un séjour de 18—19 heures à 20° C. Comme il ressort des tabl. 16 et 17

Tabl. 16.

Détermination de l'index phagocytaire d'une émulsion de b. coli avant et après un séjour à 20° C.

Temp.	I.		II.	
	obs.	calc.	19 heures après obs.	calc.
3°	1.48	1.55	1.64	1.64
11°	1.84	1.89	2.00	2.00
22°	2.20	2.45	2.20	2.59
36°	3.32	3.32	3.52	3.52

$\mu = 3950$

Tabl. 17.

Temp.	I.		II.	
	obs.	calc.	18 heures après obs.	calc.
10°	1.46	1.47	1.50	1.49
20°	2.00	2.07	1.86	2.07
35°	3.32	3.32	3.38	3.38

$\mu = 5700$

la différence est si petite qu'une variation de la sensibilité n'est guère vraisemblable.

Chez un autre malade (tabl. 18)

Tabl. 18.

Malade fébricitant.

Temp.	Temp. du soir: 38.5°		Temp. du matin: 37°	
	obs.	calc.	obs.	calc.
0°	0.68	0.68	0.80	0.78
10°	1.12	1.0	1.32	1.15
20°	1.46	1.46	1.70	1.67
30°	2.00	2.08	2.12	2.35
36°	2.36	2.51	2.48	2.86
37°	2.60	2.60	2.96	2.96
38°	2.98	2.69	2.32	(3.06)
38.5°	3.50	2.73	1.64	(3.10)
39°	2.83			
40°	2.13			

$$\mu = 6140$$

où la température variait de 38.5° (soir) à 37° (matin) la différence entre les maximums phagocytaires était plus prononcée (3.50—2.96).

Dans les tabl. 1, 3, 16, 17, 18 on trouve à côté des valeurs observées, les valeurs calculées pour l'index phagocytaire. Les constantes μ , indiquaient les valeurs du coefficient de la température qui dans ces expériences varient env. entre 4000 et 11000. Nous n'approfondirons pas la cause possible de ces variations. Une élévation de la température de 10° correspond environ à une augmentation de la phagocytose de 1.3—1.85. Ainsi les variations de la température ne jouent pas le même rôle pour la phagocytose que pour le pouvoir bactéricide du sérum où l'augmentation par degré est env. 3 fois plus grande.

Après ces expériences sur des animaux à sang chaud il nous parut intéressant d'étudier quelques organismes poikilothermes à cet égard. Nous disposons de très peu d'expériences seulement sur le pouvoir phagocytaire des globules

blancs, de la grenouille vis-à-vis les colibacilles et les staphylococques.

Il ressort du tabl. 19

Tabl. 19.

Temp.	Leucocytes de la grenouille.	
	Colibac.	Staphyloc.
10°	2.32	2.74
25°	2.16	3.20
37°	2.34	2.97
41°	2.24	3.14

que les variations entre l'index phagocytaire à 10°, 25°, 37° et 41° étaient peu sensibles. Ainsi, aucun maximum n'était constaté, la phagocytose était la même entre 10° et 41°. Ce résultat était assez imprévu; en considérant les relations intimes entre la température des poikilothermes et leur métabolisme. Nous avons recherché comment se comportaient les globules blancs des grenouilles, gardées pendant 3 jours à différentes températures: 0°, 17° et 37°. Les tableaux 20, 21 et 22 montrent, que le résultat était

Tabl. 20.

Temp.	Leucocytes d'une grenouille, gardée à 0°	
	Colibac.	Staphyloc.
0°	1.78	2.81
9°	2.04	2.85
17°	2.06	3.06
37°	1.95	2.96

Tabl. 21.

Temp.	Leucocytes d'une grenouille, gardée à 17°	
	Colibac.	Staphyloc.
0°	2.32	2.50
9°		2.66
17°	2.42	2.40
26°	2.47	2.34
37°	2.13	2.54
40°	2.34	2.62

Tabl. 22.

Temp.	Leucocytes d'une grenouille, gardée à 37°	
	Colibac.	Staphyloc.
0°	2.26	2.70
9°	2.15	2.64
17°	2.34	2.75
37°	2.25	2.52

le même, le pouvoir phagocytaire restait égal entre 0° et 37° (40°).

Résumé.

Chez les homiothermes le pouvoir phagocytaire augmente avec la température en partant d'env. \div 5° jusqu'à un maximum, qui correspond étroitement à la température de l'individu dont proviennent les globules blancs.

Ainsi dans des conditions normales le maximum se trouve chez l'homme à env. 37°, chez le cobaye à 39°, chez le coq et le pigeon à 41°.

Une augmentation de la température au dessus de ce maximum fait diminuer rapidement la phagocytose.

Chez les personnes fébricitantes le maximum phagocytaire suit étroitement les variations de la température.

L'augmentation de la phagocytose avec la température semble suivre la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS. Les valeurs de μ varient entre ca. 4000 et 11000.

Chez la grenouille un tel optimum n'est pas observé, la phagocytose étant la même à toutes les températures examinées.