

étudié l'influence des toxines tétanique et diphtérique sur les infusoires ciliés. Il n'a pu établir aucune action particulière de ces poisons sur les paramécies. Ces infusoires supportaient parfaitement bien les mêmes doses de cultures de bacilles diphtériques et tétaniques, préparées dans du bouillon et débarrassées de microbes par filtration, que de bouillon ordinaire seul, non ensemencé. M. Gengou en a conclu à l'immunité naturelle et absolue des paramécies vis-à-vis des deux toxines mentionnées. Si l'on tient compte de ce fait que ces poisons n'agissent que faiblement aux températures ordinaires et sont souvent inoffensifs pour des animaux « à sang froid », on sera peut-être tenté d'attribuer l'immunité des infusoires à la température qui régnait dans la chambre pendant les expériences de M. Gengou. Guidée par cette réflexion, Mme Metchnikoff a essayé l'action sur les paramécies du sérum sanguin des anguilles qui est très toxique non seulement pour les vertébrés à sang chaud, mais aussi pour les vertébrés à sang froid et les invertébrés, et ceci à une température basse ou moyenne. Eh bien, le sérum d'anguille n'a point manifesté de pouvoir toxique supérieur au sérum sanguin d'autres animaux.

Les toxines microbiennes sont inoffensives non seulement pour les infusoires ciliés, mais pour une quantité d'autres organismes unicellulaires. Le fait est bien connu que ces toxines, abandonnées à l'air, se peuplent bientôt de toute une flore de microbes, parmi lesquels prédominent les bactéries et les levures. J'ai pu constater (1) que ces organismes non seulement ne sont pas gênés dans leur vie normale par la présence des toxines diphtérique et tétanique, mais que rapidement ils amènent la destruction plus ou moins complète de ces poisons. M. Gengou a pu voir également que les levures prospèrent très bien dans ces toxines bactériennes. La pullulation des microbes et la destruction de ces poisons se font à des températures diverses (de 15 à 37°).

Mais, tandis que les organismes inférieurs sont réfractaires vis-à-vis des toxines bactériennes, capables de tuer avec de toutes petites doses l'homme et les animaux de grande taille, un grand nombre de microbes manifestent une sensibilité toute particulière pour certains liquides d'origine animale. Dans un des chapitres suivants, nous allons traiter plus longuement cette propriété microbicide des humeurs. Ici nous n'avons qu'à signaler quelques faits concernant cette propriété, uniquement au point de vue de l'immunité des êtres

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, T. XI, 1897, p. 801.

inférieurs. L'exemple le plus frappant d'un pouvoir bactéricide d'un liquide animal est certainement l'action du sérum sanguin de rat vis-à-vis de la bactériodie charbonneuse. Ce fait, découvert en 1888 par M. von Behring (1), l'a amené à conclure que le sang de rat renferme une base organique, capable de tuer et de dissoudre une grande quantité de bacilles charbonneux. Plusieurs observateurs ont pu confirmer la découverte de M. von Behring et y ont ajouté le fait que la bactériodie peut être facilement accoutumée à l'action toxique du sérum de rat. Ainsi M. Sawtchenko (2), dans un travail fait à mon laboratoire, a pu, par des cultures successives, habituer le bacille charbonneux à vivre dans le sérum de rat pur. Il s'est donc produit dans ce cas une véritable immunité acquise d'une plante inférieure vis-à-vis d'une substance toxique d'origine animale. Plus récemment, M. Danysz a vérifié le même fait et y a ajouté plusieurs autres dans le but de préciser le mécanisme par lequel la bactériodie s'adapte au poison. Dans un travail, exécuté à l'Institut Pasteur (3), il a constaté que le bacille charbonneux se défend contre l'action toxique du sérum, en s'entourant d'une gaine épaisse, constituée par une sorte de mucus qui fixe et rend inoffensive la toxine du sang de rat. Ce même mucus, mais en moindre quantité, se produit aussi dans une culture de la bactériodie, développée dans du bouillon ordinaire. Lorsqu'on débarrasse par filtration à travers la porcelaine une culture pareille des bacilles qu'elle contenait et que l'on ajoute un peu de ce liquide au sérum de rat, celui-ci devient moins bactéricide que dans un mélange du même sérum avec du bouillon ordinaire. M. Danysz suppose que ce fait peut s'expliquer par la présence dans le liquide filtré d'une certaine quantité de la substance muqueuse, produite par la bactériodie, qui fixe et neutralise une partie de la toxine de rat. Si, au lieu d'ensemencer la bactériodie ordinaire, sensible à cette toxine, on ensemence dans du bouillon le bacille charbonneux, préalablement accoutumé au sérum de rat, on constate que le liquide de la culture filtrée neutralise une quantité plus grande de la toxine. M. Danysz en conclut que la bactériodie accoutumée a acquis la propriété de produire plus de mucus que la bactériodie ordinaire et que, pour cette raison une plus grande quantité de cette substance protectrice passe dans le liquide de culture.

(1) *Ueber die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand*, dans le *Centralblatt für klinische Medicin*, 1888 p. 38.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897. T. XI, p. 872.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900. T. XIV, p. 641.

La formation d'une gaine transparente a été plusieurs fois observée chez la bactérie charbonneuse, notamment dans des cas où ce microbe se trouve en état de défense contre des influences nuisibles diverses. Ainsi cette gaine est très développée chez le bacille charbonneux qui envahit le sang des lézards, animaux en général très résistants vis-à-vis du charbon (1). Dans des conditions analogues, le streptocoque qui, d'habitude, ne produit point de gaine muqueuse, en développe une, de dimensions exceptionnellement grandes. Le cobaye est en général très résistant vis-à-vis du streptocoque, contre lequel il manifeste une réaction efficace. Mais quelquefois son immunité cède et alors, comme l'a démontré M. J. Bordet (2), le streptocoque, obligé de vaincre la résistance naturelle du cobaye, s'entoure d'une gaine si épaisse, qu'on en trouve rarement de semblables dans le monde des bactéries (fig. 2).

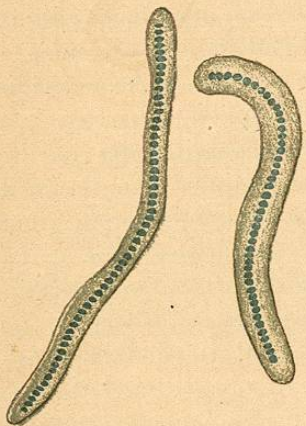


Fig. 2. — Streptocoque entouré d'une enveloppe défensive.

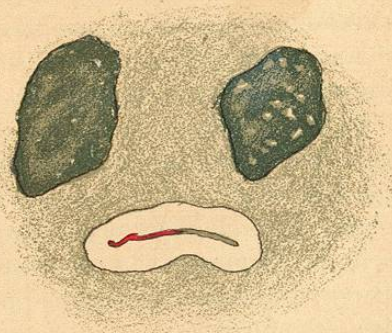


Fig. 3. — Bacille tuberculeux entouré d'une enveloppe transparente et renfermé dans une cellule géante de la gerbille.

Des faits analogues s'observent aussi dans des cas où le microbe se

(1) Metchnikoff, *Virchow's Archiv.*, 1884. T. XCVII, p. 510.

(2) Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique, *Annales de l'Institut Pasteur*. T. XI, 1897, p. 177. Planche V.

défend contre l'action de substances renfermées dans des cellules animales. Je puis citer comme exemple le bacille tuberculeux dans l'intérieur des cellules géantes de la gerbille (*Meriones Shawii*). Subissant l'influence de substances nuisibles, contenues dans ces cellules, le bacille tuberculeux (fig. 3) s'entoure d'une gaine transparente, pareille à celle de la bactérie ou du streptocoque. Mais, comme l'action de la cellule géante ne cesse pas pour cela, le bacille tuberculeux sécrète une deuxième gaine (fig. 4) et continue à s'entou-



Fig. 4. — Un autre bacille tuberculeux entouré de deux membranes.

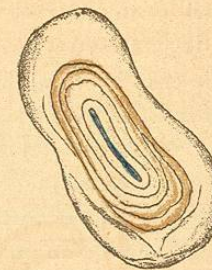


Fig. 5. — Bacille tuberculeux entouré de toute une série de couches concentriques.

rer de toute une série d'enveloppes (fig. 5). Il devient alors semblable à une algue palmellacée, entourée par des couches successives de membranes, ou bien à une quantité d'autres cellules végétales, dont le principal moyen de défense, contre toutes sortes d'influences nuisibles, consiste justement dans la production de membranes protectrices.

M. Trommsdorf (1) a exécuté récemment, dans le laboratoire de M. Buchner, à Munich, une série d'expériences sur l'accoutumance du vibron cholérique et du bacille typhique à la substance bactéricide du sang de lapin. Il a pu confirmer les données de ses prédécesseurs et, par des expériences variées, il s'est assuré que les deux microbes

(1) *Archiv für Hygiene*. T. XXXIX, 1900, p. 31.

cités sont réellement capables de s'adapter au sang défibriné et au sérum sanguin de lapin. Le bacille typhique, d'après ces recherches, s'accoutume avec beaucoup plus de facilité que le vibrion du choléra.

L'immunité ou l'accoutumance des organismes nuisibles aux différentes toxines présente une analogie incontestable avec les phénomènes d'adaptation de ces êtres aux poisons minéraux ou organiques. On sait depuis longtemps que les mêmes espèces de protozoaires se rencontrent dans les eaux douces et salées et qu'il est possible d'habituer les infusoires et les amibes à supporter des quantités de sel marin qui leur étaient absolument mortelles au début. Cette accoutumance ne s'acquiert que si l'on a soin d'ajouter du sel par petites quantités, un changement trop brusque amenant inévitablement la mort. Par ce procédé, Cohn (1) avait habitué les Euplotes d'eau douce à vivre dans l'eau de mer artificielle qui renfermait 4 % de chlorure de sodium. Dans les expériences de Balbiani (2), les Monadiens d'eau douce (*Monoidium incurvum* et *Chilomonas paramecium*) mouraient très vite après l'addition de 1/2 % de ce sel ; mais lorsqu'on le leur ajoutait par petites doses successives (0,05 par jour), ils s'habituèrent facilement à une concentration de 1 %. A l'état de kyste, les protozoaires résistent encore mieux qu'à l'état libre aux différents sels que l'on ajoute à leur milieu de culture normal. Il est probable que la paroi du kyste empêche la pénétration de ces substances dans le contenu. Lorsqu'on additionne d'un peu de couleurs d'aniline un liquide, renfermant des infusoires enkystés, on constate que la membrane kystique se colore d'une façon très intense, tandis que le corps de l'infusoire reste incolore. La membrane absorbe une grande quantité de matière colorante, après quoi, se trouvant saturée, elle n'en prend plus et ne laisse pas pénétrer la couleur dans le contenu.

Après avoir comparé l'action sur les infusoires des sels de sodium avec celle des sels de potassium et de lithium, Balbiani (*loc. cit.*, p. 580) arrive à la conclusion que l'influence nuisible de ces substances ne s'explique qu'en partie seulement par les phénomènes osmotiques. En dehors de ceux-ci, une action purement chimique doit également être invoquée. Balbiani appuie son opinion sur le fait que les solutions isotoniques des trois sels exercent sur les infusoires de

(1) *Entwicklungsgeschichte der mikroskopischen Algen und Pilze*, Nova Acta Academiae Cars. L. Carolina., 1854.

(2) Action des sels sur les infusoires, *Archives d'anatomie microscopique*. T. II, 1898, p. 595.

même espèce et de même origine une influence différente. Les sels de potassium et de lithium agissent d'une façon beaucoup plus énergique que les sels de sodium. Eh bien, les protozoaires peuvent s'adapter progressivement aussi bien aux influences nuisibles d'ordre physique qu'aux actions de nature chimique. Ainsi on peut accoutumer des infusoires et des rhizopodes à de hautes températures, à une lumière intense etc. D'un autre côté, on peut les habituer aussi à l'action toxique de véritables poisons. Davenport et Neal (1) ont établi que les stentors, maintenus pendant deux jours dans une faible solution de sublimé (0,00005 %), acquièrent une immunité contre la dose quatre fois mortelle de ce poison pour des individus, maintenus dans de l'eau pure. La même règle a été observée pour l'action toxique de la quinine. Cette immunité ne peut pas être attribuée à une sélection d'infusoires qui possèdent une résistance naturelle pour le sublimé. Elle est réellement acquise à la suite d'une influence chimique directe et graduelle sur le protoplasma des stentors qui, une fois accoutumés, survivent tous à des doses, mortelles pour les témoins non habitués.

Les microbes végétaux qu'on cultive avec beaucoup plus de facilité que les protozoaires, manifestent fréquemment des phénomènes d'accoutumance des plus caractéristiques. Les premières recherches systématiques dans cette direction ont été exécutées par M. Kossiakoff (2) dans le laboratoire de M. Duclaux. Il a étudié l'action antiseptique du borax, de l'acide borique et du sublimé sur la bactérie charbonneuse et plusieurs autres bacilles (*Bacillus subtilis*, *Thyrotrix scaber* et *tenuis*) et est arrivé à ce résultat que tous ces microbes peuvent être graduellement accoutumés à des doses, sûrement antiseptiques pour les mêmes espèces non habituées. Le *Thyrotrix tenuis* supporte près de deux fois plus de bichlorure quand il est habitué que lorsqu'il ne l'est pas. Le bacille charbonneux ordinaire ne se développe point, si le milieu de culture renferme plus de 0,005 d'acide borique, tandis que le même microbe, accoutumé par des cultures successives, pousse bien malgré la présence de 0,007 du même antiseptique. Depuis, des faits analogues ont été constatés par plusieurs autres observateurs, de sorte que l'accoutumance facile des bactéries aux poisons est admise

(1) *On the acclimatisation of organisms to poisonous chemical substances*, *Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen*. T. II, 1896, p. 564.

(2) Kossiakoff, Sur l'accoutumance aux antiseptiques, *Annales de l'Institut Pasteur*. T. I, 1887.

comme règle générale. M. Danysz (*loc. cit.*), dans le but d'élucider le mécanisme de cette adaptation, a étudié l'action de l'acide arsénique sur la bactériidie charbonneuse. Il a démontré que ce bacille s'habitue à pousser dans du bouillon, renfermant une dose d'acide arsénique qui, au début, empêchait tout développement. Pendant ce phénomène d'accoutumance qui s'acquiert après une série de passages dans des milieux de plus en plus arséniqués, la bactériidie sécrète un manchon de substance muqueuse qui protège les parties sensibles de la cellule microbienne. Il se produit donc ici quelque chose de tout à fait semblable à ce que le même observateur a constaté chez des bacilles charbonneux, adaptés au sérum de rat. Cette analogie s'étend même à l'élimination de la substance protectrice dans le liquide de culture. Lorsqu'on ensemence une bactériidie ordinaire, non accoutumée, dans du bouillon arséniqué, auquel on a ajouté du liquide, provenant d'une culture de la bactériidie accoutumée, le développement se produit d'une façon marquée. Lorsqu'au contraire on fait le même ensemencement dans du bouillon arséniqué de même composition, mais auquel on a ajouté du liquide filtré d'une culture non accoutumée, la bactériidie se développe beaucoup moins bien. La différence s'explique par la présence, dans le liquide où avait poussé le bacille accoutumé, d'une certaine quantité de la substance muqueuse qui fixe l'arsenic et l'empêche d'agir sur le protoplasma des microbes.

Les levures s'adaptent aussi très facilement aux antiseptiques. Cette propriété a même amené une application pratique. On sait que des petites doses d'acide fluorhydrique sont capables d'empêcher la prolifération de la levure de bière. Or, Effront (1) a accoutumé cette plante à vivre dans des milieux renfermant une quantité d'acide fluorhydrique qui est absolument antiseptique pour la levure non habituée. Dans ces conditions, les cellules accoutumées subissent une excitation qui amène la production d'une plus forte quantité d'alcool. En s'habituant aux doses antiseptiques (300 mm. d'acide fluorhydrique pour 100 c. c. de moût de bière), la levure acquiert une sorte d'immunité qui lui manquait au début. Cette nouvelle propriété peut se transmettre par hérédité à de nouvelles générations, développées dans du moût de bière ordinaire, non additionné d'acide fluorhydrique. L'action stimulante de cette substance sur la propriété fermentative ne dépend pas de la réaction acide de l'acide fluorhydrique, car d'autres acides, non

(1) *Moniteur scientifique du Dr Quesneville*, 1890, 1891, 1892, 1894.

antiseptiques, comme l'acide tartrique, sont incapables de l'exercer.

L'immunité acquise contre l'acide fluorhydrique est rigoureusement spécifique ; les levures, accoutumées à cette substance, deviennent même plus sensibles vis-à-vis d'autres poisons.

M. Duclaux (1) a déjà insisté sur les rapports qui existent entre antiseptiques et aliments. L'aldéhyde formique qui est un coagulant du protoplasma très puissant et partant antiseptique, peut servir d'aliment aux microbes. Le *Thyrotrix tenuis*, étudié sous ce rapport par M. Péré (2), s'adapte à l'action de cette aldéhyde qu'il utilise pour sa nutrition. Il se produit ici quelque chose rappelant les protozoaires qui digèrent les parasites.

C'est maintenant une notion courante en microbiologie que les bactéries et les levures qui, au début, n'utilisaient pas certaines substances, s'habituent à les utiliser comme aliments. M. Dienert (3) a publié un travail détaillé sur l'accoutumance des levures au galactose. Ce sucre est généralement dédaigné par les levures qui font fermenter le glycose ; mais il n'est pas difficile de les adapter au galactose qu'elles attaquent et transforment en alcool et acide carbonique.

Les protozoaires peuvent être accoutumés progressivement non seulement aux poisons, mais aussi aux agents physiques. Ainsi, M. Dallinger (4) a pu élever la température de l'eau, dans laquelle se développaient des infusoires flagellés, de 15° à 23°, sans amener la mort de ces animalcules. En prolongeant l'expérience pendant plusieurs mois, il a pu même les habituer à vivre à la température de 70°. D'après l'opinion de Davenport (5), partagée par beaucoup d'autres observateurs, cette résistance aux températures élevées dépendrait de l'appauvrissement du protoplasme en eau. Dallinger a vu aussi que chez ces infusoires, accoutumés à l'eau chaude, les vacuoles devenaient de plus en plus petites et disparaissaient même complètement.

L'accoutumance constitue donc une propriété très générale et très répandue dans le microcosme des organismes unicellulaires. Elle se rattache à la digestion intracellulaire des aliments solides et à l'absorption et à la transformation des substances solubles. Ces phénomènes d'ordre chimique sont intimement liés à la sensibilité des êtres micros-

(1) *Traité de Microbiologie*. T. I, 1898, p. 238.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*. T. X, 1896, p. 417.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*. T. XIV, 1900, p. 139.

(4) *Journ. of the R. Microscop. Society*, 1880, III, p. 1.

(5) Davenport a. Castle, *Archiv für Entwicklungsmechanik*, 1896. T. II, p. 227.

copiques qui représente une des propriétés fondamentales des organismes vivants.

Un protozoaire, réfractaire à un parasite, se défend par la fuite ou bien le dévore et le digère ; un autre, qui acquiert une immunité vis-à-vis d'une toxine ou d'un poison minéral, l'absorbe, le fixe et le transforme. Dans tous ces exemples d'immunité, il se produit donc une réaction des parties vivantes de l'organisme qui est une conséquence de la sensibilité du protoplasma.

Avant qu'un infusoire s'éloigne du cadavre de ses congénères ou saisisse un être parasitaire ; avant qu'un protozoaire sécrète un liquide digestif autour de la proie englobée ; avant qu'une bactérie sécrète une couche glaireuse pour sa défense etc., il faut que ces organismes unicellulaires perçoivent des sensations qui provoquent les réactions sus-mentionnées. C'est au botaniste célèbre, M. Pfeffer, qu'on doit les recherches les plus importantes sur cette sensibilité des êtres unicellulaires, recherches qui ont donné comme résultat général que cette propriété est soumise à la loi psycho-physique de Weber-Fechner. En observant les mouvements des bactéries sous l'influence des excitations croissantes, Pfeffer a établi que, conformément à cette loi, lorsque l'excitation croît en proportion géométrique, la sensibilité croît en proportion arithmétique, c'est-à-dire que la réaction est proportionnelle au logarithme de l'excitation. Pour qu'une bactérie mobile (*Bacterium termo*), cultivée dans une solution peptonée, perçoive la différence de milieu, il faut la mettre en présence d'une solution de peptone cinq fois plus concentrée. Des solutions plus faibles, dont la concentration n'est que trois ou quatre fois plus forte que le liquide originel, n'attirent pas du tout les bactéries ; par conséquent, ces différences sont au-dessous de leur sensibilité chimiotactique.

Les différentes réactions qui se manifestent dans l'immunité des êtres unicellulaires, réactions soumises à la sensibilité de leur protoplasma, rentrent donc incontestablement dans la catégorie des phénomènes purement cellulaires.

CHAPITRE II

QUELQUES RENSEIGNEMENTS SUR L'IMMUNITÉ CHEZ LES PLANTES PLURICELLULAIRES

Maladies infectieuses des plantes. — Plasmodies des myxomycètes et leur chimiotaxie. — Accoutumance des plasmodies aux poisons. — Action pathogène de la *Sclerotinia* sur les phanérogames. — La cicatrisation des plantes. — Défense des plantes contre les bactéries. — Sensibilité des cellules végétales à la pression osmotique. — Adaptation des plantes aux modifications de celle-ci. — Dépendance des phénomènes chimiques de la sensibilité des cellules végétales. — La loi de Weber-Fechner.

Pour plusieurs raisons, ce chapitre sur l'immunité dans le règne végétal ne pourra être traité d'une façon satisfaisante. La pathologie des plantes a été beaucoup étudiée, et l'étiologie d'une quantité de maladies végétales était déjà bien établie à un moment où l'on errait encore dans l'obscurité à la recherche des causes des maladies infectieuses de l'homme et des animaux supérieurs. Mais, malgré cela, l'étude des phénomènes de l'immunité a été reléguée au second plan par les botanistes, et il n'existe pas de travaux consacrés d'une façon spéciale à ce sujet. Ce n'est qu'en passant qu'on a abordé la question de la résistance de certaines plantes vis-à-vis des facteurs morbides capables de les infecter ou les intoxiquer. Il faudrait donc des recherches toutes particulières dans cette direction, ou bien une étude des plus complètes de la littérature botanique, pour présenter au lecteur un résumé de la question de l'immunité dans le règne végétal. Dans l'impossibilité de remplir ce programme, nous devons nous contenter de quelques renseignements empruntés aux botanistes et capables d'éclaircir certains côtés du problème général qui nous intéresse.

Un très grand nombre de végétaux sont sujets à des maladies infectieuses provoquées par des plantes inférieures, parmi lesquelles les champignons occupent la première place. Tandis que dans le règne animal, la plus grande partie des infections est due aux bactéries, chez