

## CHAPITRE VI

### IMMUNITÉ NATURELLE CONTRE LES MICROBES PATHOGÈNES

L'immunité naturelle et la composition des humeurs. Culture des microbes de l'influenza et de la péripneumonie dans les humeurs des animaux réfractaires. Résistance des Daphnies vis-à-vis des Blastomycètes. Exemples d'immunité naturelle chez les Insectes et les Mollusques. Immunité des poissons vis-à-vis du bacille charbonneux. Immunité des grenouilles contre le charbon, le microbe d'Ernst, le bacille de la septicémie des souris et le vibrion cholérique. Immunité naturelle chez le caïman. Immunité de la poule et du pigeon contre le charbon et la tuberculose humaine. Immunité du chien et du rat contre la bactériémie. Immunité des mammifères contre les vaccins charbonneux. Immunité du cobaye vis-à-vis des spirilles, des vibrions et des streptocoques. Immunité naturelle contre les bacilles anaérobies. Sort des Blastomycètes et des Trypanosomes dans l'organisme réfractaire.

Le troisième chapitre nous a renseigné sur la fréquence des cas d'immunité naturelle contre les maladies infectieuses. Les exemples de cette immunité se rencontrent chez les animaux inférieurs, Invertébrés, et sont très répandus parmi les Vertébrés. Nous avons déjà mentionné que cette immunité naturelle ne peut être attribuée ni à l'insensibilité vis-à-vis des toxines microbiennes, ni à l'élimination des microbes par les émonctoires. Et cependant les agents pathogènes qui ont pénétré dans les tissus de l'organisme réfractaire, sans être éliminés, disparaissent dans son sein. Pour faciliter l'étude de leur disparition, nous avons dû passer en revue les phénomènes qui suivent l'introduction de corpuscules étrangers dans l'organisme et présenter une analyse sommaire de la résorption des éléments cellulaires, dans ses rapports avec la digestion. Nous avons essayé de démontrer que la résorption n'est autre chose qu'une digestion qui, au lieu de se produire dans le tube intestinal, a lieu dans les tissus; qu'elle est une digestion intracellulaire tout à fait comparable à celle qui sert à la nutrition de certains animaux inférieurs.

La connaissance de toutes ces données nous a été nécessaire pour aborder le sujet, auquel doit être consacré ce chapitre, c'est-à-dire

l'immunité naturelle innée des animaux et de l'homme vis-à-vis des microbes pathogènes. Comme dans les conditions naturelles, ce sont les microbes et non pas leurs produits toxiques qui pénètrent dans l'organisme, il est évident que c'est à l'étude de l'immunité contre les microbes qu'il faut donner la première place. Et ceci d'autant plus que cette immunité est beaucoup plus fréquente que l'insensibilité vis-à-vis des toxines.

L'organisme animal, présentant une composition très variable, on pourrait croire que les microbes trouvent chez les espèces réfractaires simplement un milieu chimique qui ne leur permet pas de vivre. Cette supposition n'a pas besoin d'être longuement discutée pour être rejetée. Parmi les microbes pathogènes, il y en a quelques-uns qui se distinguent par une grande délicatesse et sensibilité pour le milieu, dans lequel ils se trouvent. Tels sont par exemple les parasites de la fièvre paludéenne et leurs congénères. Ils vivent dans l'intérieur de globules rouges de Vertébrés et semblent extrêmement exigeants pour les matériaux de nutrition. Tous les animaux, même les singes, sont réfractaires au paludisme humain. On pourrait donc croire qu'ici au moins cette immunité est due à la composition chimique du contenu des hématies, différente de celle des globules rouges de l'homme. Mais, lorsque nous voyons, comme ceci a été démontré pour la première fois par M. Ross (1), que le parasite malarique de Laveran après avoir pénétré dans le tube digestif de certains moustiques (*Anopheles*), s'y développe abondamment, il nous est difficile de soutenir cette thèse.

Parmi les autres microbes d'origine animale, nous voyons les Trypanosomes, parasites de la terrible maladie, propagée par la mouche Tsé-tsé, qui sévit chez tous les mammifères. L'homme seul lui échappe, manifestant une immunité naturelle que rien ne peut vaincre. Osera-t-on affirmer que c'est la différence de la composition chimique du corps humain qui lui assure cette immunité contre un parasite qui attaque indifféremment un herbivore, comme le bœuf ou le lapin, un carnivore, comme le chien? Et dans ces exemples je ne choisis que les microbes animaux qui n'ont jamais pu être cultivés sur aucun milieu de culture et qui se conservent même très péniblement en dehors de l'organisme vivant.

Que dire alors des microbes-végétaux qui sont, sous ce rapport,

(1) *British Medical Journal*, 1897, 18 décembre. 1898, 26 février. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, T. XIII, p. 436.

beaucoup moins exigeants? Les principaux parmi eux et les plus nombreux parmi les microbes pathogènes en général, les Bactéries, se laissent le plus souvent cultiver sans difficulté non seulement dans le sang et les humeurs des animaux sensibles ou réfractaires à leur action morbide, mais tout aussi bien sur toutes sortes de végétaux et de milieux artificiels : bouillons, liquides composés de sels minéraux et de quelques substances organiques. Il n'est vraiment pas possible d'attribuer l'immunité naturelle du chien et de la poule contre le bacille charbonneux qui tue un grand nombre de mammifères, y compris l'homme, à son impossibilité de se nourrir de leurs humeurs, lorsqu'on voit que ce même bacille tue des animaux inférieurs, comme le grillon, et pousse très bien sur des carottes, pommes de terre et autres légumes.

Même si, parmi les bactéries, nous prenons les plus difficiles dans le choix de leur nourriture, nous arrivons encore à l'impossibilité d'expliquer les cas d'immunité naturelle par l'inaptitude de ces microbes à se nourrir avec les sucs des espèces réfractaires. Le bacille, découvert par M. R. Pfeiffer (1) dans l'influenza, ne se développe sur aucun des milieux de culture, employés en bactériologie pour une quantité de microbes. Il lui faut une nourriture spéciale, qu'on lui prépare en étalant un peu de sang frais sur la surface de la gélose. M. Pfeiffer a établi, et le fait a été confirmé par beaucoup d'observateurs, que la meilleure espèce de sang pour ce bacille est le sang de pigeon. On devrait donc croire, si l'immunité dépend réellement de la composition des humeurs, que le pigeon est le moins réfractaire de tous les animaux. L'expérimentation a bien démontré la fausseté d'une telle supposition : le pigeon est tout aussi réfractaire vis-à-vis du bacille de Pfeiffer que la plupart des autres espèces animales.

Comme second exemple, nous pouvons citer le microbe de la péripneumonie bovine. C'est la plus petite de toutes les bactéries connues actuellement. Il a été très difficile à découvrir et il a fallu l'ingéniosité de MM. Nocard et Roux (2) pour le mettre en évidence. Très exigeant dans le choix des matériaux nutritifs, il a été cultivé pour la première fois dans les humeurs de lapin, espèce animale douée d'une immunité absolue vis-à-vis de la péripneumonie bovine. Il est inutile de multiplier les exemples pour prouver d'une façon générale que l'immunité naturelle contre les microbes ne peut être expliquée par

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1893. T. XIII, p. 357.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 240.

l'impossibilité pour ces agents pathogènes de vivre dans les liquides de l'organisme réfractaire.

Il faut donc voir ce qui se passe chez des animaux résistants, auxquels on inocule des microbes. Comme toujours, il est préférable de commencer par des animaux inférieurs qui présentent l'organisation la moins compliquée possible. Nous savons déjà que les exemples d'immunité naturelle ne sont pas rares chez les Invertébrés. A l'occasion d'une étude sur la maladie des Daphnies, ces petits crustacés si communs dans les eaux douces, j'ai pu constater que les Blastomycètes particuliers qui la provoquent rencontrent une vive résistance de la part de l'organisme. Comme les Daphnies sont petites, transparentes et par conséquent faciles à observer au microscope à l'état vivant, j'ai pu sans difficulté établir les principaux phénomènes qui se passent chez elles. Je puis être d'autant plus bref dans l'exposé de ces actes de résistance qu'en dehors d'un mémoire spécial que j'ai consacré à la maladie des Daphnies (1), j'ai décrit assez longuement la réaction de leur organisme dans mes leçons sur l'inflammation (p. 97-103). Il est néanmoins nécessaire que je rappelle en quelques lignes le mécanisme par lequel ces petits crustacés s'assurent l'immunité.

Les spores du parasite, sous forme d'aiguilles très fines et rigides, sont avalées avec la nourriture. Grâce à leurs pointes piquantes, elles perforent l'intestin et pénètrent dans la cavité du corps, remplie de sang, où elles se trouvent en butte aux attaques des leucocytes. Ceux-ci, guidés par leur sensibilité tactile, se réunissent autour du corps étranger, l'englobent complètement et le détruisent. Il est remarquable que la spore, munie d'une membrane très résistante, subit dans l'intérieur de l'amas des leucocytes, des modifications qui témoignent d'une force digestive extraordinaire de ces cellules. La surface de la spore, de lisse et régulière, devient échancrée et ondulée ; la spore se brise en pièces et se réduit en un amas de débris qui restent indéfiniment dans le contenu des leucocytes, sous forme de granulations brunes. Il est évident que ces phagocytes doivent produire un ferment, capable de digérer la cellulose ou une substance analogue qui forme la membrane de la spore. Malheureusement, les petites dimensions des Daphnies, si avantageuses pour l'observation directe des phénomènes d'immunité, présentent un obstacle insurmontable à la recherche des ferments leucocytaires et à leur étude *in vitro*.

(1) *Virchow's Archiv.*, 1884. T. XCVI, p. 477.

La destruction des spores du parasite par les leucocytes des Daphnies leur procure une véritable immunité. Sur cent Daphnies, prises dans mon aquarium et soigneusement examinées au microscope, quatorze seulement ont été trouvées infectées par les conidies bourgeonnantes du parasite, tandis que cinquante-neuf autres renfermaient des débris de spores, détruites par les phagocytes. Transportées dans de l'eau pure, qui ne contenait pas de source nouvelle de contagion, ces Daphnies se sont très bien comportées et ont vécu normalement, ayant donné une nombreuse progéniture.

L'immunité des Daphnies, due à l'intervention des phagocytes, est un exemple d'immunité naturelle, individuelle. Elle n'est point l'apanage d'espèce ou de race de ces crustacés, car une fois que les leucocytes n'ont pas saisi la spore dès le moment de sa pénétration dans la cavité du corps, elle commence à germer et donne toute une génération de cellules bourgeonnantes. Or, celles-ci sécrètent un poison qui non seulement repousse les leucocytes, mais les tue et les dissout complètement. Dans ces conditions, la Daphnie est désarmée ; les parasites poussent dans l'organisme, privé de son arme de défense, comme dans un vase de culture, et l'animal ne tarde pas à succomber.

Depuis dix-huit ans que j'ai découvert cette lutte entre la Daphnie et son parasite, on n'a pas pu trouver un autre exemple aussi facile à observer et aussi démonstratif de l'action préservatrice des phagocytes chez un animal que l'on peut observer à l'état vivant au microscope. Mais les cas ne manquent pas chez les Invertébrés, où les diverses phases de cette lutte peuvent être étudiées avec une précision suffisante pour permettre la conclusion que là aussi les phénomènes se passent d'une façon analogue au cas des Daphnies.

Nous avons déjà cité dans le troisième chapitre les larves du scarabée rhinocéros (*Oryctes nasicornis*) qui, bien que très sensibles au vibrion cholérique, sont très réfractaires au charbon et à la diphtérie. Pour nous rendre compte du mécanisme de cette immunité, injectons dans la cavité du corps de ces gros vers blancs un peu de culture charbonneuse. Dans le sang, prélevé le lendemain, nous retrouvons les bactériidies injectées, non pas dans le plasma, mais dans l'intérieur de très nombreux leucocytes. Il s'est produit, comme chez les Daphnies, un englobement des parasites et leur destruction par la digestion intracellulaire des phagocytes. Le processus est donc le même que celui par lequel se fait la résorption des globules rouges

d'oise, injectés dans le sang des larves du hanneton. Dans les deux cas, les corps étrangers sont dévorés et détruits par les leucocytes du sang, mais cet acte de résorption demande un temps très long.

Tandis que les leucocytes des larves du rhinocéros manifestent une chimiotaxie positive vis-à-vis de la bactériidie, ces mêmes cellules se comportent d'une façon toute différente en présence du vibrion cholérique. Des quantités très petites de ce microbe, injectées dans le sang de ces larves, leur donnent une maladie mortelle : les vibrions provoquent chez les leucocytes une chimiotaxie négative et poussent sans être gênés dans le plasma sanguin. La larve se transforme bientôt en un vase de culture et la quantité des vibrions qui s'y développent amène la mort de l'animal.

La différence d'action des deux microbes ne peut nullement être expliquée par la différence correspondante de leur façon de vivre dans le sang. Extrait de l'organisme, le liquide sanguin des larves blanches du rhinocéros est un milieu de culture tout aussi favorable pour le bacille charbonneux que pour le vibrion cholérique. Et cependant, le premier de ces microbes est bien capable de provoquer une maladie mortelle chez d'autres représentants de la classe d'Insectes. M. Kowalewsky (1) a découvert, chez le grillon domestique, quatre organes phagocytaires, très avides de toutes sortes de corpuscules étrangers qui pénètrent dans son corps. Du sang de mammifères, injecté sous la peau des grillons, est rapidement absorbé par les cellules des quatre « rates » (c'est ainsi que M. Kowalewsky désigne les organes phagocytaires). La résorption des hématies se fait dans l'intérieur de ces phagocytes, grâce à leur pouvoir de digestion intracellulaire. Lorsque M. Kowalewsky injectait à des grillons, maintenus à la température de 22°-23°, des bacilles charbonneux, il les voyait aussi englobés par les cellules des rates. Il n'y avait donc pas de manifestation de chimiotaxie négative de ces éléments vis-à-vis de la bactériidie. Seulement, l'englobement des bacilles par les phagocytes était insuffisant pour protéger l'animal. Les bactériidies se reproduisaient rapidement dans le liquide sanguin ; les lacunes intercellulaires des rates en étaient remplies et les grillons succombaient vite à l'infection.

Et cependant ces mêmes grillons sont bien capables de résister à certaines autres bactéries. Balbiani (2) a constaté qu'ils sont réfrac-

(1) *Bulletin de l'Académie des Sciences de Saint-Petersbourg*, 1894. T. XIII, p. 437.

(2) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences de Paris*, 1886. T. CIII, p. 952.

taires vis-à-vis de grandes quantités de bacilles, appartenant au groupe du *Bacillus subtilis*. Il a observé qu'injectés dans le corps des grillons, ces microbes sont dévorés et détruits par les leucocytes du sang et par les grandes cellules du tissu péricardial, correspondant aux éléments des rates de Kowalewsky. Tandis que les grillons et les autres Orthoptères, riches en phagocytes, accusent une immunité réelle contre ces bacilles, les insectes qui n'ont que peu de leucocytes, comme les papillons, mouches, hyménoptères, se montrent beaucoup plus sensibles à l'infection par les mêmes microbes. Le rapport direct entre l'immunité et la phagocytose est dans ce cas très marqué.

Les mollusques nous fournissent aussi quelques exemples intéressants d'immunité naturelle. M. Karlinsky (1) a observé que les bacilles charbonneux, injectés dans le sang des limaces et des escargots, disparaissent au bout d'un temps très court de leur corps et que ces gastéropodes pulmonés sont absolument indemnes vis-à-vis de ce microbe, si redoutable pour tant d'espèces animales. De la rapidité de cette disparition des bactériidies, on a voulu même conclure à l'impossibilité pour ce microbe de se maintenir vivant dans les humeurs des mollusques. M. Kowalewsky (*l. c.*, p. 443) a étudié cette question avec le soin qu'il met à tous ses travaux. Il a confirmé le fait que les escargots (*Helix pomatia*) résistent très bien à l'introduction d'une grande quantité de bactériidies dans leur corps ; il a vu aussi que ces microbes disparaissent du liquide sanguin. Seulement il les a retrouvés dans les tissus du pied et surtout dans les cellules qui entourent les vaisseaux pulmonaires. « La plus grande quantité des bactéries se trouvaient dans les cellules de la partie de la région pulmonaire des *Helix* qui est voisine du cœur et du rein. Toutes les bactéries étaient englobées par les cellules et je réussis bien à le démontrer non seulement sur les coupes, mais aussi *in toto* » (p. 444). Les escargots se portaient très bien, malgré la présence dans leurs phagocytes de nombreuses bactériidies qui se conservaient pendant longtemps. Au bout de dix, douze jours et plus ces microbes présentaient encore leur aspect habituel, ce qui concorde bien avec la lenteur avec laquelle se fait la digestion intracellulaire chez la plupart des Invertébrés. Seulement, ces bactériidies n'étaient plus vivantes, quoique encore non digérées. Les morceaux de tissu pulmonaire des

(1) *Centralblatt für Bakteriologie*, 1889. T. V, p. 5.

escargots, injectés avec des bacilles charbonneux, donnaient des cultures encore 48 heures après l'injection et renfermaient des bactériidies, capables de donner le charbon mortel à des souris. Plus tard, les milieuxensemencés demeuraient stériles et les souris inoculées restaient vivantes. Par ces expériences, il a été établi que les microbes, vivant dans le plasma sanguin, devenaient la proie des phagocytes qui les rendaient inoffensifs et les tuaient. Cet exemple nous démontre encore une fois que l'organisme se débarrasse des microbes par le même mécanisme que celui qui sert pour la résorption des éléments figurés quelconques. L'escargot réagit de la même façon vis-à-vis de la bactériidie et des globules rouges d'oie.

Nous ne pouvons pas insister plus longuement sur l'immunité naturelle des Invertébrés. Du reste, il est inutile d'augmenter le nombre d'exemples qui amènent toujours au même résultat : importance de la réaction phagocytaire et de la digestion intracellulaire dans la résorption et l'immunité. Il nous faut passer à l'examen des phénomènes de réaction de l'organisme des Vertébrés vis-à-vis des microbes pathogènes, suivant, comme toujours, la méthode comparative. Nous commencerons donc par l'étude de l'immunité naturelle des poissons, comme représentants inférieurs du grand groupe des Vertébrés.

On sait bien que les poissons sont sujets à des maladies infectieuses et la pisciculture déplore souvent des pertes considérables, occasionnées soit par des champignons inférieurs (Saprologniées), soit par des bactéries. Les microbes pathogènes qui produisent les épidémies des poissons sont encore peu connus ; mais, parmi les bactéries qui tuent beaucoup d'animaux supérieurs, il y en a aussi qui occasionnent des maladies mortelles chez quelques poissons. Ainsi le bacille charbonneux, si virulent pour tant de mammifères est capable aussi, comme nous l'avons vu, de produire une infection chez le grillon, peut amener la mort de petits poissons osseux de mer, les hippocampes. MM. Sabrazès et Colombot (1), qui ont étudié cette question, ont démontré qu'une bactériidie charbonneuse, virulente pour le lapin, inoculée à ces poissons, provoque des tuméfactions au point d'inoculation et se généralise dans tout le corps, pour produire une septicémie mortelle. Comme leurs expériences ont donné ce résultat à la température de 14°-26°, on voit bien que, pour que la bacté-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894. T. VIII, p. 696.

ridie manifeste son effet pathogène, elle n'a nullement besoin d'agir à la température élevée du corps des mammifères.

Eh bien, parmi les poissons, il ne manque pas d'espèces qui résistent très bien à la bactériémie charbonneuse. M. Mesnil (1) a bien étudié, dans notre laboratoire, le mécanisme de cette immunité. Il a constaté que plusieurs poissons d'eau douce, comme la perche (*Perca fluviatilis*), le goujon (*Gobio fluviatilis*) et le cyprin doré (*Carassius auratus*), résistent à une injection d'une quantité considérable de bactéries dans leur péritoine. Maintenus aux températures de 15°-20° ou même à 23°, température à laquelle ces bacilles peuvent se développer déjà très abondamment, ces poissons détruisent un grand nombre de ces microbes dans leur corps. Bientôt après leur introduction dans la cavité péritonéale, les leucocytes nombreux s'accumulent autour des bactéries et les englobent par le même mécanisme observé chez les Invertébrés ou chez les mêmes poissons en train de résorber les hématies d'espèces étrangères. Chez le goujon, déjà au bout de six heures et demie, il se produit une phagocytose très nette et presque complète.

Il est impossible de mettre en doute ce fait fondamental que les bactéries, au moment de leur englobement, sont en parfait état de vie et de virulence. Le liquide de l'exsudat péritonéal, retiré de l'organisme, est par lui-même incapable d'empêcher le développement des bacilles charbonneux. La lymphe péritonéale des poissons mentionnés est même un bon milieu de culture pour ces microbes *in vitro*.

Lorsque, longtemps après l'achèvement de la phagocytose par les leucocytes de l'exsudat péritonéal, on retire une goutte de cet exsudat et qu'on la maintient en dehors de l'organisme dans des conditions convenables de température et d'humidité, une partie des bactéries englobées commence à pulluler et donne une culture abondante. Cette expérience prouve, d'une façon incontestable, que ces microbes ont été dévorés à l'état vivant. Si l'on injecte un peu d'exsudat péritonéal, retiré plusieurs (jusqu'à neuf) jours après l'injection des bactéries, sous la peau de cobayes, on les voit périr de charbon généralisé, ce qui démontre que les bacilles, englobés vivants, ont conservé leur virulence longtemps après avoir été dévorés par les leucocytes. Mais si l'on examine les exsudats péritonéaux, retirés à des périodes encore plus avancées, on constate qu'ils ne contiennent plus de bacilles, capa-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895. T. IX, p. 301.

bles de se développer dans des milieux de culture, ni de provoquer la maladie chez des animaux des plus sensibles. D'où il s'ensuit que, dans l'organisme des poissons réfractaires, les bactéries ne sont pas détruites par les liquides, mais bien par les phagocytes, qui mettent beaucoup de temps pour achever la digestion intracellulaire des microbes englobés.

Les phagocytes qui assurent l'immunité des poissons osseux, étudiés par M. Mesnil, appartiennent principalement à la catégorie des hémomacrophages. Ce sont des leucocytes à protoplasma abondant qui se colore facilement par les couleurs d'aniline basiques, des mononucléaires, dont le noyau est cependant quelquefois divisé en lobes. Il est à remarquer que, chez la perche, ce sont les seuls représentants des phagocytes mobiles et que ce poisson manque complètement de leucocytes éosinophiles ou de n'importe quelle autre variété de leucocytes granuleux. Chez le goujon, en dehors des hémomacrophages, on rencontre déjà quelques microphages à protoplasma qui se teint légèrement avec des couleurs d'aniline acides. Ces données nous seront utiles dans l'étude du rôle des phagocytes dans l'immunité au point de vue général.

Une autre classe d'animaux « à sang froid », les amphibiens, a été beaucoup plus souvent étudiée au point de vue de l'infection et de l'immunité. La grenouille, animal si commode pour tant de recherches physiologiques et pathologiques, a été aussi beaucoup employée pour l'étude de l'immunité vis-à-vis des microbes pathogènes. Il s'est accumulé toute une littérature sur ce sujet. Elle a été très bien résumée dans le mémoire de M. Mesnil que nous avons déjà cité et auquel nous devons revenir encore plusieurs fois.

L'immunité des grenouilles contre la bactériémie charbonneuse a été constatée depuis longtemps et a été étudiée dans le célèbre mémoire de M. R. Koch (1) sur le charbon. Cet observateur, après avoir injecté dans le sac lymphatique de la grenouille de l'émulsion de rate charbonneuse, retrouva les bacilles dans l'intérieur des cellules rondes qui éclataient facilement lorsqu'on les transportait dans l'eau. M. Koch, conformément à l'opinion alors généralement répandue, pensait que les microbes trouvaient un milieu de culture très favorable dans le contenu de certaines cellules, mais que, malgré cela, la grenouille était capable d'accuser une immunité réelle contre le charbon. Quelques

(1) *Beiträge zur Biologie der Pflanzen* de Cohn, 1876. T. II, p. 300.

années plus tard, Gibier (1) fit cette découverte intéressante que les grenouilles, soumises à l'influence de la température élevée (aux environs de 37°), perdaient leur immunité naturelle et contractaient facilement le charbon mortel.

Depuis, on a étudié souvent le mécanisme, par lequel l'organisme de la grenouille assure son immunité vis-à-vis du bacille charbonneux. Dans un mémoire, paru en 1884, j'ai (2) insisté sur ce que le principal rôle dans cette immunité revient aux phagocytes qui dévorent les bactériidies introduites et les soumettent à la digestion intracellulaire. Les cellules rondes, décrites par M. Koch, ne sont autres que les leucocytes du sac lymphatique qui se sont emparés des bacilles charbonneux. Ceux-ci, au lieu de prospérer dans le contenu cellulaire, y trouvent un milieu très défavorable et périssent au bout d'un temps plus ou moins long. Lorsque l'activité des phagocytes est entravée par des influences défavorables, comme celle de la température élevée, les phagocytes ne manifestent plus qu'une réaction très faible, incapable d'assurer à la grenouille l'immunité qu'elle possède dans des conditions normales. Les conclusions que je viens de résumer brièvement, ont soulevé une opposition très vive de la part d'un grand nombre d'observateurs. M. Baumgarten (3), avec ses élèves MM. Petruschky (4) et Fahrenholz (5), ont essayé de démontrer que la phagocytose ne jouait aucun rôle dans l'immunité et que les grenouilles résistaient au charbon simplement parce que les bactériidies étaient incapables de se maintenir à l'état vivant dans les humeurs de ce batracien. M. Nuttall (6), de l'école de M. Flügge, a soutenu aussi que les grenouilles résistaient au charbon grâce au pouvoir bactéricide de leurs parties liquides. Cette opinion avait été défendue par plusieurs autres observateurs et a semblé pendant quelque temps devenir tout à fait dominante.

Et cependant il a été possible de démontrer que les plasmas de la grenouille non seulement ne s'opposaient pas à la vie de la bactériidie, mais leur fournissaient au contraire un bon milieu de culture (7). Il suffisait pour cela d'introduire sous la peau de grenouilles des spores charbonneuses enfermées dans un sac, préparé avec la moelle de

(1) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1882. T. XCIV, p. 1605.

(2) *Virchow's Archiv.*, 1884. T. XCVII, p. 502.

(3) *Centralblatt f. Klinische Medizin*, 1888, p. 516.

(4) *Untersuch. üb. d. Immunität d. Frosches*, Iéna, 1888.

(5) *Beiträge z. Kritik der Metschnikoff'schen Theorie*, 1889.

(6) *Zeitschrift für Hygiene*. T. IV, p. 378.

(7) *Virchow's Archiv.*, 1888. T. CXIV, p. 466.

roseau ou simplement enveloppées dans un petit morceau de papier buvard. Le plasma du sac lymphatique imprégnait aussitôt les spores et leur permettait de germer et de donner toute une génération de bactériidies. Mais, aussitôt que les leucocytes pénétraient au travers du papier, ils s'emparaient des jeunes bacilles, les digéraient dans leur intérieur et empêchaient leur action pathogène. La germination des spores se fait même dans le cas, où elles ont été introduites sous la peau de grenouilles sans être protégées d'une façon quelconque. Seulement, dans ces conditions, il ne germe qu'une certaine portion des spores, la majorité n'ayant pas assez de temps pour germer avant l'arrivée des leucocytes. Les petits bacilles, très courts, issus des spores germées, sont, ainsi que les spores non germées, bientôt englobés par les phagocytes. Mais, tandis que les bâtonnets finissent par être digérés dans l'intérieur de ces cellules, les spores dévorées restent intactes pendant un temps très long : elles ne germent pas, mais elles ne sont pas détruites et gardent indéfiniment leur vitalité, malgré l'influence des phagocytes. Il suffit de retirer d'une grenouille, inoculée depuis longtemps avec des spores charbonneuses et maintenue à la température moyenne (15°-25°), un peu de lymph et de l'ensemencer dans un milieu nutritif quelconque (de ceux qu'on emploie pour la culture des bactéries), pour voir les spores germer et produire toute une génération de bactériidies filamenteuses absolument normales. Tous ces phénomènes ont été bien étudiés par M. Trapeznikoff (1) dans un travail, exécuté dans mon laboratoire. Il ressort de ses expériences que les phagocytes de la grenouille sont bien capables de protéger l'organisme contre le bacille charbonneux, en englobant et digérant les bactériidies à l'état végétatif et en empêchant la germination des spores englobées. Cette action phagocytaire est tout à fait importante, en présence du fait que les plasmas de grenouille permettent aux spores de germer et aux bacilles de se développer et de produire des cultures abondantes.

L'immunité des grenouilles vis-à-vis du bacille charbonneux que nous venons de relater et qui est assurée par l'activité des phagocytes, est constante dans les conditions de température que nous avons mentionnées (15°-25°), conditions qui suffisent cependant pour que des animaux à sang froid sensibles, comme le grillon ou l'hippocampe, périssent du charbon. La grenouille verte, espèce qui s'acclimate bien

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, T. V, p. 362.