

sérum humain, renfermant des spirilles, provoque aussitôt dans le péritoine des cobayes une phagolyse suivie d'un afflux considérable de leucocytes. Seulement, malgré l'arrivée de toute une armée de ces cellules, les spirilles continuent à se mouvoir rapidement. Pendant longtemps ces microbes échappent à l'avidité des phagocytes qui finissent cependant toujours par les englober. Seulement ce ne sont que les macrophages qui remplissent leur rôle phagocytaire (fig. 32 et 33),



Fig. 32. — Macrophage de cobaye, rempli de spirilles de la fièvre récurrente (d'après M. Sawtchenko).

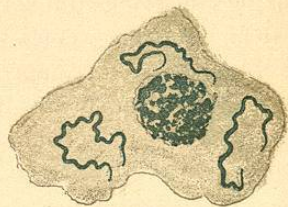


Fig. 33. — Macrophage de cobaye renfermant trois *Spirochaete Obermeyerii* (d'après M. Sawtchenko).

les microphages manifestant avec ténacité une chimiotaxie absolument négative. Or, comme les macrophages n'arrivent dans le péritoine qu'après les microphages, il est facile de concevoir que la phagocytose ne peut avoir lieu que tardivement. M. Sawtchenko arrive à cette conclusion que « dans la cavité péritonéale des animaux naturellement réfractaires, les spirochètes périssent à la suite de phagocytose à marche lente et non à cause d'une action des substances bactéricides des humeurs ». Conformément à ce résultat, cet observateur a pu constater souvent l'englobement de spirilles vivants, par les macrophages, dans des gouttes pendantes, préparées avec l'exsudat péritonéal de cobayes inoculés. Le phénomène est tout à fait pareil à celui que nous avons décrit à propos du spirille des oies.

Malgré la différence si grande entre les spirilles et le bacille charbonneux au point de vue de leur adaptation aux milieux environnants, le résultat général est le même chez tous ces microbes : les animaux doués d'immunité naturelle s'en débarrassent par l'intermédiaire des phagocytes.

Il serait impossible et même inutile de passer ici en revue tous les cas d'immunité naturelle contre les microbes infectieux. Nous devons par conséquent nous borner au choix de plusieurs exemples qui peuvent présenter un côté intéressant pour l'étude de l'ensemble du problème. Les spirilles, dont nous venons de relater l'histoire, se conservent bien dans le liquide péritonéal, sans changer leur forme, jusqu'au moment où ils sont captés par les macrophages. Essayons de voir par quel mécanisme se produit l'immunité naturelle contre des microbes qui se distinguent par une sensibilité toute particulière pour les influences extérieures et par un changement de forme considérable. C'est le vibrion cholérique et ses congénères qui répondent le mieux à ce postulat. Se trouvant dans des conditions défavorables, ces vibrions se transforment aussitôt en petits corps sphériques qui ressemblent beaucoup plus à des cocci qu'aux vibrions. Le vibrion cholérique est pathogène pour les rongeurs de laboratoire, notamment pour le cobaye, lorsqu'on l'injecte en assez grande quantité dans la cavité péritonéale. Vis-à-vis de doses plus petites, l'immunité naturelle est au contraire des plus manifestes. Lorsqu'on prend une race de vibrion cholérique de virulence moyenne et qu'on injecte dans le péritoine de cobayes une dose de culture non mortelle, on assiste aux phénomènes suivants (1). Les vibrions inoculés nagent vivement dans le liquide péritonéal, duquel presque tous les leucocytes ont disparu. Il ne reste plus que quelques lymphocytes qui se montrent indifférents vis-à-vis des influences qui provoquent une véritable phagolyse. Mais peu à peu les nouveaux leucocytes affluent dans l'exsudat et engagent la lutte avec les vibrions qui, tant qu'ils sont libres, conservent leur forme incurvée et leur entière mobilité. Ce sont surtout les microphages qui arrivent dans le péritoine. Quelques-uns d'entre eux commencent à englober des vibrions, mais cette phagocytose est rare au début. Plus tard elle devient beaucoup plus active. Les microphages et les macrophages saisissent des vibrions notoirement vivants et intacts. Quelquefois on peut les observer dans l'intérieur des vacuoles du contenu leucocytaire, animés de mouvements très vifs. Mais une fois englobés, beaucoup de vibrions se transforment en granules ronds. Ce changement de forme est constant dans l'intérieur des microphages, mais fait complètement défaut dans le contenu des macrophages (fig. 34 et 35). Finalement la phagocytose devient

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895. T. IX, p. 448.

complète et l'organisme se débarrasse des vibrions uniquement grâce à cette réaction. Même sept heures après l'injection des microbes, lorsque le liquide péritonéal, surchargé de leucocytes, est devenu épais et trouble, il reste encore quelques rares vibrions qui conservent toujours leur forme et leur mobilité normales. Une goutte de cet exsudat, maintenue en dehors de l'organisme à 38°, donne après quelques heures une culture abondante de vibrions très mobiles. Il faut donc



Fig. 34. — Microphage de cobaye rempli de vibrions cholériques, dont la majorité se sont transformés en granules.

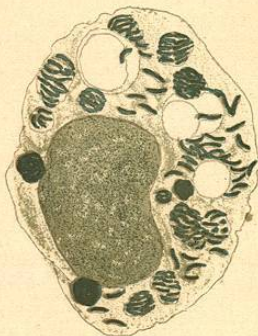


Fig. 35. — Macrophage de cobaye rempli de vibrions cholériques non transformés en granules.

bien conclure que la partie liquide de l'exsudat était impuissante à détruire et même à immobiliser les vibrions, tandis que les phagocytes vivants se sont montrés capables de les englober et de les digérer. L'exsudat péritonéal, retiré à une période où il ne renferme plus du tout de vibrions libres, donne encore pendant quelque temps des cultures de ce microbe. Mais bientôt après, il arrive un moment où l'exsudatensemencé reste stérile, ce qui prouve que les vibrions, englobés à l'état vivant par les phagocytes, ont été définitivement tués par les microphages et les macrophages.

Lorsqu'au lieu de vibrions cholériques de virulence moyenne, on en prend une variété, dépourvue complètement d'action pathogène, on remarque quelquefois qu'une partie de ces microbes, injectés dans le péritoine de cobayes normaux, se transforment en granules sphéri-

ques déjà dans le liquide de l'exsudat, sans aucun concours direct des phagocytes. Cette transformation granuleuse a été pour la première fois étudiée par M. R. Pfeiffer (1) et porte, à cause de cela, le nom de phénomène de Pfeiffer. Il est très limité dans l'immunité naturelle et ne se produit, comme nous l'avons démontré, que dans certaines conditions nettement déterminées. Le phénomène de Pfeiffer s'observe dans le liquide péritonéal. Il commence bientôt après l'injection des vibrions et a lieu pendant la période de la phagolyse. Dans d'autres parties du corps de cobayes, notamment dans le tissu sous-cutané et dans la chambre antérieure de l'œil, le phénomène de Pfeiffer ne se produit pas, ce qui n'empêche pas moins l'animal de résister très bien à l'inoculation des vibrions. Mais même dans la cavité péritonéale, il est facile d'enrayer la transformation granuleuse des vibrions par des moyens qui empêchent la phagolyse de se produire. Lorsqu'on injecte dans le péritoine de cobayes un liquide étranger, capable d'exciter l'action phagocytaire, comme le bouillon de veau, l'eau physiologique, l'urine, etc., on provoque d'abord une phagolyse passagère. Mais à ce stade un autre succède dans lequel les leucocytes deviennent très nombreux et beaucoup plus résistants qu'auparavant. Si l'on profite de cette période de stimulation leucocytaire pour injecter des vibrions aussi atténués que possible, on les voit devenir aussitôt la proie des phagocytes péritonéaux, sans que le phénomène de Pfeiffer se manifeste d'une façon quelconque.

Il est donc évident que cette destruction extracellulaire des vibrions que l'on observe quelquefois dans le péritoine est réellement l'œuvre de la microcytase, échappée des phagocytes pendant la période de leur avarie momentanée.

Après avoir analysé le mécanisme de l'immunité naturelle vis-à-vis de certains bacilles, spirilles et vibrions, il sera intéressant d'établir, si les mêmes règles peuvent être appliquées au cas des cocci. Le choix n'est pas embarrassant, car on pourrait également bien le fixer sur les staphylocoques, les pneumocoques, streptocoques ou gonocoques. Si nous nous arrêtons aux streptocoques, cela tient uniquement à ce que l'immunité naturelle contre ce microbe a attiré sur elle l'attention de plusieurs observateurs d'une façon particulière. Un second avantage du streptocoque est le haut degré d'immunité naturelle que manifeste vis-à-vis de lui une espèce de laboratoire aussi commode

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1894, T. XVIII, p. 1.

que le cobaye. M. J. Bordet (1) a fait à ce sujet un travail dans mon laboratoire. Il a vu que l'injection de streptocoques dans le péritoine y provoque une forte leucocytose qui aboutit à une destruction complète des microbes. Les leucocytes englobent rapidement la grande majorité des streptocoques et les détruisent; il ne reste plus que quelques individus isolés et libres qui se défendent, en s'entourant d'une auréole claire, mais qui finissent aussi par devenir les victimes de la voracité des phagocytes. Lorsqu'on augmente la dose de microbes injectés, la phagocytose se produit encore, mais quelques streptocoques réussissant à s'échapper, on voit se produire alors toute une nouvelle génération qui se distingue par l'épaisseur de l'auréole protectrice. Malgré l'afflux d'un grand nombre de leucocytes, ceux-ci n'englobent plus les microbes, ce qui amène leur généralisation dans l'organisme et la mort de l'animal. L'immunité naturelle peut donc être supprimée dans certaines conditions déterminées. M. Bordet (2) a voulu se rendre compte si les leucocytes ne remplissaient pas leur fonction phagocytaire à cause d'une paralysie de leurs mouvements, ou bien par suite d'une autre infirmité. Dans ce but il injectait dans le péritoine de cobayes, au moment où les streptocoques commençaient à prendre le dessus sur les leucocytes, une certaine quantité de culture de *Proteus vulgaris*. Ces petits bacilles devenaient au bout de peu de temps la proie des phagocytes qui, en même temps, se refusaient à



Fig. 36. — Exsudat péritonéal de cobaye avec des streptocoques libres et des bacilles *Proteus*, englobés par les microphages.

englober des streptocoques (fig. 36). Il se produisait une sorte de sélection de microbes dans le péritoine. Les *Proteus* disparaissaient à la suite de la phagocytose, tandis que les streptocoques prospéraient dans le liquide de l'exsudat et se multipliaient de plus en plus. Cette expérience qui réussit facilement, démontre d'une façon très précise la

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897. T. XI, p. 177.

(2) *Ibid.*, 1896. T. X, p. 104.

différence entre la sensibilité positive des leucocytes (vis-à-vis du *Proteus*) et négative (vis-à-vis du streptocoque). M. Bordet, conformément à l'opinion généralement acceptée, considère cette sensibilité comme une chimiotaxie, c'est-à-dire une sensation de la composition chimique du milieu environnant. Il faut bien admettre que la substance qui provoque la chimiotaxie des leucocytes n'est pas facilement diffusible et ne doit pas, par conséquent, se trouver à l'état dissous dans le plasma de l'exsudat péritonéal. Autrement les leucocytes refuseraient d'englober non seulement les streptocoques, mais aussi les petits bacilles *Proteus*, baignés dans le même liquide repoussant. Il est plutôt probable que la substance qui excite la chimiotaxie négative est contenue dans l'auréole qui entoure les streptocoques, qu'elle ne s'échappe que difficilement et à faible distance.

M. Marchand (1) a repris la recherche du même sujet au laboratoire de M. Denys à Louvain. Il a étudié la résistance naturelle du cobaye, du lapin et du chien contre le streptocoque. Lui aussi est arrivé à cette conclusion que la phagocytose constitue la principale arme de défense de l'organisme de ces mammifères dans leur lutte contre un microbe pathogène des plus redoutables. En partant d'une seule colonie de streptocoques, M. Marchand a obtenu deux races différentes, dont l'une est très virulente pour le lapin, tandis que l'autre se heurte à une résistance naturelle des plus efficaces. Cette immunité est due à l'activité des phagocytes qui détruisent les microbes de la façon ordinaire. Il annonce comme résultat général de ses études qu'« un streptocoque atténué est un streptocoque facilement phagocyté », tandis qu'« un streptocoque très virulent est un microbe délaissé par les leucocytes » et il ajoute qu'« un streptocoque est virulent parce qu'il n'est pas phagocyté » (*l. c.*, p. 270). Jusque-là, les opinions de M. Marchand sont conformes à celles de M. Bordet; mais elles deviennent contradictoires à partir du moment où il s'agit d'expliquer l'origine de la différence dans la conduite des leucocytes. M. Marchand se refuse à appliquer la théorie de la chimiotaxie dans ce cas et admet « que la phagocytose dépend de quelque propriété physique du microbe et se trouve par conséquent sous la dépendance des fonctions tactiles des leucocytes » (p. 292). Les expériences sur lesquelles il appuie sa conclusion ne peuvent cependant pas être considérées comme absolument démonstratives. Ainsi M. Marchand a

(1) *Archives de médecine expérimentale*, 1898. T. X, p. 253.

observé que les streptocoques atténués, transportés dans le liquide de culture de la variété virulente, sont tout aussi bien phagocytés que lorsqu'ils ont été injectés seuls. Il n'y a donc pas pour lui dans le liquide de culture du streptocoque virulent de substance soluble, capable d'exciter la chimiotaxie négative des leucocytes. Mais est-il bien prouvé que cette substance doit nécessairement passer dans le filtrat d'une culture virulente ? Si elle adhère intimement à l'auréole glaireuse, comme nous l'avons supposé, elle peut bien rester avec les corps des microbes, sans passer au travers du filtre d'une façon tant soit peu appréciable. La question ne peut pas être considérée comme définitivement résolue, mais toute la vraisemblance est du côté de la théorie de la chimiotaxie.

M. Marchand a également recherché si l'immunité vis-à-vis du streptocoque atténué ne pourrait pas être expliquée par le pouvoir bactéricide des humeurs des animaux réfractaires. Ses résultats ont été constants et précis. Le sérum sanguin de ses animaux n'a jamais manifesté aucun pouvoir bactéricide contre le streptocoque et la race atténuée, comme la race virulente, se développaient très bien, toutes les deux, dans les sérums de lapin, de chien et de cobaye.

Plus récemment, M. Wallgren (1) a repris l'étude de l'immunité et de la réceptivité de lapins vis-à-vis du streptocoque. Ses conclusions sont en général conformes à celles de ses prédécesseurs. Il a vu aussi que si le microbe injecté n'était pas très virulent, la phagocytose commençait bientôt après l'injection dans le péritoine et durait tant qu'il y avait encore des streptocoques disponibles. Dans les cas, au contraire, où la race des microbes était douée d'une virulence plus grande, il se produisait une phagocytose passagère au début de l'infection ; mais les streptocoques réussissaient à s'adapter à la lutte avec les leucocytes et les repoussaient à distance. La pullulation des microbes continuait alors sans entraves et l'animal ne tardait pas à succomber à une infection généralisée. M. Wallgren pense que, dans la défense de l'organisme contre le streptocoque, les produits des leucocytes détruits peuvent quelquefois jouer aussi un rôle.

Comme le mécanisme de l'immunité naturelle dans les trois groupes des bactéries — bacilles, spirilles (avec vibrions) et cocci — présente une très grande analogie, on pourrait croire qu'il est superflu de continuer l'analyse de ce phénomène. Et cependant notre aperçu ne serait

(1) *Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie*, 1899. T. XXV, p. 206.

pas complet si nous laissons, sans la mentionner, l'immunité naturelle de l'organisme animal contre des microbes qui se distinguent par une toxicité exceptionnelle. La première place dans ce groupe appartient incontestablement au bacille du tétanos.

Il doit paraître très choquant d'entendre dire que les animaux très sensibles au tétanos, comme le cobaye et le lapin, sont doués d'immunité naturelle vis-à-vis du bacille tétanique. Et cependant, ce fait si paradoxal a été établi d'une façon irréfutable par M. Vaillard et ses collaborateurs MM. Vincent et Rouget (1). Lorsqu'on injecte un peu de culture tétanique à un des animaux que nous venons de mentionner, le tétanos ne tarde pas à se déclarer. Après une période d'incubation, certains muscles se raidissent et le tétanos, de local qu'il était au début, se généralise en amenant l'issue fatale. Eh bien, lorsqu'on inocule des quantités de bacilles beaucoup plus considérables, mais que l'on a soin de débarrasser de la toxine tétanique, élaborée dans le liquide de culture, les animaux résistent sans présenter aucune trace de tétanos. Cette expérience, répétée maintes fois avec le même résultat, démontre bien que le bacille tétanique, privé du concours de la toxine, rencontre dans l'organisme des animaux, si sensibles à celle-ci, une opposition des plus efficaces. En quoi consiste-t-elle ? On pensait que, dans des maladies qui présentent un caractère si prononcé d'intoxication, comme le tétanos, la résistance ne dépendait nullement de la fonction phagocytaire. Aussi MM. Vaillard et Vincent étaient tout préparés à n'attribuer aucun rôle aux phagocytes dans l'exemple d'immunité naturelle qu'ils avaient découvert. Malgré cela, l'analyse détaillée des faits les a persuadés du contraire. Les cobayes et les lapins ne prennent pas le tétanos, après l'inoculation d'une quantité de spores



Fig. 37. — Leucocytes de lapins, remplis de spores tétaniques.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891. T. V, p. 4 ; 1892. T. VI, p. 385 ; 1893. T. VII, p. 755.