

et de bacilles tétaniques, débarrassés de la toxine, uniquement grâce à la phagocytose très prononcée. Cette injection est bientôt suivie d'un afflux très considérable de leucocytes qui se bourrent de spores et de bacilles, sans en être aucunement incommodés (fig. 37). Une fois que les phagocytes ont dévoré tous ces microbes, ceux-ci deviennent incapables de produire leur effet morbide. Les spores ne germent pas dans l'intérieur des phagocytes, mais y subissent au contraire une grave détérioration et finissent par disparaître complètement au bout d'un temps plus ou moins long.

Lorsqu'au contraire le bacille ou les spores tétaniques sont accompagnés de toxine préformée, celle-ci provoque, d'après l'avis de M. Vaillard, la chimiotaxie négative des leucocytes qui se tiennent à l'écart des microbes et leur permettent de se reproduire et de sécréter une quantité nouvelle de toxine. L'immunité naturelle de l'organisme contre le bacille tétanique peut être supprimée chaque fois que la défense phagocytaire est entravée par un moyen quelconque. Dans les conditions naturelles, ce sont le plus souvent les microbes adjuvants qui favorisent l'infection tétanique, en empêchant les phagocytes de s'emparer des spores avec une rapidité suffisante pour empêcher leur germination. Ce résultat fondamental, établi par MM. Vaillard et Vincent, a été souvent contredit à l'aide d'expériences insuffisantes (MM. Sanchez-Toledo, Klipstein, Roncali), mais, dans la suite, sa justesse a été confirmée pleinement. On a cité des cas dans lesquels les spores tétaniques, débarrassées de toxine, provoquaient quand même un tétanos mortel. Chaque fois que l'on inocule un petit fragment de culture tétanique en gélose, préalablement chauffée à 85° pour détruire la toxine, on produit le tétanos. MM. Vaillard et Rouget ont démontré que, dans ces conditions, les leucocytes ne pénètrent que dans la couche superficielle de la gélose, tandis que les spores germent et les bacilles pullulent dans sa profondeur. On peut également provoquer chez des animaux le tétanos mortel à l'aide de spores, débarrassées par le chauffage de leur toxine, en les inoculant avec de la terre stérilisée. Les particules de la terre protègent les spores contre l'agression des phagocytes et leur permettent de germer et d'empoisonner l'organisme. L'acide lactique produit un effet analogue, en détruisant et affaiblissant les phagocytes. Les microbes secondaires, le plus souvent inoffensifs par eux-mêmes, empêchent aussi la phagocytose des spores tétaniques et par cela même favorisent l'intoxication.

Les faits que je viens de résumer ont été démontrés comme règle pour plusieurs espèces de bactéries anaérobies pathogènes. Ainsi M. Besson (1) a démontré que le vibrion septique est par lui seul incapable de provoquer la septicémie et exige pour cela le concours d'autres microbes. MM. Leclainche et Vallée (2) ont étendu la même loi au bacille du charbon symptomatique (*Bacillus Chauvæi*), si important comme cause d'une épizootie des bovidés. Les spores de ce microbe, chauffées à 80°-85°, perdent la toxine préformée et deviennent incapables de produire l'infection. Dans ce cas aussi, ces spores deviennent, bientôt après l'injection, la proie des phagocytes qui les retiennent, les empêchent de germer et enraient leur action pathogène. Mais, si, à ces spores chauffées, on ajoute une certaine quantité de toxine, elles germent dans les tissus et provoquent une infection typique. Si l'on mélange des spores chauffées avec du sable stérile et si l'on introduit purement ces conglomerats sableux à des cobayes, ces animaux prennent presque toujours le charbon symptomatique mortel. Les spores de la partie superficielle des amas sableux sont facilement dévorées par les phagocytes; mais celles qui sont incluses dans la partie centrale des amas, pour quelque temps abritées contre ces cellules, germent dès qu'elles sont imprégnées par les humeurs de l'organisme. Lorsqu'on enveloppe le sable dans un sac de papier, la protection contre les phagocytes est encore plus complète, ce qui permet à presque toutes les spores de germer et de déterminer dans tous les cas l'infection mortelle. MM. Leclainche et Vallée concluent de leurs expériences « qu'il suffit de protéger mécaniquement la spore pour voir l'infection se produire; l'on ne saurait alléguer ici une modification de la virulence, comme lorsqu'on associe au virus une substance chimique, et le rôle exclusif de la phagocytose dans la protection apparaît en pleine évidence » (p. 221).

L'histoire de ces trois anaérobies prouve bien que l'immunité naturelle contre ces microbes ne peut être mise sous la dépendance ni d'un pouvoir bactéricide des humeurs, ni d'une propriété antitoxique quelconque, ni de l'incapacité du microbe à sécréter sa toxine dans les humeurs de l'organisme réfractaire. La cause de cette immunité se réduit uniquement à la réaction des phagocytes qui empêchent les microbes de produire leurs poisons.

Tout ce qui a été dit au sujet de l'immunité naturelle des Verté-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895. T. IX, p. 179.

(2) *Ibid.*, 1900. T. XIV, p. 202.

brés se rapporte aux cas de résistance contre les Bactéries. Mais peut-être l'immunité contre les microbes, appartenant à d'autres groupes, dépend-elle d'autres facteurs que nous n'avons pas encore suffisamment fait connaître au lecteur? Parmi les plantes inférieures, il y a encore des Blastomycètes (Torulas et Levures) qui sont capables de produire des infections, comme nous l'avons vu d'après l'exemple de la maladie des Daphnies.

Quelques observateurs sont en effet arrivés à cette conclusion que les différents Blastomycètes, introduits dans l'organisme réfractaire, y subissent une destruction complète déjà au bout de quelques heures, sans aucun concours de la phagocytose. C'est ainsi que M. Jona (1) explique la disparition des levures, injectées dans les veines ou le péritoine de lapins, par l'influence unique de la propriété microbicide de liquide sanguin. M. Gilkinet (2) s'associe à cette manière de voir. Il a injecté de la levure de bière (*Sacharomyces cerevisiae*) dans l'organisme de lapins et l'a vue disparaître peu de temps après. La destruction de la levure, d'après cet observateur, « se fait par l'intermédiaire des sucs plasmatiques » et « tient à une propriété spécifique des liquides organiques », dont la nature est « totalement inconnue dans son essence ». La phagocytose ne jouerait aucun rôle dans ce phénomène. Hâtons-nous de dire que déjà avant la publication des deux travaux que nous venons de citer, avait paru un mémoire de M. Schattenfroh (3) sur le même sujet. Cet observateur, qui a exécuté ses expériences dans le laboratoire de M. H. Buchner, à Munich, a très bien vu et décrit la destruction des levures injectées par les phagocytes. Par contre, ses essais sur le pouvoir microbicide du sang et du sérum ont échoué. Ce témoignage est d'autant plus important qu'il émane d'une école où le pouvoir microbicide des humeurs est considéré comme la principale arme de défense de l'organisme. Les faits, rapportés par M. Schattenfroh, sont parfaitement exacts et ont pu être confirmés dans mon laboratoire par M. Skchiwan (4). Cet observateur ne s'est pas contenté d'injecter des levures ordinaires (levure rose, *Sacharomyces Pastorianus*), mais a fait à des cobayes des inoculations de levures pathogènes, isolées par M. Curtis (5) dans un cas de

(1) *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1897. T. XXI, p. 147.

(2) *Archives de méd. experim.*, 1897. T. IX, p. 881.

(3) *Archiv für Hygiene*, 1896. T. XXVI, p. 234.

(4) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899. T. XIII, p. 770.

(5) *Ibid.*, 1896. T. X, p. 448.

tumeur myxomateuse chez l'homme. Le cobaye est réfractaire aux petites doses de cette levure, mais succombe aux injections de plus grandes quantités. M. Skchiwan s'est assuré que l'englobement des levures non pathogènes se fait avec une grande rapidité. Ainsi le *Sacharomyces Pastorianus* est englobé dans le péritoine de cobaye, déjà au bout de deux heures, presque exclusivement par les microphages. Quelques (3-4) heures après l'injection, l'ensemencement de l'exsudat péritonéal ne donne plus de cultures. Par contre, les levures pathogènes de Curtis résistent beaucoup plus longtemps à l'action des phagocytes. Après une période de phagolyse dans la cavité péritonéale, les leucocytes nouvellement arrivés en grand nombre commencent à saisir les cellules de levure. Le plus souvent, plusieurs macrophages se réunissent autour d'un même globule de levure, formant une sorte de rosace très caractéristique. Quelquefois, les macrophages se fusionnent pour produire une cellule géante, dont le centre renferme la cellule de levure. Celle-ci se défend contre la phagocytose, en sécrétant une membrane assez épaisse. La lutte entre les deux éléments vivants est assez longue; 24 à 48 heures après l'inoculation, toutes les levures sont entourées de phagocytes, parmi lesquels les microphages sont exceptionnels. Mais les parasites restent vivants encore 4 à 6 jours après leur injection dans le péritoine, ce qui est prouvé par les cultures que l'on obtient avec de l'exsudat ensemencé. Il faut donc en conclure que les levures ont été entourées de phagocytes lorsqu'elles présentaient tous les signes de vie. M. Skchiwan n'a pas mieux réussi que M. Schattenfroh à démontrer un pouvoir microbicide quelconque des humeurs vis-à-vis des Blastomycètes.

Il n'y a donc pas de doute que la résistance de l'organisme contre les levures suit les mêmes règles que dans la défense contre les bactéries.

Les microbes de nature animale sont beaucoup plus rares dans les maladies infectieuses que les végétaux microscopiques. L'impossibilité d'en obtenir des cultures rend la recherche encore plus difficile. Et cependant il existe des faits, capables de nous renseigner sur les moyens dont dispose l'organisme réfractaire vis-à-vis de quelques protozoaires parasites. Parmi ceux-ci les Trypanosomes jouent un rôle des plus importants. Une espèce de ce genre (*T. Lewisi*) produit une maladie infectieuse chez les rats et surtout chez le surmulot (*Mus decumanus*). Le sang de ces rongeurs en renferme souvent une très grande quantité et les petits Flagellés se conservent bien dans le

sérum, préparé avec du sang d'animaux malades. MM. Laveran et Mesnil (1), dans leurs études sur les Trypanosomes, ont injecté du sang défibriné, contenant de nombreux Trypanosomes, dans le péritoine de cobayes, qui manifestent une immunité naturelle contre ce parasite. Les parasites se conservent à l'état vivant pendant quelques jours, après quoi ils disparaissent complètement. Ce sont encore les phagocytes de l'exsudat péritonéal qui en débarrassent l'organisme, en englobant les Trypanosomes. MM. Laveran et Mesnil ont pu saisir, en examinant des gouttes pendantes, préparées avec l'exsudat péritonéal de leurs cobayes, des leucocytes en train de dévorer des Trypanosomes qui, par leurs mouvements agités, manifestaient bien leur état vivant. Une fois que les parasites étaient entièrement englobés dans l'intérieur des macrophages, leur disparition définitive se faisait avec une rapidité extraordinaire.

Nous avons essayé dans ce chapitre d'exposer devant le lecteur toute une série de phénomènes observés dans l'immunité naturelle chez les animaux. Nous avons passé en revue la résistance de l'organisme vis-à-vis des principaux groupes de bactéries et nous nous sommes arrêtés sur quelques-unes qui sont des plus aptes à s'accoutumer aux divers milieux, et sur d'autres qui, au contraire, présentent des exemples de microbes plus exigeants et plus délicats. Nous avons examiné l'immunité vis-à-vis des Blastomycètes et des animalcules parasites. Partout, chez les animaux inférieurs, comme chez les Vertébrés de toutes classes, nous avons toujours assisté à ce phénomène général : la résistance phagocytaire comme facteur principal et constant de l'immunité naturelle.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901. T. XV, septembre.

## CHAPITRE VII

### LE MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ NATURELLE CONTRE LES MICROBES

La destruction des microbes dans l'immunité naturelle est un acte de résorption. — Rôle de l'inflammation dans l'immunité naturelle. — Importance des microphages dans l'immunité contre les microbes. — Chimiotaxie des leucocytes et englobement des microbes. — Les phagocytes sont capables d'englober les microbes vivants et virulents. — La digestion des microbes dans l'intérieur des phagocytes se fait le plus souvent dans un milieu faiblement acide. — Propriété bactéricide des sérums. — Origine phagocytaire de la substance bactéricide. — Théorie de la sécrétion de la substance bactéricide par les leucocytes. — Comparaison du pouvoir bactéricide des sérums et des plasmas sanguins. — La substance bactéricide du sérum ne doit pas être considérée comme un produit de sécrétion des leucocytes ; elle reste dans l'intérieur des phagocytes, tant que ceux-ci sont intacts. — Les cytases. — Deux espèces de cytases : macrocytase et microcytase. — Les cytases sont des endoenzymes, se rapprochant des trypsines. — Changements de la colorabilité et de la forme des microbes dans l'intérieur des phagocytes. — Absence ou rareté des fixateurs dans les sérums des animaux doués d'immunité naturelle. — L'agglutination des microbes ne joue aucun rôle important dans le mécanisme de l'immunité naturelle. — Absence de la propriété antitoxique des humeurs dans l'immunité naturelle. — Les phagocytes détruisent les microbes sans que leur englobement soit précédé de la neutralisation des toxines.

Les faits que nous avons exposés dans le précédent chapitre nous autorisent bien à conclure que la destruction des microbes dans l'immunité naturelle, se réduit à leur résorption par les phagocytes. Nous voilà donc rentrés dans le chapitre que nous avons déjà étudié et dans lequel nous avons essayé d'établir quelques règles fondamentales. Il nous reste à voir jusqu'à quel point ces règles s'appliquent aux phénomènes de l'immunité naturelle contre les microbes infectieux.

L'introduction dans l'organisme animal de sang étranger, de spermatozoïdes de même espèce ou d'espèce étrangère, ou de n'importe quelle autre catégorie de cellules, de même que la pénétration des microbes dans les tissus ou les cavités du corps d'animaux réfractaires amènent avant tout une inflammation localisée, avec diapédèse d'une grande quantité de globules blancs. Au lieu d'inflam-