

de sodium, c'est ce dernier qui provoque la phagolyse la moins intense, cependant encore suffisamment évidente. Aussitôt après l'injection des liquides, la quantité de leucocytes dans la lymphe péritonéale diminue très notablement et ces cellules se retrouvent réunies en amas sur l'épiploon. Beaucoup d'entre elles manifestent des signes évidents d'affaiblissement et de destruction partielle. A côté des leucocytes, se trouvent des masses fibrineuses, ce qui confirme qu'une partie des leucocytes a subi une avarie grave et a cédé le fibrin-ferment qui détermine la coagulation de la fibrine. Lorsque M. Pierallini injectait des liquides qui contenaient en suspension des poudres colorées, telles que l'encre de Chine et le vermillon, il voyait ces substances s'accumuler sur le grand épiploon qui se montrait teint en noir ou en rouge. L'examen microscopique lui révélait une phagocytose peu intense et une quantité de grains colorés libres, au milieu de filaments de fibrine.

Les leucocytes qui, pendant cette phagolyse, laissent échapper le fibrin-ferment, pourraient bien aussi donner lieu au dégagement d'une certaine quantité de leur microcytase. Celle-ci passerait dans le liquide péritonéal et amènerait la production du phénomène de Pfeiffer. Si cette supposition est exacte, la suppression de la phagolyse aurait comme conséquence l'absence de la transformation des vibrions en granules. Il n'est pas difficile de vérifier l'hypothèse, car on connaît le moyen d'empêcher la phagolyse ou au moins de la réduire d'une façon très considérable. M. Issaëff (1), dans un travail, exécuté dans le laboratoire de M. Pfeiffer, a démontré qu'une injection intrapéritonéale d'eau physiologique, de bouillon, d'urine, etc., renforce les leucocytes et en amène une grande quantité dans le péritoine. Il a été facile de prévoir qu'une pareille injection servirait à diminuer l'intensité de la phagolyse. En effet, si l'on injecte d'abord quelques centimètres cubes d'eau physiologique ou de bouillon frais dans le péritoine d'un cobaye et si le lendemain on renouvelle la même opération, on constate qu'après la seconde injection, la phagolyse est beaucoup moins forte qu'après la première. M. Pierallini, qui a répété ces expériences, a observé que la phagocytose des grains colorés est beaucoup plus complète chez les cobayes, préparés par une première injection dans le péritoine. La quantité de fibrine sur l'épiploon est dans ce cas beaucoup plus réduite et tout l'ensemble des phénomènes démon-

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1894. T. XVI, p. 287.

tre que l'avarie des leucocytes, chez ces cobayes, est très considérablement atténuée.

Eh bien, nous avons pu établir que, dans le cas où la phagolyse est ainsi diminuée, le phénomène de Pfeiffer ne se produit pas ou bien ne se manifeste que d'une façon très faible. Si l'expérience a bien réussi, le liquide que l'on retire du péritoine d'un cobaye, préparé la veille et injecté avec une culture cholérique, est opaque et épais comme du pus. Il contient une masse de leucocytes en bon état, dont un grand nombre se chargent déjà après peu de minutes d'une quantité de vibrions. Le plasma de cet exsudat contient peu de vibrions, ayant bien conservé leur forme normale et qui ne présentent pas, sauf quelques exceptions, de transformation granuleuse. Un peu plus tard, il ne reste plus du tout de vibrions libres ; ils sont tous dans l'intérieur des leucocytes. M. Pfeiffer (1) s'est élevé contre les faits que je viens de résumer, car il n'a jamais pu empêcher la transformation granuleuse des vibrions, malgré l'injection préparatoire de chlorure de sodium. M. Abel (2), qui a répété les mêmes expériences, exprime une opinion moyenne : chez les cobayes préparés par des injections faites la veille, il a observé qu'une partie des vibrions se transformait en granules, tandis qu'une autre partie de ces microbes devenait la proie des leucocytes. Le fait est que la suppression de la phagolyse exige des conditions particulières : le bouillon à injecter doit être fraîchement préparé et, avant son introduction dans le péritoine, il doit être chauffé à 37°-39°. Même, en prenant ces précautions, il arrive quelquefois que l'expérience ne réussit pas bien. En la faisant, il faut se guider par l'aspect du liquide péritonéal que l'on extrait avec des petits tubes de verre. Si le liquide qui pénètre dans le tube est clair ou à peine trouble, ceci indique que la phagolyse a eu lieu, malgré l'injection préparatoire. L'expérience réussit bien dans les cas où l'exsudat péritonéal est très trouble et ressemble à du pus.

Comme la constatation de la suppression du phénomène de Pfeiffer en même temps que celle de la phagolyse présente une importance fondamentale, j'ai demandé à M. Garnier (3) d'exécuter des expériences nouvelles dans le but de trancher la question d'une façon définitive. Il a essayé toute une série de liquides pour l'injection préparatoire et a établi que le bouillon frais est celui qui donne les meilleurs

(1) *Deutsche medicin. Wochenschr.*, 1896, p. 120.

(2) *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1896. T. XX, p. 761.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897. T. XI, p. 767.

résultats. Chez des cobayes, où la phagolyse avait pu être réduite au minimum, la phagocytose commençait aussitôt après l'injection des vibrions. Déjà 2 et 5 minutes après, un grand nombre de microbes se trouvaient dans l'intérieur des leucocytes, tandis que les vibrions libres étaient à ce moment peu nombreux et ne subissaient pas de phénomène de Pfeiffer. M. Garnier a joint à son mémoire des reproductions photographiques de leucocytes, bourrés de vibrions, ce qui devrait persuader le lecteur le plus sceptique. Depuis sa publication, il ne s'est produit aucune objection, de sorte que cette question de la suppression de la transformation granuleuse des vibrions doit être considérée comme définitivement réglée. Du reste, j'ai pu en faire la démonstration à un grand nombre d'observateurs qui se sont assurés de la réalité du fait. Il faut donc bien accepter ce résultat que le phénomène de Pfeiffer ne se produit dans le péritoine qu'à condition qu'il y ait phagolyse. Et comme ce fait rend très probable que la microcytase, nécessaire à la transformation des vibrions, s'échappe des leucocytes avariés, il est nécessaire de vérifier cette supposition par une série d'autres expériences. Dans le cas où cette hypothèse serait exacte, le phénomène de Pfeiffer ne devrait pas se produire dans les endroits du corps qui ne contiennent pas ou presque pas de leucocytes préformés. Ces conditions peuvent être réalisées en injectant des vibrions cholériques dans le tissu sous-cutané ou dans la chambre antérieure de l'œil de cobayes, bien vaccinés contre le vibrion cholérique. Dans ces conditions, les vibrions conservent bien leur forme normale et ne se transforment jamais en granules, comme j'avais pu le démontrer dans mon travail sur la destruction extracellulaire des vibrions cholériques. M. Pfeiffer a combattu ce résultat, en affirmant que sous la peau de cobayes vaccinés la transformation granuleuse se produit régulièrement, quoique d'une façon plus faible et plus tard que dans le péritoine. La contradiction entre les expériences de M. Pfeiffer et les miennes s'explique de la façon suivante. En inoculant les vibrions dans le tissu sous-cutané ou en retirant l'exsudat formé à cet endroit, on produit quelquefois de petites hémorragies, ce qui amène la mise en liberté d'une certaine quantité de la microcytase des leucocytes qui se trouvent dans l'épanchement sanguin et qui abandonnent aussi dans le sang extravasé une partie de leur fibrin-ferment. Lorsque l'expérience réussit, c'est à-dire lorsqu'il ne se produit aucune hémorragie pendant les opérations, l'exsudat sous-cutané ne renferme que des vibrions normaux, sans trace de phénomène de Pfeiffer dans le liquide.

Si la transformation extracellulaire des vibrions en granules était la cause véritable de l'immunité acquise, l'absence de ce phénomène dans le tissu sous-cutané chez le cobaye vacciné devrait amener sa mort. En réalité, il n'en est rien et l'animal résiste très bien à l'inoculation des vibrions. Cette conclusion permet cependant une objection sérieuse. Comme le vibrion cholérique, dans la très grande majorité des cas, est incapable de produire l'infection mortelle lorsqu'il est inoculé sous la peau, même à des cobayes neufs, non vaccinés, cet exemple d'immunité doit être rangé dans la catégorie de l'immunité naturelle. Or, ce genre d'immunité peut dépendre d'autres causes que l'immunité acquise. Pour répondre à cette objection, il a fallu choisir une race de vibrions, capable de donner la mort par injection sous-cutanée. M. Mesnil (1), chef de notre laboratoire, s'est chargé d'exécuter les expériences avec le vibrion de Massaouh qui est considéré par quelques auteurs comme appartenant à l'espèce cholérigène. Inoculé sous la peau de cobayes neufs, il provoque la formation d'un œdème, dans lequel pullulent les microbes; il ne tarde pas à se généraliser dans l'organisme et amène la mort dans les 24 heures. Eh bien, ce même vibrion, injecté dans le tissu sous-cutané de cobayes bien vaccinés, est très bien supporté par ces animaux, sans qu'il se produise le moindre phénomène de Pfeiffer. Dans ces conditions, une partie des vibrions se réunissent d'abord en amas, mais il reste une proportion assez forte de microbes isolés et mobiles. Quelques heures après l'inoculation, le nombre des amas diminue; les vibrions isolés deviennent plus nombreux, ce qui indique une certaine adaptation du microbe au milieu où il se trouve. Mais jamais, tant que les vibrions restent libres dans l'exsudat sous-cutané, ils ne se transforment en granules.

M. Salimbeni (2), dans un travail exécuté dans mon laboratoire, a voulu se rendre compte si le phénomène de Pfeiffer se produit dans le tissu sous-cutané d'un cheval hyperimmunisé contre le vibrion cholérique. Cet animal avait reçu pendant 14 mois des quantités considérables de ce microbe et le sérum de son sang transformait les vibrions en granules avec une grande rapidité et intensité. Eh bien, malgré ces conditions si favorables pour la manifestation du phénomène de Pfeiffer, celui-ci ne se produisait jamais sous la peau du cheval. Les vibrions, injectés à cet endroit, subissaient en peu de

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896. T. X, p. 373.

(2) *Ibid.*, 1898. T. XII, p. 199.

temps une immobilisation complète, mais ils conservaient leur forme vibrionienne et restaient vivants pendant une série d'heures. L'exsudat, retiré jusqu'à 48 heures après l'inoculation, donnait encore des cultures du vibrion cholérique.

Comme il est plus facile d'introduire, sans effusion de sang, le vibrion cholérique dans la chambre antérieure de l'œil que sous la peau, et comme l'humeur aqueuse ne renferme pas de fixateur, l'absence de la transformation granuleuse dans le premier de ces deux endroits a pu être observée aussi par M. Pfeiffer lui-même. La constatation de ce fait ne présente aucune difficulté et on voit pendant longtemps des vibrions libres et parfaitement mobiles s'agiter dans l'humeur aqueuse. L'exsudat de l'œil renferme beaucoup de ces microbes vivants et son ensemencement sur des milieux de culture accuse un développement, même lorsque le liquide est retiré de l'œil plusieurs jours après l'inoculation.

Tout cet ensemble de faits soigneusement établis démontre d'une façon bien précise que la microcytase ne se rencontre dans les humeurs de l'animal vivant que dans les endroits où il y a beaucoup de leucocytes préexistants et dans des conditions où ces cellules subissent une phagolyse plus ou moins profonde. Ce résultat peut être corroboré par une expérience décisive. Lorsqu'à un cobaye bien vacciné contre le vibrion cholérique et dont le sérum produit *in vitro* le phénomène de Pfeiffer avec une grande rapidité, on injecte directement dans les veines une suspension de ces microbes, ceux-ci ne subissent pas le phénomène de Pfeiffer. Cette expérience a été exécutée et décrite par M. Bordet (1). Après avoir injecté dans la jugulaire d'un cobaye bien vacciné contre le vibrion cholérique, une suspension de ce microbe, il sacrifia l'animal une demi-heure après et constata, dans le sang du cœur, des vibrions, ayant conservé intactes leur forme et leur propriété de se colorer par le bleu de méthylène. L'ensemencement du sang du cœur, du foie et de la rate donna des cultures de vibrions. Chez un autre cobaye, hypervacciné contre le même microbe, et inoculé par le même procédé, le sang, retiré peu de temps (4-15 minutes) après, renfermait sur des préparations, traitées par le bleu de méthylène, des vibrions bien colorés, avec leur forme normale et parfaitement intacts. C'est la preuve la plus directe de l'absence du phénomène de Pfeiffer dans le

(1) *Annales de la Soc. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles*, 1895. T. IV.

liquide sanguin de l'animal vivant, jouissant d'immunité acquise très développée. Les vibrions, trouvés avec leur forme intacte, étaient logés dans l'intérieur des leucocytes.

M. Levaditi (1) a répété ces expériences dans mon laboratoire. Il a varié les conditions dans lesquelles les vibrions étaient injectés dans les vaisseaux sanguins. Il a pu observer quelquefois la phagolyse des leucocytes du sang et leur disparition presque complète de la circulation périphérique. Dans ces cas, les leucocytes avariés s'accumulaient dans les capillaires pulmonaires et on en voyait des masses qui entouraient une quantité de vibrions, transformés en granules. Mais il a été facile d'éviter la phagolyse, en préparant les animaux avec des injections d'eau physiologique ou de bouillon. Dans ces conditions, les leucocytes restaient dans le courant sanguin et englobaient les vibrions au bout de très peu de temps. Mais, tandis que les vibrions, qui se trouvaient encore libres dans le plasma du sang, conservaient leur forme et leur colorabilité intactes, ceux d'entre eux que l'on rencontrait dans l'intérieur des microphages, étaient déjà en grande partie transformés en granules. La rapidité avec laquelle ces phagocytes englobent et provoquent les changements des vibrions, est vraiment extraordinaire.

Nous voyons donc, dans ce cas, qui nous présente un exemple typique de réaction de l'organisme dans l'immunité acquise, une phagocytose très prononcée et presque instantanée. C'est ce même processus que nous avons déjà décrit dans le péritoine des cobayes vaccinés, chez lesquels la phagolyse était absente à la suite d'injection préparatoire. Dans le tissu sous-cutané et dans la chambre antérieure de l'œil, où le phénomène de Pfeiffer fait régulièrement défaut, la phagocytose suit son cours habituel et amène la destruction des vibrions. Ce résultat a été confirmé un grand nombre de fois, comme en témoignent les travaux cités de MM. Bordet, Mesnil et Salimbeni.

Il suffit de comparer l'extension du phénomène de Pfeiffer et celle de la phagocytose chez les animaux, immunisés contre le vibrion cholérique, pour s'assurer que le premier phénomène est limité, tandis que le second est général. On pourrait opposer à cette dernière conclusion le fait de l'absence de l'englobement des vibrions dans le liquide péritonéal des cobayes immunisés et non préservés contre la

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

phagolyse. Lorsqu'on retire, avec des petits tubes, de l'exsudat péritonéal, peu de temps après l'injection des vibrions dans le péritoine, on ne constate en effet qu'un phénomène de Pfeiffer très intense, la phagocytose faisant complètement ou presque totalement défaut. Mais ce procédé est insuffisant. Il est nécessaire, pour se rendre compte de ce qui se passe réellement dans la cavité abdominale, de sacrifier l'animal et d'examiner soigneusement le péritoine et surtout l'épiploon. Comme l'ont démontré d'abord M. Max Gruber (1) et plus tard M. Cantacuzène (2), le grand épiploon est dans ces cas recouvert d'une couche épaisse qui renferme une grande quantité de leucocytes, dont une partie sont remplis de vibrions; en outre, cette couche contient une masse de vibrions, en partie transformés en granules, en partie agglutinés ou isolés, ayant conservé leur forme vibronienne intacte. La phagocytose, avec le temps, devient de plus en plus prononcée et il est impossible de nier son existence ou de ne lui attribuer qu'un rôle secondaire.

Nous avons vu que la suppression du phénomène de Pfeiffer dans la cavité péritonéale et dans le sang, ou son absence totale dans le tissu sous-cutané et dans la chambre antérieure de l'œil, n'enlèvent aucunement au cobaye vacciné son immunité acquise. L'animal résiste très bien aux vibrions, sans que ceux-ci se transforment en granules dans les humeurs. Et cependant, cette transformation a lieu, mais uniquement dans l'intérieur des phagocytes. Comme il a déjà été exposé à propos de l'immunité naturelle (chap. VI, VII), les vibrions englobés par les microphages y subissent presque aussitôt un changement de forme, tout à fait pareil à celui qui s'observe dans le vrai phénomène de Pfeiffer. Les microphages sont souvent remplis d'une quantité de granules, issus des vibrions englobés, qui se digèrent totalement au bout de peu de temps. Ce fait, si constant dans la phagocytose des vibrions, nous fournit une preuve de plus de l'origine microphagique de la microcytase.

Si le phénomène de Pfeiffer ne présente qu'un cas particulier, dans lequel les vibrions se transforment en granules dans les liquides, contenant de la microcytase, il est tout naturel que sa suppression n'entraîne point l'infection mortelle des animaux vaccinés. Par contre, si la réaction phagocytaire, si répandue, joue réellement un rôle important dans l'immunité acquise, tout ce qui entrave la phagocy-

(1) *Münchener medic. Wochenschr.*, 1896, pp. 277 et 310.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 273.

tose doit en même temps compromettre l'état réfractaire. Dans l'intention de résoudre ce problème, M. Cantacuzène (1) a entrepris, dans mon laboratoire, un travail circonstancié à ce sujet. Il a établi que l'injection de l'opium, en dose non mortelle, narcotise le cobaye et empêche en même temps les mouvements des leucocytes. Des petits tubes de verre, contenant des vibrions cholériques et introduits sous la peau de cobayes vaccinés, se remplissent d'une quantité de leucocytes chez l'animal non narcotisé; chez le cobaye, qui a reçu de la teinture d'opium, les tubes, pendant plusieurs heures, ne renferment pas de leucocytes et ces cellules ne commencent à y pénétrer que plus tard. Eh bien, lorsque M. Cantacuzène injectait dans le péritoine de cobayes solidement vaccinés, une forte dose de vibrions cholériques, les animaux résistaient facilement à l'inoculation. Mais quand ces cobayes étaient soumis à l'influence de la teinture d'opium, la même dose de vibrions provoquait la mort. Chez ces animaux narcotisés, malgré la dilatation et l'hyperhémie considérables des vaisseaux, malgré l'hyperleucocytose notable du sang, la diapédèse ne se produit pas pendant les premières heures après l'injection de l'opium et ce n'est que plus tard (5, 6 heures après l'injection) que les leucocytes commencent à apparaître dans la cavité péritonéale. Les vibrions profitent de la période d'inactivité des phagocytes et pullulent, conservant leur mobilité et la propriété de se colorer par les couleurs d'aniline basiques. Lorsque les leucocytes retardés arrivent dans le péritoine, ils le trouvent déjà envahi par une masse de vibrions. Malgré cela les leucocytes, notamment les microphages, englobent une quantité énorme de ces microbes, ce qui n'empêche pas cependant les cobayes de mourir, quoique quelques heures plus tard que les témoins non vaccinés. Au moment de la mort, on ne trouve plus de vibrions libres dans l'exsudat, car ils ont été tous englobés par les microphages, dans l'intérieur desquels ils ont subi la transformation granuleuse. A l'autopsie de l'animal, on trouve sur l'épiploon une grande quantité de petits amas vibroniens qu'on ne rencontre jamais chez les animaux non soumis à l'action de l'opium.

Il a donc suffi de retarder seulement de quelques heures la réaction phagocytaire, pour que des cobayes, bien vaccinés, succombent sous l'action des vibrions. On comprendra facilement qu'en présence de

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 288.

ce résultat, on n'hésite pas à attribuer à la phagocytose un rôle beaucoup plus important dans l'immunité acquise qu'au phénomène de Pfeiffer.

L'étude d'autres maladies vibrioniennes ne peut servir qu'à corroborer les conclusions générales qui découlent de l'examen détaillé des processus intimes dans l'immunité acquise contre le vibron cholérique. Nous devons ici rappeler au lecteur la découverte de MM. v. Behring et Nissen du pouvoir bactéricide très prononcé du sérum sanguin des cobayes, vaccinés contre le vibron de Gamaleïa. Au moment où ce fait a été constaté pour la première fois, on avait le droit de penser que la propriété vibrionicide du sang pouvait expliquer à elle seule l'immunité acquise. Mais l'étude comparée des phénomènes qui se passent *in vitro* avec ceux qui ont lieu dans l'organisme vivant a bientôt démontré le peu de fondement de cette hypothèse. Tandis que les vibrions, ensemencés dans le sérum sanguin des cobayes hypervaccinés, y périssent en très grande quantité et souvent en totalité, ces mêmes microbes, inoculés dans le tissu sous-cutané des mêmes animaux, se conservent à l'état vivant pendant plusieurs jours. Le vibron de Gamaleïa est beaucoup moins capable de se transformer en granules que le vibron cholérique et on le trouve conservant sa forme normale même dans l'intérieur des leucocytes. Il n'y a donc pas lieu de rechercher dans ce cas le phénomène de Pfeiffer.

La destruction rapide et considérable du vibron de Gamaleïa *in vitro*, dans le sérum sanguin de cobayes vaccinés et la longue survie de ces microbes dans l'organisme vivant, nous montrent une fois de plus que les deux groupes de phénomènes ne doivent jamais être identifiés. D'un autre côté, ce fait fournit une nouvelle preuve que, pendant la préparation du sérum, parallèlement à la coagulation, il se produit un autre processus qui communique le pouvoir bactéricide au sérum. Il est de toute évidence qu'il s'agit ici encore, comme dans l'exemple du vibron cholérique, de la libération de la microcytase aux dépens des leucocytes détruits ou avariés. Agissant en commun avec le fixateur spécifique des humeurs, cette cytase amène la mort des vibrions, introduits dans le sérum. Dans l'organisme vivant, la microcytase n'étant pas libre, ces microbes, quoique influencés par le fixateur, résistent tant qu'ils ne sont pas devenus la proie des phagocytes. Dans un travail qui a fait le sujet de ma communication au Congrès international d'Hygiène de Londres en 1891 (1), j'ai

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891. T. V, p. 463.

démontré que la réaction phagocytaire se produit avec une grande intensité chez des cobayes, vaccinés contre le vibron de Gamaleïa. L'inoculation de ce microbe dans le tissu sous-cutané, inoculation qui provoque une infection rapidement mortelle chez les cobayes neufs, donne lieu, chez les animaux immunisés, à la formation d'un exsudat abondant, dans lequel les vibrions nombreux se heurtent bientôt à une résistance des phagocytes. Ceux-ci englobent les microbes vivants, les gardent pendant assez longtemps dans leur intérieur, mais finissent toujours par les digérer complètement. Pendant la dernière période de cette lutte, on trouve quelquefois, dans l'intérieur des leucocytes, des vibrions transformés en granules sphériques. C'est précisément avec ces cellules, remplies de microbes englobés, que j'ai pu exécuter pour la première fois une expérience qui depuis a été répétée souvent et qui a donné un résultat constant. Lorsqu'on retire à un cobaye bien vacciné une goutte d'exsudat sous-cutané, à une période où tous les vibrions sont depuis un certain temps englobés par les leucocytes, et qu'on la transporte, sous forme de goutte pendante, à l'étuve, à 35°-37°, on constate que les vibrions englobés se développent dans l'intérieur des phagocytes, morts en dehors de l'organisme. Les vibrions remplissent d'abord le contenu des leucocytes, et, continuant toujours à se reproduire, font éclater la cellule et se répandent dans le liquide de la goutte (fig. 40 et 41). Cette expérience prouve d'abord que les vibrions ont été englobés à l'état vivant et démontre ensuite que le plasma de l'exsudat a été incapable d'empêcher leur développement ultérieur.

Après avoir résumé les principaux phénomènes qui se passent avec les vibrions dans l'organisme, possédant l'immunité acquise, il nous faut rechercher si le mode de destruction et de disparition de ces microbes présente une portée générale. Il est tout naturel de commencer cette étude par les spirilles qui présentent sous beaucoup de rapports une grande analogie avec les vibrions. La tâche est facile surtout grâce à un travail très soigné, publié récemment par M. Sawtchenko (1) sur le *Spirochaete Obermeyeri* de la fièvre récurrente. Nous savons déjà, d'après ce qui a été dit dans le sixième chapitre, que les spirochètes, contenus dans le sérum de personnes, atteintes de cette maladie, sont détruits dans la cavité péritonéale de cobayes par l'intermédiaire des macrophages. Ce sont ces phagocytes qui as-

(1) *Archives russes de Pathologie*, etc., 1900. T. IX, p. 584. Sawtchenko et Melkich, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901. T. XV, p. 503.

surent l'immunité naturelle du cobaye contre le parasite de la fièvre récurrente. Chez les cobayes, auxquels on a injecté à plusieurs repri-

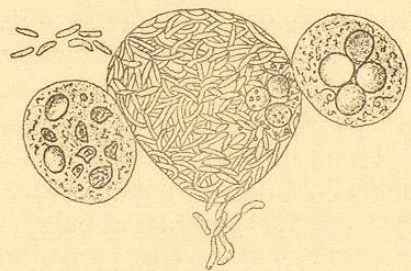


Fig. 40. — Vibrions (V. Metchnikowi), développés dans un microphage de cobaye vacciné.

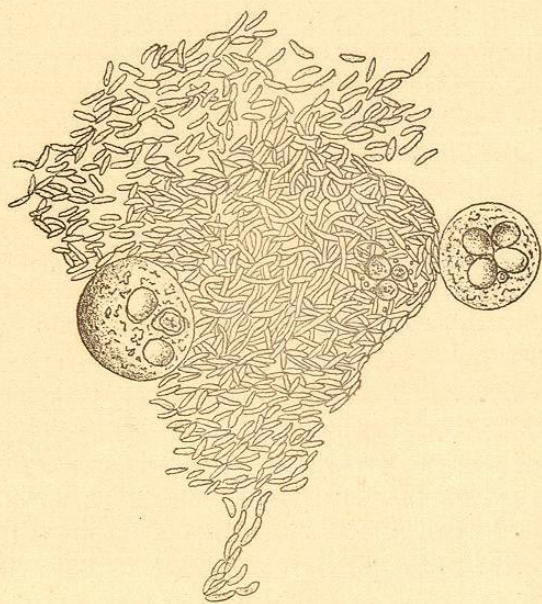


Fig. 41. — Vibrions (V. Metchnikowi) développés dans une goutte d'exsudat de cobaye vacciné. Les vibrions ont éclaté le microphage et se sont répandus dans le liquide.

ses du sang ou du sérum, renfermant des spirilles, la destruction de

ces microbes se passe d'une façon différente. Lorsque M. Sawtchenko introduisait dans la cavité péritonéale de cobayes, ainsi préparés, une quantité de *Spirochaete Obermeyerii*, il les voyait subir une transformation qui se rapproche du phénomène de Pfeiffer. Au bout de peu de temps, la plupart de ces microbes se présentaient sous forme de spirilles très délicats, auxquels étaient accolés des granules ronds. Il ne se produisait pas de transformation totale de spirilles en granules, mais une partie du contenu exsudait sous forme de gouttelettes sphériques. Les spirilles qui accusaient ces changements, perdaient leur mobilité et se réunissaient en amas. Il y avait donc incontestablement une destruction extracellulaire des spirilles, mais elle ne se manifestait que dans la cavité péritonéale. Injectés dans le tissu sous-cutané des cobayes préparés, les spirilles y provoquaient la formation d'un exsudat dur et peu abondant. Dans son contenu, on rencontrait des leucocytes, renfermant des spirochètes qui conservaient leur forme normale. Ces microbes se trouvaient exclusivement dans les macrophages et ne présentaient aucun signe du phénomène de Pfeiffer. La même absence de ce phénomène s'observait chez des cobayes neufs, auxquels on injectait la même quantité de spirilles sous la peau. Seulement, chez ces animaux, l'œdème, développé au point d'inoculation, était abondant et mou et la disparition des spirilles, c'est-à-dire leur englobement par les macrophages, se faisait notablement plus tard que chez les cobayes préparés. Il y a donc sous ce rapport une parfaite analogie avec les vibrions : dans les deux cas, absence de la transformation granuleuse sous la peau et englobement par les leucocytes de l'exsudat ; d'un autre côté, présence du phénomène de Pfeiffer dans le liquide péritonéal. L'analogie que je viens de signaler s'étend encore davantage. Ainsi, chez les cobayes, préparés par des injections répétées de sérum humain, riche en spirilles, M. Sawtchenko a pu tout aussi facilement supprimer le phénomène de Pfeiffer dans le péritoine qu'on le fait avec les vibrions. Il lui suffisait d'injecter la veille de l'expérience une certaine quantité de bouillon dans le péritoine de ses cobayes immunisés. Lorsque, 24 heures après, il leur introduisait au même endroit des spirilles, ceux-ci conservaient leur mobilité pendant des heures, ne manifestaient aucune transformation granuleuse et finissaient par être englobés entièrement par les macrophages.

On arrive, à la suite de ces constatations, à la conclusion que le sort des spirochètes de la fièvre récurrente dans l'organisme de