

cobayes, préparés par des injections préalables, est réglé par les mêmes lois que celles établies à propos de l'immunité acquise contre les vibrions. Les spirilles sont englobés et détruits par les phagocytes, sauf le cas où il se produit une phagolyse, grâce à laquelle la cytase, mise en liberté, attaque les microbes en dehors des leucocytes.

Après avoir découvert la transformation granuleuse des vibrions, M. R. Pfeiffer, en collaboration avec plusieurs de ses élèves, s'est mis à rechercher le degré de généralité de ce phénomène dans l'immunité acquise. Il a attiré son attention sur le coccobacille typhique, au sujet duquel il a publié (1) un travail très circonstancié, exécuté en collaboration avec M. Kolle. Ces observateurs ont profité de la découverte faite par MM. Beumer et Peiper (2), Chantemesse et Widal (3) et confirmée par d'autres savants, que les animaux de laboratoire, souris et cobayes notamment, peuvent être facilement vaccinés contre la maladie mortelle, produite par le microbe de la fièvre typhoïde. De même que dans l'infection expérimentale, provoquée par le vibron cholérique chez le cobaye, la vaccination des animaux contre le coccobacille typhique peut être très facilement obtenue soit avec des microbes vivants, injectés à la dose non mortelle, soit par des cultures stérilisées, soit encore par des liquides de culture, débarrassés des microbes par filtration. Chez les petits animaux de laboratoire, on obtient ainsi une immunité acquise des plus marquées et l'étude des phénomènes qui se passent dans l'organisme vacciné a démontré une analogie générale avec ceux qui ont été observés avec les vibrions. Dans la cavité péritonéale des cobayes immunisés, il ne se produit pas de phénomène de Pfeiffer proprement dit, c'est-à-dire que les bacilles ne se transforment en granules qu'en petit nombre et que la grande majorité conservent leur forme bacillaire ; mais ils éprouvent évidemment une forte avarie : ils deviennent immobiles et s'agglutinent plus ou moins complètement en amas. Cependant si l'onensemence un peu de ces microbes sur des milieux nutritifs, ils se développent bien et donnent des cultures abondantes. Le liquide péritonéal agit donc d'une façon incontestable sur le coccobacille typhique, mais beaucoup moins qu'il n'agit sur les vibrions cholériques l'exsudat péritonéal des cobayes, vaccinés contre ce vibron. Dans les deux cas, il se

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1895. T. XXI, p. 203.

(2) *Ibid.*, 1887. T. II, p. 110.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888. T. II, p. 54.

produit une phagolyse prononcée, grâce à laquelle se dégage la microcystase, dont l'effet sur le vibron est plus marqué que sur le microbe de la fièvre typhoïde. Cette avarie extracellulaire du coccobacille typhique dans le péritoine peut être facilement empêchée par une injection de bouillon, d'eau physiologique ou de sérum normal, faite la veille. La suppression de la phagolyse a donc pour conséquence, comme dans le cas des vibrions et des spirilles, la suppression de l'action extracellulaire sur les bacilles typhiques.

La même analogie s'observe dans les phénomènes qui ont lieu sous la peau. Le coccobacille de la fièvre typhoïde, introduit dans le tissu sous-cutané de cobayes vaccinés, sans être sensiblement avarié par le liquide de l'exsudat, subit une certaine agglutination. L'influence nuisible des humeurs est ici encore moins efficace que dans le péritoine. Mais, comme dans la cavité péritonéale de cobayes vaccinés et préparés avec du bouillon, dans l'exsudat sous-cutané aussi, ce sont les phagocytes qui détruisent les microbes. Il se produit dans les deux cas un très fort afflux de leucocytes, pour la plupart des microphages. Ces cellules englobent et digèrent les coccobacilles qui disparaissent définitivement au bout de quelque temps. Les microbes englobés par les microphages se transforment dans l'intérieur de ces phagocytes en granules, tout à fait pareils à ceux que l'on observe dans l'exemple du vibron cholérique. Sous ce rapport, l'analogie entre les deux microbes est parfaite.

M. Oppel (1) a répété dans mon laboratoire les recherches de M. Cantacuzène sur l'action empêchante de l'opium sur la phagocytose. Le résultat a été le même : sous l'influence du narcotique, les leucocytes n'intervenaient que tardivement, et par suite les cobayes bien vaccinés mouraient d'infection typhique. La même conclusion doit être tirée des expériences de M. A. Wassermann (2). Des cobayes, immunisés contre le microbe de la fièvre typhoïde, résistent bien contre une dose sûrement mortelle pour les témoins. Mais, lorsqu'en même temps que cette dose de microbes, on leur injecte une certaine quantité (3 c. c.) d'un sérum qui entrave la réaction phagocytaire, les cobayes perdent leur immunité et meurent d'infection typhoïde. Le sérum, employé par M. Wassermann, a été obtenu par la saignée de lapins, traités avec du sérum sanguin de cobayes. Le sérum de lapin, ainsi préparé, neutralise l'action de la cytase

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

(2) *Zeitschrift für Hygiene*, 1901. T. XXXVII, p. 173.

de cobaye, mais en même temps, comme l'a démontré M. Besredka (1), il exerce plusieurs autres fonctions et notamment celle d'empêcher la phagocytose. C'est donc surtout la fonction antiphagocytaire qui a servi à supprimer l'immunité acquise des cobayes dans les expériences de M. Wassermann. Celles-ci nous fournissent une nouvelle preuve de la grande importance de la réaction phagocytaire dans ce genre d'immunité, ce qui confirme encore une fois l'analogie entre le mécanisme de la résistance de l'organisme contre le coccobacille typhique et celui contre le vibron cholérique.

En présence de cette analogie si grande, il est inutile d'insister plus longuement sur les détails de l'immunité acquise des animaux contre la maladie expérimentale, provoquée par le microbe de la fièvre typhoïde. Il vaut mieux s'adresser à un autre exemple, choisi dans le groupe des bacilles. Nous croyons nécessaire de nous arrêter d'abord sur l'immunité acquise contre le bacille du pus bleu (*Bacillus pyocyaneus*) qui, pendant toute une série d'années, était considéré comme le meilleur exemple pour l'étude de ce genre d'immunité. M. Charrin qui le premier a obtenu une maladie expérimentale avec ce microbe, a publié plusieurs notes (2) sur l'immunité acquise du lapin vis-à-vis du bacille pyocyanique. Il a démontré la possibilité de vacciner ces animaux non seulement avec des bacilles vivants, mais aussi avec les produits de leur culture et il s'est mis surtout à étudier le sérum sanguin des animaux vaccinés comparativement avec le sérum de lapins neufs, par rapport au développement du bacille pyocyanique. N'ayant pu constater de pouvoir bactéricide proprement dit du sérum des lapins immunisés, M. Charrin, le premier, a attiré l'attention sur quelques modifications que subissent les bacilles, développés dans ce milieu. Il a observé que, dans ces conditions, il ne se produit pas de pyocyanine et, en collaboration avec M. Roger, il a démontré que, dans le sérum de lapin vacciné, le bacille pyocyanique forme des paquets, composés de chaînettes plus ou moins longues, tandis que dans le sérum de lapin neuf, sensible, ce bacille se développe sous forme de bâtonnets normaux, pour la plupart isolés.

De ces expériences *in vitro*, M. Charrin a conclu à un affaiblissement considérable dans les fonctions du bacille pyocyanique, soumis à l'influence des humeurs de l'organisme vacciné. M. Bouchard (3)

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901. T. XV, p. 209.

(2) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1889, pp. 250, 330, 627 ; 1890, pp. 203, 332, 495.

(3) *Les microbes pathogènes*, Paris, 1892.

a même développé une théorie de l'immunité acquise, dans laquelle le rôle principal est attribué à l'impossibilité pour le microbe, pénétré dans l'organisme réfractaire, de sécréter ses produits liquides qui empêchent la dilatation vasculaire et entravent par là la diapédèse. Mais précisément l'observation comparative des faits qui se passent chez des lapins, sensibles à la maladie pyocyanique et chez des lapins vaccinés, démontre l'impossibilité d'accepter l'explication de M. Bouchard. Ainsi l'inoculation du bacille du pus bleu sous la peau de l'oreille de lapins neufs, non vaccinés, provoque une forte réaction inflammatoire avec une hyperémie considérable ; la diapédèse des globules blancs se fait tardivement et la phagocytose ne s'accomplit et ne se détermine qu'au bout d'un temps très long. Chez les lapins vaccinés, dans les mêmes conditions d'infection, l'hyperémie des vaisseaux de l'oreille est insignifiante, mais la diapédèse est précoce et la phagocytose se produit d'emblée. Ce n'est donc point l'impossibilité pour les leucocytes de traverser la paroi vasculaire, due à l'absence de la dilatation des veines, qui les empêche d'arriver précipitamment au lieu du combat, mais c'est l'insuffisance de leur sensibilité positive qui est la cause de la phagocytose tardive et incomplète. Cette interprétation se confirme aussi pour les autres cas d'immunité acquise.

M. P. Müller (1) a insisté plus récemment sur le rôle du pouvoir bactéricide du sérum des animaux, vaccinés contre la maladie pyocyanique. Les résultats négatifs de ses prédécesseurs perdent pour M. Müller leur valeur, car toutes les expériences ont été exécutées dans des conditions d'aérobiose et ce n'est qu'en l'absence de l'oxygène libre que le pouvoir bactéricide peut s'exercer librement. Cet observateur s'est donc mis à comparer dans des conditions de vie anaérobie cette influence bactéricide sur le bacille pyocyanique, de la part des sérums, provenant d'animaux neufs et de vaccinés. Ses expériences ont démontré qu'en effet le sérum sanguin des animaux vaccinés est plus bactéricide que celui des lapins neufs. Seulement, avant de tirer quelque conclusion de ce fait, il est indispensable de poser cette question : les phénomènes, observés *in vitro*, sont-ils comparables à ceux qui se passent dans l'organisme vivant ? Il a été déjà tant de fois démontré dans les chapitres précédents, que le sérum sanguin que l'on obtient après la saignée et après la formation du caillot,

(1) *Centralblatt für Bakteriologie*, 1900. T. XXVIII, p. 577.

ne peut nullement être identifié au plasma du sang circulant, qu'il est tout à fait inutile de revenir encore une fois sur ce sujet. Lorsqu'on veut se rendre compte du mécanisme de l'immunité dans l'organisme vivant, il faut observer la marche des phénomènes dans l'animal vacciné et ne tirer des conclusions des observations *in vitro* qu'après une critique sévère. Tous les travaux sur l'immunité pyocyanique que nous venons de résumer, encourent le reproche de n'avoir pas suivi cette règle.

Après la découverte du phénomène de Pfeiffer chez des animaux, vaccinés contre le vibrion cholérique, on s'est mis beaucoup plus qu'auparavant à tenir compte des changements qui se passent au sein de l'organisme qui jouit de l'immunité acquise. C'est M. Wassermann (1) qui a tenté le premier d'appliquer la découverte de M. Pfeiffer au bacille pyocyanique. Avec une race renforcée de ce microbe, M. Wassermann a obtenu, chez le cobaye, une maladie expérimentale mortelle, contre laquelle il a pu vacciner ces animaux par des procédés divers.

Voici comment cet observateur décrit les phénomènes qui se passent dans le péritoine de cobayes immunisés. Bientôt après l'injection, les bacilles pyocyaniques deviennent immobiles, puis « les bâtonnets gonflent et fondent comme la cire dans l'eau chaude. La formation de granules, comme dans le choléra, n'a pu être observée que rarement. Le processus rappelle plutôt celui qui a lieu dans la fièvre typhoïde expérimentale, d'après la description de M. R. Pfeiffer. Dans tous les cas, le phénomène de dissolution se passe en entier dans le liquide de l'exsudat, sans le concours des leucocytes » (p. 284). On voit qu'il s'agit encore d'une sorte de phénomène de Pfeiffer atténué, sans transformation granuleuse, mais avec une immobilisation des bacilles. Comme M. Wassermann s'est contenté de l'observation du contenu péritonéal qui, ainsi que nous le savons déjà, ne donne qu'une image incomplète de l'immunité acquise, M. Gheorghiewsky (2) s'est mis dans mon laboratoire à étudier cet exemple d'une façon plus complète. Dans ce but, il a vacciné une série de cobayes avec des bacilles pyocyaniques vivants, ce qui est un procédé très sûr pour obtenir l'immunité acquise. L'examen du liquide péritonéal de ces cobayes vaccinés, retiré peu de temps après l'injection de bacilles, lui a montré une immobilisation et un certain degré d'agglutination

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1896. T. XXII, p. 263.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899. T. XIII, p. 308.

de ces microbes. Ceux-ci ne se transforment pas en granules, mais deviennent un peu plus trapus et épaissis. Ces modifications s'observent pendant la période de la phagolyse, lorsqu'on ne trouve dans le liquide du péritoine que quelques rares leucocytes. Environ deux heures après l'injection des bacilles, les leucocytes commencent à réapparaître dans l'exsudat péritonéal. Ce sont surtout les microphages qui ne tardent pas à saisir les microbes, dont une partie se transforme en granules. Peu d'heures après, l'exsudat, contenant une masse de leucocytes, ne renferme plus du tout de bacilles libres. Tous sont déjà inclus dans les microphages. Et cependant si l'on retire une goutte d'un pareil exsudat et qu'on la maintienne pendant quelque temps à 37°, on constate que les bacilles pyocyaniques se multiplient à l'intérieur des phagocytes, morts en dehors de l'organisme. On obtient ainsi des colonies de bacilles, ce qui prouve bien que ceux-ci ont été englobés vivants par les leucocytes. Cette expérience est donc tout à fait pareille à celle que nous avons décrite à propos du vibrion de Gamaleïa.

Même à un moment plus éloigné, 24 ou 30 heures après l'injection des bacilles, c'est-à-dire à une période où l'examen des préparations de l'exsudat péritonéal ne révélait plus du tout la présence de microbes, l'ensemencement d'une goutte de cet exsudat sur des milieux nutritifs donnait encore des cultures isolées du bacille pyocyanique, capable de produire les pigments caractéristiques. Encore plus tard, lorsque l'exsudat péritonéal demeurait stérile, l'autopsie des animaux permettait de reconnaître sous le revêtement péritonéal des petits points blancs, constitués par des leucocytes. L'ensemencement de ces amas donnait presque toujours des colonies du bacille pyocyanique, fournissant du pigment bleu. On voit, d'après cet exposé, que, même dans le péritoine des animaux vaccinés, les choses ne se passent pas du tout de façon uniforme, comme il semblait résulter du travail de M. Wassermann. Il y a bien un certain effet bactéricide dans le liquide péritonéal, mais tout à fait passager et limité à la période de la phagolyse. La plupart des bacilles résistent à cette attaque humorale et continuent leur lutte avec les phagocytes qui finissent par prendre le dessus. Dans le tissu sous-cutané, ce rôle de la réaction phagocytaire est encore plus général. M. Gheorghiewsky l'a étudié non seulement chez des cobayes vaccinés, mais encore chez une chèvre qui avait reçu à plusieurs reprises une grande quantité de bacilles pyocyaniques. Il a vu que bientôt après l'injection de ces microbes sous

la peau, le liquide qui s'accumule à cet endroit les immobilise et les agglutine en partie. Ce liquide est clair et ne renferme que peu de leucocytes et une quantité de bacilles ayant conservé leur forme normale. Quelque temps après, les leucocytes commencent à affluer au point d'inoculation et à englober les microbes. Au bout de 10 à 15 heures, toutes les bactéries sont saisies par les microphages et on n'en trouve plus de libres. Une goutte pendante de cet exsudat, transportée à l'étuve, se peuple de bacilles, ayant pour origine les microbes englobés par les leucocytes.

L'exsudat devient de plus en plus abondant au point d'inoculation et aboutit à un abcès, dont le contenu donne des cultures pyocyaniques pendant quinze jours. Les bacilles finissent cependant par disparaître définitivement et ceci grâce à l'action destructive des phagocytes et non du liquide de l'exsudat.

Ce rôle fondamental de la phagocytose dans l'immunité acquise vis-à-vis du bacille pyocyanique a pu être confirmé par M. Gheorghiewsky à l'aide d'expériences sur des cobayes vaccinés et soumis à l'influence de l'opium. Comme dans les expériences analogues de M. Cantacuzène sur le vibrion cholérique, la narcose par l'opium retarde la diapédèse, ce qui, pendant quelque temps, augmente les chances des bacilles. Il se produit bien une diapédèse et une phagocytose tardives qui amènent l'englobement des microbes, mais l'animal perd quand même son immunité acquise et finit par succomber, malgré la dose de bacilles pyocyaniques, insuffisante pour tuer un cobaye témoin, vacciné au même degré, mais non soumis à l'influence de l'opium.

L'exemple que nous venons d'analyser se rapporte donc à un microbe qui résiste mieux que les vibrions, les spirilles d'Obermeyer et même que le coccobacille typhique à l'action de la microcytase échappée des cellules pendant la phagolyse. Le bacille pyocyanique subit, dans les humeurs de l'organisme vacciné, l'influence du fixateur spécifique et peut s'immobiliser et être agglutiné. Mais cette action est insuffisante pour assurer l'immunité et si la phagocytose n'arrive pas à temps pour dévorer les bacilles, l'animal vacciné succombe. La réaction des phagocytes est donc indispensable pour que l'immunité acquise soit efficace. Sous ce rapport l'analogie est très grande entre la résistance de l'organisme vacciné contre tous les microbes (Vibrions, Spirochète, Coccobacille typhique, Bacille pyocyanique) que nous avons étudiés jusqu'à présent dans ce chapitre. Ces bactéries ont

encore ce caractère commun qu'elles sont toutes douées d'une mobilité considérable. En poursuivant l'examen des faits principaux sur l'immunité acquise contre les microbes, nous devons choisir encore quelques exemples dans le groupe des bacilles immobiles, parmi lesquels nous donnons la première place au microbe du rouget des porcs. Ce petit bacille a servi à plusieurs recherches importantes sur l'immunité acquise, dont l'une a produit à un certain moment une véritable sensation dans le monde des bactériologistes. A l'époque où l'étude détaillée de l'immunité acquise était encore à peine ébauchée, M. Emmerich (1), dans un travail fait en collaboration de M. di Mattei, a annoncé une découverte inattendue. Il s'est cru autorisé à affirmer que l'immunité acquise des lapins contre le bacille du rouget des porcs est due à la formation dans les humeurs d'une substance antiseptique qui détruit ce microbe en un temps extrêmement court. Cette substance, sécrétée par les cellules de l'organisme vacciné, agirait comme une solution de bichlorure de mercure et tuerait une masse de bacilles, introduits sous la peau, en un espace de 15 à 25 minutes. Cette découverte n'a pas été confirmée. Dans une série d'expériences que j'avais faites (2) pour élucider cette question, dans des conditions aussi favorables que possible pour la manifestation de la sécrétion bactéricide supposée, celle-ci ne s'est jamais produite. Non seulement les bacilles du rouget de porcs virulents, injectés sous la peau de lapins bien vaccinés, mais même les bacilles atténués des vaccins pastoriens, se maintenaient vivants dans l'exsudat sous-cutané pendant des heures et des jours. Plus longue a encore été la survie de ces bacilles, introduits dans la chambre antérieure de l'œil. Dans cet endroit, ainsi que sous la peau, la pénétration des bacilles provoquait une exsudation, riche en leucocytes, parmi lesquels prédominaient les microphages. Ces phagocytes commençaient aussitôt à s'emparer de microbes et ceux-ci se détruisaient non pas dans le liquide de l'exsudat, mais bien dans l'intérieur des leucocytes. Longtemps après l'englobement définitif des bacilles, 24 heures et plus après l'inoculation, l'ensemencement de l'exsudat donnait encore souvent des cultures dans des milieux appropriés.

M. Emmerich (3) a tâché de répondre à ces objections, se basant sur des expériences nouvelles. Mais celles-ci lui démontrèrent que le

(1) *Fortschritte der Medicin.*, 1888, p. 729.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889. T. III, p. 289.

(3) *Archiv für Hygiene*, 1891. T. XII, p. 275.

bacille du rouget des porcs ne disparaît de l'organisme vacciné que 8 à 10 heures après son introduction. Il n'est donc plus question d'une action bactéricide rapide, comparable à celle du sublimé, qui détruirait les microbes introduits en moins d'une heure. La limite de 8 à 10 heures, acceptée par M. Emmerich, est encore trop courte et est combattue par mes expériences ; mais elle suffit déjà pleinement pour que la réaction phagocytaire se fasse librement. C'est ce qui a lieu en réalité. M. Emmerich n'a pas poussé ses recherches vers ce point et ses réflexions théoriques n'ont pu affaiblir en quoi que ce soit la valeur de mes arguments, tirés de la constatation du fait de l'englobement et de la destruction intracellulaire des bacilles par les phagocytes.

Après une pause qui s'est produite dans la recherche du mécanisme de l'immunité contre le rouget des porcs, la découverte du phénomène de Pfeiffer a de nouveau revivifié l'étude de ce problème. Un élève de M. Pfeiffer, M. Voges (1), a cherché à appliquer les résultats, obtenus sur le vibrion cholérique, à l'immunité acquise vis-à-vis du bacille du rouget des porcs. Il s'est mis à étudier le sérum sanguin des animaux, vaccinés contre ce microbe, et a cru pouvoir affirmer l'existence d'un pouvoir bactéricide acquis. Dans aucune condition, il n'a pu observer rien de comparable au phénomène de Pfeiffer et il a dû avouer que l'influence bactéricide du sérum est faible et ne s'exerce que vis-à-vis des bacilles jeunes, munis d'une membrane encore très mince et peu résistante. M. Mesnil (2) a répété dans notre laboratoire ces recherches, mais il est arrivé à des résultats tout opposés à ceux de M. Voges. Le sérum sanguin des lapins, bien vaccinés contre le bacille du rouget des porcs, s'est montré plutôt un bon milieu de culture pour ce microbe et M. Mesnil affirme, à la suite de nombreux faits bien établis, que « *in vitro*, le sérum des lapins immunisés contre le rouget a un pouvoir bactéricide nul ou insignifiant ». Par contre, le même liquide a manifesté un pouvoir agglutinatif très marqué. Le bacille du rouget des porcs, étant par lui-même immobile, ne présente pas ce changement brusque que l'on observe avec les vibrions ou le coccobacille typhique, soumis à l'influence des sérums spécifiques, car ces microbes perdent aussitôt leur mobilité dans ces conditions. Mais le bacille du rouget, introduit dans le sérum spécifique des animaux vaccinés, se réunit en amas qui deviennent de plus en

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1896. T. XXII, p. 515 ; *Deutsche medicin. Wochenschr.*, 1898, p. 49 et *Zeitschrift für Hygiene*, 1898. T. XXVIII, p. 38.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 481.

plus volumineux et tombent au fond du vase, laissant surnager un liquide limpide. Lorsque l'onensemence ce bacille dans le sérum des vaccinés, on le voit se développer sous forme de chaînes, composées d'un grand nombre d'articles, qui se déposent au fond du tube. Seulement ces bacilles agglutinés ou développés en chaînes ne se présentent nullement atteints dans leur virulence. Débarrassés par le lavage du sérum qui les baigne, ils sont tout aussi virulents que les bacilles, développés dans du sérum de lapins neufs, non vaccinés. Il est important de constater que cette virulence se maintient, malgré que les bacilles, mis en contact avec le sérum d'animaux immunisés, s'imprègnent de fixateur spécifique, ainsi qu'il résulte des expériences de MM. Bordet et Gengou (1). Ces observateurs ont constaté en effet que, maintenus pendant 24 heures dans le sérum spécifique, chauffé à 55°, les bacilles du rouget des porcs acquièrent la propriété d'absorber les cytases, contenues dans le sérum des animaux neufs, non chauffé.

L'étude de l'immunité acquise vis-à-vis du microbe du rouget des porcs nous apprend d'abord qu'elle n'est pas due à une destruction extracellulaire, comparable à celle du phénomène de Pfeiffer ; cette immunité amène la production d'un fixateur et d'une substance agglutinative spécifiques, dont l'influence sur la résistance de l'organisme est faible ou nulle, à en juger par la virulence entière des bacilles agglutinés et imprégnés de fixateur. Quant à la réaction phagocytaire, c'est elle qui domine chez les animaux immunisés et qui amène la destruction intracellulaire des bacilles.

L'histoire de la bactériémie charbonneuse, un autre représentant du groupe des bacilles immobiles, est particulièrement intéressante et ceci d'autant plus que pendant longtemps les recherches sur l'immunité acquise se sont concentrées presque uniquement à l'analyse des faits, observés chez des animaux, soumis aux vaccinations anticharbonneuses à l'aide des deux vaccins pasteurien. On a réussi à rassembler de cette façon un grand nombre de faits importants, dont les principaux doivent être présentés au lecteur.

Déjà dans mon premier travail à ce sujet (2), j'ai remarqué que, chez le lapin, vacciné contre le charbon, les bactériemies, inoculées sous la peau, deviennent bientôt la proie des leucocytes qui s'accumulent à l'endroit menacé. Chez les lapins témoins, non vaccinés, les bacilles charbonneux restent au contraire dans le liquide de l'exsudat sous-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901. T. XV, p. 295.

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

cutané à l'état libre et seulement quelques rares bâtonnets s'observent dans l'intérieur des phagocytes. Ce fait a depuis été confirmé par moi-même (1) et doit être considéré comme définitivement acquis. Il en résulte que, chez les lapins vaccinés, les leucocytes manifestent vis-à-vis des bactériidies une chimiotaxie positive très prononcée, tandis que chez les lapins neufs, non vaccinés, la chimiotaxie des leucocytes dans le charbon du tissu sous-cutané est très nettement négative. Lorsqu'on inocule un peu de culture charbonneuse sous la peau de lapins vaccinés et de lapins neufs, on constate déjà au bout de quelques heures une différence très grande. L'endroit inoculé présente chez les premiers la formation d'une infiltration indurée qui pullule de leucocytes, surtout des microphages, en train de dévorer les bactériidies. Chez le lapin neuf, sensible, l'exsudat qui se produit est au contraire mou, riche en liquide et très pauvre en leucocytes. Les vaisseaux au voisinage sont fortement hyperémiés et le fait que les leucocytes n'arrivent pas au point inoculé ne tient nullement à l'absence de la dilatation vasculaire qui empêcherait leur diapédèse. Les vaisseaux sont beaucoup plus dilatés que chez le lapin vacciné, et cependant l'émigration chez ce dernier est incomparablement plus forte. Cette différence essentielle doit être attribuée à la sensibilité des leucocytes qui manifestent une chimiotaxie négative chez le lapin neuf et une chimiotaxie positive très accusée chez le lapin vacciné.

Il est facile de s'assurer, et cela a été fait à maintes reprises, que l'exsudat sous-cutané, très riche en leucocytes qui ont eu le temps d'englober toutes les bactériidies, inoculé à des cobayes, leur donne le charbon généralisé et mortel, ce qui prouve que la phagocytose s'est exercée vis-à-vis de bactériidies virulentes et partant bien vivantes. M. Marchoux (2) a exécuté, dans le laboratoire de M. Roux, des expériences nombreuses sur la vaccination des lapins et a pu observer aussi que les bactériidies inoculées provoquent une exsudation très riche en leucocytes et que ces cellules englobent et détruisent ces microbes. Les phagocytes débarrassent facilement l'organisme réfractaire des bactériidies à l'état végétatif, mais les spores résistent beaucoup plus longtemps. Dévorées par les leucocytes, elles y restent, sans germer, pendant des mois. M. Marchoux a obtenu des cultures bactériennes avec l'exsudat sous-cutané de lapins vaccinés, retiré 70 jours après l'inoculation.

(1) *Virchow's Archiv.*, 1888. T. CXIV, p. 465

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897. T. IX, p. 803.

Comme le pouvoir bactéricide du sérum sanguin par rapport à la bactériidie est surtout prononcé chez le rat, il était indiqué de chercher chez ce rongeur l'augmentation de cette propriété à la suite de la vaccination. M. Sawtchenko (1) a tenté d'aboutir à ce résultat dans un travail, fait dans mon laboratoire et déjà cité dans le sixième chapitre. Il a réussi à bien vacciner les rats blancs contre le charbon virulent et il a pu établir que chez ces animaux, rendus réfractaires, le sérum du sang « est bactéricide au même degré que chez les rats non immunisés ». Chez les rats vaccinés, « l'exsudat sous-cutané était aussi dépourvu de substances bactéricides que la lymphe des témoins ». M. Sawtchenko n'a pu constater d'augmentation du pouvoir bactéricide que dans l'exsudat péritonéal des rats vaccinés par injection de culture dans le péritoine.

Eh bien, malgré l'absence d'augmentation dans la propriété bactéricide du sérum sanguin et de l'exsudat sous-cutané chez des rats vaccinés, la réaction cellulaire se fait chez eux d'une façon toute différente des rats neufs, sensibles. Déjà au bout de peu de temps (3 à 5 heures) après l'injection sous-cutanée de bactériidies, chez les rats témoins (sensibles), il se produit un œdème évident, tandis que, chez le rat vacciné, il ne s'en forme pas du tout. L'exsudat, très peu abondant chez ce dernier, contient déjà une quantité de leucocytes et une phagocytose très déterminée, en même temps que chez le témoin, « les leucocytes ne se rencontrent que rarement, et parmi eux il y en a peu qui renferment des microbes ». Plus tard, cette différence devient encore plus accentuée. L'œdème du témoin se développe abondamment, s'appauvrit en leucocytes et s'enrichit en bactériidies qui continuent à pulluler. « Chez le rat immunisé, on trouve par contre non pas un exsudat clair, mais un liquide épais et purulent, rempli de leucocytes ». Ces cellules dévorent toutes les bactériidies et il n'en reste plus du tout de libres. « Encore après 14 heures, on voit des bactériidies englobées par les leucocytes, et l'on peut obtenir une culture charbonneuse en puisant au point d'inoculation. De plus, les cobayes ou les rats, inoculés par une goutte de cet exsudat (qui ne renferme pas de spores charbonneuses) succombent au charbon ».

Bien avant ces recherches sur l'immunité des rats, on a cherché à se rendre compte des différences que peuvent présenter les humeurs des animaux vaccinés, comparativement à celles des témoins sensibles

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897. T. XI, p. 881.