

pour atteindre ce résultat, il est nécessaire de présenter au lecteur encore un certain nombre de faits bien établis, nous le renvoyons au chapitre prochain qui sera entièrement consacré au problème que nous venons de mentionner.

CHAPITRE IX

MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ ACQUISE CONTRE LES MICROBES

Cytases et fixateurs. — Ce ne sont que ces derniers qui sont augmentés dans l'organisme immunisé. — Propriétés des fixateurs. — Leurs différences avec les substances agglutinatives. — Le rôle des dernières dans l'immunité acquise. — Propriété préventive des humeurs provenant de l'organisme immunisé. — Action stimulante des humeurs. — Le pouvoir préventif du sérum ne peut pas servir comme mesure de l'immunité acquise. — Exemples d'immunité acquise, dans lesquels les sérums ne manifestent pas de pouvoir préventif. — Phagocytose dans l'immunité acquise. — Chimiotaxie négative des leucocytes. — Théorie de l'atténuation des microbes par les humeurs des animaux immunisés. — Réfutation de cette théorie. — La phagocytose s'exerce sans que les toxines microbiennes éprouvent une neutralisation préalable. — L'origine des propriétés fixatrice et préventive des humeurs. — Le rapport de ces propriétés avec la phagocytose. — La théorie des chaînes latérales d'Ehrlich et la théorie des phagocytes.

Tandis que, dans l'immunité naturelle contre les microbes, les phénomènes humoraux ne jouent aucun rôle saillant, dans l'immunité acquise nous les voyons prendre une importance beaucoup plus grande. Le pouvoir bactéricide des humeurs, dans l'immunité naturelle, est réduit à bien peu de chose, car il a été établi que la propriété des sérums normaux de détruire les bactéries, ne correspond à aucun phénomène propre à l'organisme vivant, mais dépend des cytases, sorties des phagocytes *in vitro*, lors de la formation du caillot et de la séparation du sérum. La présence du fixateur, cet autre élément important dans l'immunité, n'a pu être démontrée dans les humeurs normales que dans des cas exceptionnels et en faible quantité. La propriété agglutinative de ces humeurs s'est également montrée peu développée et dépourvue d'importance dans l'immunité naturelle.

Dans l'immunité acquise contre les microbes, nous voyons au contraire les pouvoirs bactéricide et agglutinatif des humeurs s'accroître dans une grande proportion. Lorsqu'on eut découvert la propriété bactéricide si développée dans les sérums des animaux, vaccinés

contre les vibrions, on crut à l'acquisition d'une qualité nouvelle et purement humorale. M. R. Pfeiffer insistait notamment sur la différence fondamentale que présente le pouvoir du sérum des animaux immunisés de transformer les vibrions cholériques en granules, avec la propriété correspondante des sérums normaux. Dans le premier cas, le phénomène de Pfeiffer accusait une grande spécificité, tandis que, dans le second, il se montrait beaucoup plus général. Un sérum normal transforme en granules indifféremment des vibrions très distincts entre eux, tandis qu'un sérum d'un animal vacciné contre une espèce ou une race de vibrions déterminée, ne donne le phénomène de Pfeiffer qu'avec cette espèce ou race. Les recherches de M. Bordet (1) ont définitivement éclairci cette question. Ce savant a démontré que le phénomène de Pfeiffer est produit par tous les sérums à l'aide des mêmes substances, qui sont les cytases (alexine, ou complément d'Ehrlich). Seulement dans le sérum des animaux vaccinés, il s'ajoute à elles le fixateur (substance sensibilisatrice de Bordet, ou corps immunisant, ou ambocepteur d'Ehrlich) qui, lui, manifeste des propriétés spécifiques. Après avoir bien distingué les deux substances qui interviennent dans la transformation granuleuse des vibrions, M. Bordet a prouvé que, chez les animaux vaccinés, c'est le fixateur qui augmente en quantité, tandis que la cytase reste à peu près dans les mêmes proportions que chez l'animal neuf. Il a constaté en effet que, lorsqu'on prend une dose très petite de sérum d'un animal vacciné qui, par elle-même, est incapable de transformer les vibrions en granules, il lui faut ajouter à peu près la même quantité de sérum immunisé ou de sérum neuf pour que le phénomène de Pfeiffer se produise. La quantité de cytase, ce ferment soluble qui est nécessaire pour la production du phénomène, est donc à peu près la même dans le sérum d'un animal neuf et dans celui d'un animal bien vacciné. Tandis que la cytase n'augmente pas à la suite des injections vaccinales, le fixateur devient au contraire de plus en plus abondant. C'est donc ce second ferment soluble qui imprime ses caractères au sérum sanguin et à quelques autres humeurs des vaccinés. Nous avons déjà vu dans le précédent chapitre que le fixateur se retrouve dans le liquide de l'œdème des animaux vaccinés, quoique en moindre quantité que dans leur sérum sanguin. Nous avons mentionné également le fait que le fixateur ne se trouve pas du tout dans l'hu-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893. T. IX, p. 462.

meur aqueuse des animaux bien vaccinés. Il faut admettre que ce ferment n'est pas définitivement lié aux cellules qui le produisent, ce qui est le cas des cytases. Nous avons déjà développé longuement cette thèse que les cytases persistent dans l'organisme normal dans l'intérieur des phagocytes et ne s'en échappent que dans les cas où ces cellules se détruisent soit dans l'animal vivant (pendant la phagolyse), soit en dehors de l'organisme (pendant la préparation du sérum). Les expériences de M. Gengou avec le plasma et le sérum sanguin des animaux neufs ont pleinement confirmé cette donnée fondamentale que les cytases ne se trouvent pas libres dans le sang circulant. Il est évident que la même règle s'applique aussi à l'organisme, ayant acquis l'immunité. C'est pour cela que ni le phénomène de Pfeiffer ni aucun processus analogue qui exige l'action des cytases, ne se produisent jamais dans la chambre antérieure de l'œil, ni dans le tissu sous-cutané, ni dans l'œdème actif ou passif. C'est encore en vertu de la même loi que le phénomène de Pfeiffer n'a pas lieu même dans la cavité péritonéale et dans les vaisseaux sanguins des animaux vaccinés, chez lesquels les phagocytes ont été préservés de la phagolyse par des injections préalables de divers liquides (solution physiologique de sel marin, bouillon, etc.). Il serait certainement très intéressant de démontrer l'absence des cytases dans les humeurs des animaux immunisés par des expériences de même ordre que celles que M. Gengou avait exécutées avec les humeurs des animaux neufs. Mais la réalisation de ce postulat rencontre dans la pratique des difficultés trop grandes. Nous avons vu, à propos des expériences de M. Gengou, qu'il est impossible d'obtenir *in vitro* un liquide identique au plasma du sang vivant. Les plus grandes précautions dans le prélèvement du sang et dans la façon de le traiter ensuite sont insuffisantes pour empêcher la coagulation de se faire tôt ou tard. Or, comme dans le plasma des animaux immunisés, il y a toujours une quantité considérable de fixateur libre, il suffit d'une quantité infinitésimale de microcytase, échappée des leucocytes, pour que le phénomène de Pfeiffer ou un autre processus analogue se produise. Il faut donc encore beaucoup perfectionner les méthodes de préparation des plasmas en dehors de l'organisme, avant d'entreprendre des recherches sur le problème que nous avons abordé. Jusque-là, on est obligé de se contenter d'autres preuves, du reste déjà nombreuses et très démonstratives, de l'absence des cytases libres dans les plasmas normaux des animaux vaccinés.

Les cytases, se trouvant à peu près en même quantité et présentant les mêmes propriétés dans l'organisme, jouissant d'immunité naturelle ou acquise, c'est le fixateur qui distingue surtout ces deux catégories d'immunité. Or, le fixateur se trouve dans le sérum peut-être dans tous les cas d'immunité acquise. MM. Bordet et Gengou l'ont recherché par la méthode que nous avons déjà mentionnée dans le septième chapitre de cet ouvrage. On introduit dans le sérum une certaine quantité de microbes d'espèces diverses. Si les cytases, présentes dans le sérum au début de l'expérience en disparaissent à la fin, cela indique que ce ferment a été absorbé par les bactéries grâce au fixateur qui, par conséquent, devait se trouver aussi dans le sérum en question. La présence ou la disparition des cytases peuvent être démontrées par la production ou l'absence du phénomène de Pfeiffer avec les vibrions.

L'application de cette méthode a permis à MM. Bordet et Gengou (1) de s'assurer que le sérum des animaux, immunisés contre plusieurs espèces bactériennes (bacilles de la peste, de la fièvre typhoïde, du rouget des porcs, premier vaccin charbonneux, *Proteus vulgaris*) contiennent réellement une quantité facilement appréciable de fixateur. On peut donc admettre que la production de cette substance est à peu près constante dans l'immunité acquise contre les microbes et qu'elle constitue un des caractères les plus essentiels dans cette catégorie d'immunité.

On s'est demandé quelle est la nature de la substance que nous désignons sous le nom de fixateur. MM. Pfeiffer et Proskauer (2) ont essayé de résoudre cette question en se servant d'un sérum, agissant contre le vibrion cholérique et obtenu à la suite de la vaccination des animaux avec ce microbe. Ils ont exécuté une longue série d'expériences qui leur a permis de conclure que cette substance qu'ils appellent « choléraanticorps », ne peut être identifiée avec aucune des substances albuminoïdes du sérum. D'un autre côté, le fixateur n'est représenté par aucun des sels ou des substances extractives du sérum, car ces substances dialysent facilement, tandis que le choléraanticorps ne passe pas à travers la membrane dialysante. Le fixateur est en totalité précipité par l'alcool et est considéré par MM. Pfeiffer et Proskauer comme appartenant à la catégorie des ferments solubles, opinion certainement partagée par un grand nombre de savants.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901. T. XV, p. 289.

(2) *Centralblatt für Bakteriologie*, 1896. T. XIX, p. 161.

Mais qu'est-ce qui communique à ce ferment son caractère spécifique si remarquable ? Sans pouvoir répondre d'une façon précise à cette question, les auteurs que nous venons de citer signalent l'analogie de l'anticorps cholérique avec les ferments solubles des levures, étudiés par M. Emile Fischer et dont quelques-uns n'agissent que sur certains sucres déterminés d'une façon également très spécifique. Au point de vue logique, il conviendrait beaucoup d'attribuer la spécificité des fixateurs à quelque chose d'emprunté à l'espèce microbienne qui sert à leur production. On sait depuis longtemps que, dans les anciennes cultures du vibrion cholérique, ces microbes se transforment en granules sphériques, les arthrospores de Hüppe, qui ressemblent beaucoup à ceux qui se produisent dans le phénomène de Pfeiffer. Il y a donc incontestablement des produits vibrioniens qui agissent d'une façon semblable aux microcytases et il serait très intéressant si on pouvait les retrouver dans les ferments bactéricides de l'organisme. Une tentative de ce genre a été entreprise par MM. Emmerich et Löw (1) qui attribuent l'immunité acquise à une substance particulière qu'ils appellent « nucléaseimmunprotéïdine ». D'après leur supposition, les produits microbiens qui sont dégagés dans l'organisme pendant la période de la vaccination, ou les nucléases, se combinent avec des substances protéïques du sang et des organes, pour fournir la substance, désignée par ces auteurs sous un nom si compliqué. Dans leur dernière publication, MM. Emmerich et Löw décrivent même une méthode pour produire cette substance en dehors de l'organisme, en faisant agir du sang de bœuf ou mieux encore la rate broyée, sur la nucléase, produite par des microbes dans des vieilles cultures. Ils lui attribuent la propriété de dissoudre les bactéries diverses, de vacciner et de guérir plusieurs maladies infectieuses. Seulement ces auteurs ne disent pas si cette substance si remarquable est identique ou analogue aux ferments antimicrobiens, composés, comme nous savons, de la microcytase et du fixateur. Il faut penser qu'ils la croient semblable à l'alexine de Buchner qui est justement le mélange des deux substances que nous venons de nommer. Malheureusement, tout l'exposé de la théorie de MM. Emmerich et Löw ne peut rien moins qu'entraîner le lecteur, et dans leurs publications, on ne trouve aucune preuve de leurs affirmations. Plusieurs faits qu'ils avancent sont contraires aux données bien établies. Ainsi ils parlent de la dissolution complète des

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1901. T. XXXVI, p. 9.

bacilles du rouget des pores par leur « erysipelase-immunprotéïdine » soluble, chez des animaux vaccinés, ce qui n'a jamais été démontré par eux et qui se trouve en pleine contradiction avec des observations consciencieuses et bien faites. D'un autre côté, ils citent des faits qui se contredisent. La « pyocyanase-immunprotéïdine » est une substance d'un pouvoir bactéricide extraordinaire non seulement vis-à-vis du bacille pyocyanique, mais aussi de plusieurs autres microbes, comme les bacilles charbonneux, diphtériques, typhiques et pesteux. Cette substance dissout rapidement ces bactéries, et guérit la diphtérie et le charbon expérimentaux. Mais en même temps, elle est tellement sujette à l'invasion par les bactéries les plus banales, comme le *Bacillus subtilis*, qu'il faut la protéger en lui ajoutant des antiseptiques. A toutes ces contradictions, inexactitudes et incertitudes, il faut ajouter encore le conseil, donné par MM. Emmerich et Löw aux bactériologistes, de ne pas essayer de reproduire leurs expériences, car elles peuvent facilement ne pas réussir. Dans cet état de choses, je crois que, malgré toute la séduction que présente la tentative d'attribuer un rôle aux produits bactériens dans l'élaboration des substances antimicrobiennes, il faut renoncer à suivre plus loin les auteurs que je viens de citer. Il vaut mieux avouer son ignorance au sujet de la question de la composition chimique de ces substances en général et des fixateurs en particulier.

Comme les fixateurs résistent à des températures beaucoup plus élevées que celles qui détruisent les cytases, et se rapprochent sous ce rapport des substances agglutinatives si fréquentes dans les humeurs des animaux vaccinés, on a pendant longtemps manifesté une tendance à les identifier. Il est incontestable qu'entre les fixateurs et les substances agglutinatives, les analogies sont assez nombreuses. Toutes deux, elles se produisent en quantité pendant l'acte de l'immunisation et se trouvent non seulement dans le sérum sanguin, mais aussi dans les humeurs de l'organisme vivant, notamment dans les liquides des exsudats et des transsudats. Toutes les deux, elles dialysent à travers le parchemin moins difficilement que les cytases. M. Buchner (1) a établi que ses alexines (substances bactéricides du sérum normal) dialysent seulement dans le cas où le liquide inférieur est constitué par de l'eau pure ; la dialyse est au contraire nulle quand on remplace l'eau distillée par la solution physiologique du chlorure

(1) *Münchener medicin. Wochenschr.*, 1892, pp. 419, 982.

de sodium. Les fixateurs et les agglutinines, comme il a été établi par M. Gengou (1) pour ces dernières, passent à peu près totalement à travers le dialyseur quand il s'agit d'eau pure et passent encore à moitié quand le liquide inférieur se rapproche autant que possible du sérum normal.

Eh bien, malgré ces analogies, la propriété agglutinative doit être nettement distinguée du pouvoir fixateur des sérums. Dans ce liquide, provenant des animaux normaux, la propriété agglutinative est souvent très marquée lorsque le pouvoir de fixer les cytases fait totalement ou presque complètement défaut. MM. Bordet et Gengou (1) ont constaté aussi que les sérums des personnes, convalescentes de la fièvre typhoïde, qui ne se sont montrés que faiblement agglutinants, ont manifesté un fort pouvoir de fixer les cytases. Des faits que nous mentionnerons plus tard, confirment la différence réelle entre les propriétés fixatrice et agglutinative.

L'agglutination des microbes a été découverte à l'occasion des recherches sur les propriétés acquises du sérum sanguin des animaux vaccinés. MM. Charrin et Roger (2), cherchant à se rendre compte de la différence entre le sérum des animaux normaux et celui des animaux, vaccinés contre le bacille pyocyanique, ont remarqué que ce microbe se développait de la façon normale dans le premier et donnait au contraire des cultures particulières dans le second. Au lieu de pousser sous forme de bâtonnets, il s'allonge en filaments segmentés qui s'enchevêtrent entre eux et tombent au fond des tubes, laissant surnager le sérum limpide. J'ai pu non seulement confirmer l'exactitude de ce fait pour le bacille pyocyanique, mais l'étendre aussi aux vibrions de Gamaleïa et au pneumocoque (3). Dans tous ces exemples, il s'agissait de la modification des microbes, développés dans des sérums spécifiques, provenant des animaux vaccinés. Plus tard, M. Bordet (4), à l'occasion de ses recherches sur la bactériolyse des vibrions *in vitro*, a observé que ces microbes, introduits dans le sérum sanguin d'animaux vaccinés, perdent leurs mouvements et au bout de peu de temps se réunissent en amas plus ou moins volumineux. Ce fait fut confirmé par MM. Gruber et Durham (5) qui l'appli-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901. T. XV, p. 289.

(2) *C. r. de la Soc. de Biologie*, 1889, p. 667.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891. T. V, p. 473.

(4) *Ibid.*, 1895. T. IX, p. 462.

(5) *Münchener med. Wochenschr.*, 1896, p. 285.

quèrent pour la première fois au diagnostic des espèces bactériennes. Ils constatèrent que le pouvoir agglutinant des animaux vaccinés, quoique n'étant pas rigoureusement spécifique, peut néanmoins être utilisé pour la distinction de certaines bactéries, notamment du vibron cholérique et du coccobacille typhique. Mais, indépendamment de ce résultat, M. Gruber (1) essaya de formuler une théorie de l'immunité acquise, basée sur la propriété agglutinative du sérum. Il accepta, dans le phénomène de la destruction des microbes, l'idée de M. Bordet du concours de deux substances, dont l'une, la substance bactéricide proprement dite, n'est autre que l'alexine de Buchner, tandis que la seconde substance est justement celle qui agglutine les microbes. L'agglutination, d'après M. Gruber, consisterait dans le gonflement de la membrane bactérienne qui deviendrait visqueuse et amènerait ainsi l'accolement des microbes et la formation des amas. Transformées dans cet état et devenues immobiles, les bactéries subiraient plus facilement l'action destructive de l'alexine. Les phagocytes n'interviendraient dans ces cas d'immunité acquise que d'une façon purement secondaire, en englobant des microbes déjà fortement endommagés par l'agglutinine et l'alexine réunies. Le rôle principal dans cette immunité incomberait à la substance agglutinative qui serait un produit microbien, modifié par les macrophages et sécrété dans le sang.

La découverte de l'agglutination des microbes a acquis une grande importance surtout à la suite de son application au diagnostic de la fièvre typhoïde. M. Widal (2) a pu établir que les coccobacilles typhiques s'agglutinent facilement sous l'influence du sérum sanguin et d'autres humeurs (lait, transsudats, larmes, etc.), provenant des malades, atteints de fièvre typhoïde. Comme ce fait devait être utilisé pour la reconnaissance précoce de cette maladie, on s'est mis à l'étudier avec beaucoup de soin et on a réuni à ce propos une quantité de données intéressantes. Le résultat général de ces recherches est conforme aux conclusions de M. Widal et le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde a acquis une place importante parmi les méthodes pour reconnaître cette maladie. Seulement ce côté de la question ne nous intéresse pas au point de vue du problème de l'immunité qui nous préoccupe. C'est pour cette raison que nous ne pouvons entrer ici dans l'étude du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde et de quel-

(1) *Wiener klin. Wochenschr.*, pp. 183, 204.

(2) *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 1896, 26 juin.

ques autres maladies (choléra, tuberculose, pneumonie). Nous devons même nous abstenir de l'analyse des hypothèses émises sur le mécanisme de l'agglutination. Cette question a été beaucoup discutée entre les partisans des théories chimiques, d'après lesquelles l'agglutinine agirait directement sur la substance agglutinable des microbes, et les défenseurs de la théorie physique, exposée par M. Bordet (1), qui attribue l'agglutination à des modifications dans les attractions moléculaires qui unissent les éléments agglutinables soit entre eux, soit avec le liquide ambiant. On a pensé pendant quelque temps que l'observation de M. Roger (2), qui a vu les membranes cellulaires de l'*Oidium albicans*, cultivé dans le sérum spécifique des animaux immunisés, augmenter de volume et gonfler considérablement, tranchait la question en faveur de la théorie de M. Gruber. Mais l'objection, formulée par MM. Kraus et Seng (3) d'un côté et par M. Bordet de l'autre, a porté un coup très grave à cette manière de voir. Comme le sérum de M. Roger n'était pas débarrassé de ses cytases (alexine), la viscosité de la membrane du champignon ne devait aucunement être attribuée à l'agglutinine. Lorsque M. Bordet (4) montra que les globules rouges subissent, sous l'influence des sérums, une agglutination aussi forte que celles des microbes, on a pu étudier ce phénomène sur les hématies très volumineuses des oiseaux. Eh bien, dans ces cas, il n'a jamais été possible de constater aucune viscosité du stroma globulaire. Dans un mélange de globules rouges d'oiseau et de mammifère, soumis à l'action d'un sérum qui n'agglutine que les premiers, les hématies de mammifère ne s'accolaient jamais à celles d'oiseau, ce qui devrait arriver si la membrane des hématies agglutinées était réellement devenue visqueuse. Les faits, réunis jusqu'à présent, plaident donc en faveur de la théorie physique de M. Bordet qui trace une analogie entre les phénomènes d'agglutination et de coagulation.

Le point qui nous intéresse d'une façon particulière dans la question de l'agglutination est le rapport de ce phénomène avec l'immunité. Nous avons déjà mentionné, dans le septième chapitre, les arguments qui ne permettent pas d'attribuer à la propriété agglutinative des humeurs un rôle tant soit peu important dans l'immunité natu-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899. T. XIII, p. 225.

(2) *Revue générale des Sciences*, 1896. T. VII, p. 770.

(3) *Wiener klinische Wochenschr.*, 1899, p. 1.

(4) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 688.

relle contre les microbes. Il nous reste à étudier l'importance de cette propriété dans l'immunité acquise, où l'agglutination des microbes par les humeurs est beaucoup plus fréquente et plus intense que dans l'immunité naturelle.

La première question que nous devons poser est la suivante : la propriété agglutinative est-elle réellement constante dans les humeurs des animaux vaccinés ? Il est hors de doute que le sérum sanguin des animaux, ayant acquis l'immunité, est le plus souvent agglutinatif vis-à-vis du microbe correspondant. Cette agglutination peut être plus ou moins prononcée, mais elle existe dans la grande majorité des cas. Et cependant il y a des exemples où, malgré l'état réfractaire acquis à la suite de l'immunisation, le sérum ne manifeste aucun pouvoir agglutinatif. Après avoir constaté que plusieurs bactéries (*b. pyocyanique*, pneumocoque, *Vibrio Metchnikovi*) se développent dans le sérum des animaux vaccinés sous forme de filaments allongés et plus ou moins enchevêtrés, j'étais tout prêt à reconnaître une importance générale à ce fait. Mais l'étude d'un coccobacille qui produit la pneumoentérite des porcs et qui a été isolé par M. Chantemesse dans une épizootie à Gentilly, m'a assuré du contraire. Comme ce microbe se distingue par une grande mobilité, j'ai pensé (1) qu'il était identique à celui du « hog-choléra » des auteurs américains. M. Th. Smith (2), auquel j'en ai envoyé un échantillon et qui a une grande compétence dans cette question, l'a rapporté à l'espèce qui produit la « swine-plague ». On sait que la question de ces deux microbes n'est pas résolue définitivement, de sorte qu'il est impossible de se prononcer d'une façon absolue. Heureusement, au point de vue de l'immunité, qui nous intéresse particulièrement, elle n'a pas une grande importance. Le fait sur lequel je dois insister, c'est que le sérum de lapins, vaccinés contre le microbe de Gentilly, ensemencé avec ce coccobacille, donne des cultures très abondantes et uniformément troubles. Dans les recherches que j'avais entreprises à une période où l'on ne connaissait pas encore l'agglutination rapide des microbes, ajoutés d'emblée à du sérum spécifique, je constatais seulement que les coccobacilles qui poussaient dans le sérum sanguin des lapins vaccinés, présentaient leur forme normale et provoquaient un trouble général du liquide. Depuis lors, on a souvent observé que le mode de développement dans un sérum donne des indications encore plus délicates que l'aggluti-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892. T. VI, p. 289.

(2) *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1894. T. XVI, p. 233.

nation proprement dite, provoquée par le sérum, auquel on a ajouté un microbe, cultivé sur son milieu habituel. Ainsi, M. Pfaundler (1) a vu que le bacille coli et le *Proteus vulgaris*, qui n'étaient pas agglutinés par certains sérums, s'y développaient d'une façon inusitée et donnaient des filaments très longs et enchevêtrés. Lorsqu'un sérum est incapable de révéler ses propriétés par la réaction agglutinative proprement dite, on l'ensemence avec le microbe correspondant et on compare son développement avec celui dans un sérum normal. Souvent on constate une différence très marquée, lorsque le même microbe pousse en filaments dans le sérum spécifique et ne donne que des bâtonnets dans le sérum normal. Quelquefois on désigne même le premier mode de développement sous le nom de « réaction de Pfaundler ».

Eh bien, dans le sérum des lapins, vaccinés contre le coccobacille de Gentilly, il ne se forme pas de filaments, correspondant à la réaction agglutinative, mais il se produit des bacilles. Malgré cela, les fournisseurs de ce sérum résistent bien à l'infection. Plus récemment, M. Karlinsky (2) a étudié les propriétés des sérums d'animaux, traités avec les coccobacilles du hog-choléra et de la swine-plague. Il a pu constater que le sérum sanguin de bœuf, ayant reçu des cultures de hog-choléra à plusieurs reprises, était incapable, non seulement de tuer les coccobacilles des deux maladies porcines, mais même « ne produisait aucune agglutination » des deux microbes et ne pouvait point immobiliser ceux du hog-choléra. D'un autre côté, on a obtenu des sérums d'autres espèces animales (chien, porc) qui déterminaient l'agglutination typique du coccobacille du hog-choléra (3).

Dans le précédent chapitre, nous avons déjà cité l'expérience de M. Gengou sur le sérum d'un chien qui avait été traité avec une culture de charbon virulent. Ce sérum n'agglutinait pas la bactériodie, même celle du premier vaccin pastorien. Et cependant un second chien, traité avec une culture de ce bacille atténué, a fourni un sérum agglutinatif. L'immunisation du premier chien était poussée beaucoup plus loin que celle du second, tandis que les propriétés agglutinatives des sérums étaient en ordre inverse. M. Sawtchenko, dans son étude sur l'immunité contre le charbon, a établi que l'exsudat sous-cutané des

(1) *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1896. T. XIX, p. 491.

(2) *Zeitschrift für Hygiene*, 1898. T. XXVIII, p. 406.

(3) *Fifteenth ann. Report of the Bureau of Animal Industry*, 1898, p. 348. Pl. XI.