

directement dans la cavité péritonéale, après quoi les animaux acquièrent une immunité contre les doses sûrement mortelles de vibrions cholériques. M. Funck a vérifié le même fait pour l'infection par le coccobacille typhique et M. Bordet l'a confirmé par rapport au streptocoque. L'injection de bouillon peptonisé dans le péritoine de cobaye neuf, faite la veille de l'inoculation de la double dose mortelle du streptocoque, exerce une action préventive et empêche l'animal de mourir d'infection. Ce bouillon n'est ni bactéricide, ni atténuant, ni agglutinant; il est un bon milieu de culture pour le streptocoque et ne possède aucun pouvoir fixateur. Il n'agit donc pas directement sur la vitalité ou la virulence du microbe et pourtant il est nettement préventif.

D'après les recherches de M. Issaëff, les substances préventives par lui employées, doivent être rangées de la façon suivante dans leur action contre le vibrion cholérique. Nous les disposons dans l'ordre décroissant. La tuberculine est de toutes ces substances la plus efficace; après viennent la solution de nucléine à 2 0/0, le sérum humain normal, le bouillon, l'urine; la solution physiologique du chlorure de sodium est la moins active. Tous ces liquides empêchent l'infection vibrionienne et cette protection est efficace pendant quelques jours seulement; cette action préventive s'exerce vis-à-vis de diverses bactéries et n'a rien de spécifique.

M. Pfeiffer insiste tellement sur la grande différence entre le pouvoir préventif des sérums normaux ainsi que des autres liquides mentionnés, et celui des sérums antiinfectieux spécifiques, qu'il propose même de désigner la première catégorie sous la rubrique de *pseudo-immunité* ou *résistance*. Cette opinion est certainement exagérée, car il est très difficile de tracer une limite distincte entre les deux groupes de phénomènes. Il y a des sérums normaux, dont 0,1 c. c. suffit déjà pour obtenir l'effet préventif, comme il y a des sérums spécifiques dont il faut employer une dose beaucoup plus grande pour aboutir au même résultat.

Les liquides préventifs, autres que les sérums, ne manifestent leur influence qu'en provoquant une grande suractivité phagocytaire. A la suite de leur injection dans le péritoine de cobayes neufs, il se produit d'abord une phagolyse passagère qui est remplacée bientôt par un afflux très considérable de leucocytes. Cet état se maintient pendant 24 heures ou davantage et cède la place à l'état normal. C'est justement pendant la période de la plus forte leucocytose du liquide

péritonéal que se manifeste la plus grande résistance de l'animal vis-à-vis des microbes infectieux. Les vibrions sont rapidement englobés par les phagocytes, sans avoir subi préalablement aucune influence humorale. M. Bordet a fait la même constatation pour le streptocoque inoculé à des cobayes après une injection préventive de bouillon peptonisé.

Nous avons observé le même phénomène chez des cobayes et des rats blancs, inoculés avec le coccobacille de la peste humaine. Traités la veille avec du bouillon peptonisé fraîchement préparé, ces animaux opposent à ce microbe une résistance beaucoup plus prononcée que les témoins. L'injection de coccobacilles pesteux provoque une forte phagocytose de la part des macrophages. Ces cellules englobent des quantités de microbes qui, au bout de quelque temps, pas-

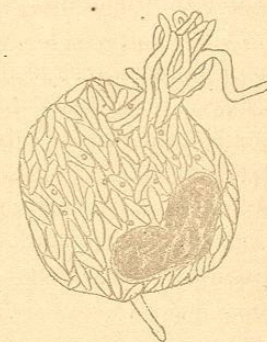


Fig. 42. — Culture du bacille pesteux développée dans l'intérieur d'un macrophage de cobaye.



Fig. 43. — Macrophage de cobaye, rempli de bacilles de la peste humaine.



Fig. 44. — Macrophage de cobaye avec des bacilles pesteux qui commencent à sortir du protoplasma.

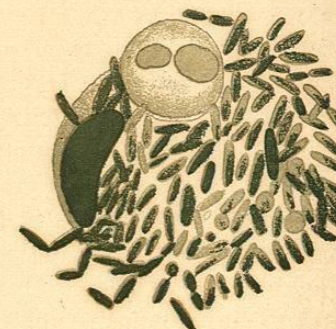


Fig. 45. — Macrophage de cobaye éclaté, à la suite du développement de bacilles pesteux dans son intérieur.

sent tous dans l'intérieur de ces phagocytes. Lorsqu'on retire une goutte de l'exsudat péritonéal à ce moment, on n'y trouve que des coc-



cobacilles intracellulaires (fig. 43). Il suffit de maintenir cette goutte pendant quelque temps en dehors de l'organisme et à la température convenable, pour voir périr les macrophages et les microbes se développer dans leur contenu. On obtient ainsi des cultures abondantes qui passent de l'intérieur des macrophages dans le liquide de l'exsudat (fig. 42, 44, 45). Lorsque les animaux ne sont pas suffisamment protégés, le même phénomène s'observe dans la cavité péritonéale de l'animal vivant. Les macrophages, bourrés de coccobacilles, éclatent, laissant échapper les microbes. Ceux-ci pullulent dans le liquide péritonéal et se généralisent dans l'organisme qui ne tarde pas à succomber.

M. Wassermann admet que « la résistance, augmentée par des moyens artificiels, n'est autre chose qu'un afflux actif et renforcé des compléments (cytases) vers un point de l'organisme, dans le but de digestion » (*Z. f. Hyg.*, T. XXXVII, p. 199). M. Wassermann ne s'explique pas sur la façon dont se produit cet afflux des cytases. Les recherches, tout à fait concordantes sur ce sujet de MM. Issaëff, Funck, Bordet et nous-même, ne laissent pas de doute que cet afflux se fait, non pas par l'intermédiaire des parties liquides, mais uniquement par les phagocytes, porteurs des cytases. Il est donc incontestable que dans l'immunité, conférée par l'eau physiologique, le bouillon et plusieurs autres liquides, il ne s'agit que d'une augmentation de la réaction phagocytaire. Dans l'immunité, conférée par des sérums normaux ou spécifiques, ce même facteur stimulant joue encore le rôle le plus important. Mais, à côté de lui, il y a intervention plus ou moins grande et plus ou moins fréquente, selon les cas, des cytases, apportées par les sérums préparés en dehors de l'organisme ou échappées pendant la phagolyse, ainsi que des substances vraiment humorales, comme les fixateurs et les agglutinines.

Parmi les substances non spécifiques, mais capables de conférer une immunité plus ou moins stable, il faut placer les produits d'autres microbes que ceux contre lesquels on veut protéger l'organisme. Déjà Pasteur (1) avait fait cette observation que lorsque le bacille charbonneux est inoculé à des animaux, en mélange avec d'autres microbes, par eux-mêmes inoffensifs, le charbon ne se développe pas et les animaux restent bien portants. Plus tard, M. Emmerich (2) a constaté que le streptocoque de l'érysipèle exerce une influence antagoniste vis-à-vis de la bactériidie. Il a réussi à immuniser et même à

(1) *C. r. de l'Acad. des Sciences*, 1877. T. LXXXV, p. 107.

(2) *Archiv für Hygiene*, 1887. T. VI, p. 442.

guérir des lapins, inoculés avec du charbon, en les soumettant à l'influence du streptocoque.

Ces expériences ont servi de point de départ à plusieurs travaux sur la vaccination des animaux contre le charbon avec des microbes divers, ainsi qu'avec leurs produits. MM. Pawlovsky (1), Watson-Cheyne (2) et Bouchard (3) ont établi que les bactéries peu pathogènes et même saprophytes, comme le *Coccobacillus prodigiosus*, le bacille de Friedländer et le bacille pyocyanique, étaient aussi capables d'empêcher l'infection par le bacille charbonneux de se produire. M. Freudenreich (4) a constaté que, non seulement le bacille du pus bleu vivant exerçait une action antagoniste, mais que le même effet pouvait être obtenu avec des cultures stérilisées de ce microbe. MM. Woodhead et C. Wood (5) ont étudié l'effet vaccinant de ces produits sur des lapins, inoculés avec la bactériidie charbonneuse virulente. Les animaux résistaient définitivement ou présentaient seulement une longue survie. Analysant les phénomènes qui se produisent dans ces conditions, les deux auteurs sont arrivés à la conclusion que l'action des cultures stérilisées du bacille pyocyanique est « indirecte et comme s'effectuant soit en s'opposant à l'action du poison sur les tissus, soit en stimulant certains tissus et en accroissant l'activité fonctionnelle ». Dans l'intention d'arriver à une interprétation précise de cette influence antagoniste, j'ai proposé à M. Blagowestchensky (6) de rechercher en détail les phénomènes qui se passent dans l'organisme des lapins, inoculés avec le bacille charbonneux et soumis à l'action de cultures stérilisées du bacille pyocyanique. Dès les premiers pas, cet observateur s'est trouvé en présence d'action directe de ces cultures sur la vitalité de la bactériidie. Ainsi le voisinage des premières avec le bacille charbonneux *in vitro* suffisait déjà pour gêner le développement de ce dernier. Dans ces conditions, il a fallu renoncer à rechercher le rôle des éléments cellulaires du lapin dans l'antagonisme des deux bactéries.

Le bacille de Friedländer s'est montré beaucoup plus commode pour ce genre de recherches, comme il résulte d'un travail de M. von Dungern (7), exécuté dans mon laboratoire. Cet observateur s'est

(1) *Virchow's Archiv.*, 1887. T. CVIII, p. 494.

(2) *London Medical Record*, 1887.

(3) *C. r. de l'Acad. des Sciences*, 1889. T. CVIII, p. 713.

(4) *Annales de Micrographie*, 1889, p. 465.

(5) *C. r. de l'Acad. des Sciences*, 1889. T. CIX, p. 985.

(6) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890. T. IV, p. 689.

(7) *Zeitschrift für Hygiene*, 1894. T. XVIII, p. 177.



assuré que « les bacilles charbonneux ne subissent aucun affaiblissement par les bactéries encapsulées de Friedländer, non plus que par les substances qu'elles renferment ». Ces microbes ne gênent en rien la bactériémie ni en dehors, ni en dedans de l'organisme et « lorsque l'infection charbonneuse ne se généralise pas, grâce à l'influence des bactéries encapsulées de Friedländer, ceci dépend de ce que les bacilles charbonneux sont englobés par les phagocytes au point d'inoculation et détruits dans l'intérieur de ces cellules » (p. 183).

Dans cette action des microbes étrangers sur ceux contre lesquels on veut préserver l'organisme, il s'agit donc de quelque chose d'analogue à ce que l'on obtient en immunisant avec des sérums normaux ou avec toutes sortes d'autres liquides. Dans les deux cas, l'immunité s'établit rapidement, mais elle est très passagère et se réduit à une stimulation de la résistance phagocytaire. L'action directe peut aussi intervenir, comme dans l'exemple du bacille pyocyanique ; mais elle n'est point indispensable. L'organisme, dont les phagocytes se trouvent dans un état de suractivité, peut se passer de cette action directe et se contenter, pour empêcher le charbon, de ses propres ressources.

Dans le même ordre de recherches que celles sur l'antagonisme entre le bacille charbonneux et plusieurs autres microbes, M. Klein (1) a démontré que, pour empêcher un cobaye de contracter la péritonite cholérique expérimentale, il suffit de lui injecter la veille une culture du vibron de Finkler et Prior ou de certaines autres bactéries. Ces expériences de M. Klein ont servi de point de départ au travail de M. Issaëff qui a amené la découverte de l'influence stimulante de toutes sortes de liquides, injectés dans le péritoine de cobayes.

Dans cette immunité fugace que l'on obtient avec des produits étrangers au microbe contre lequel on vaccine, le rôle le plus constant et par conséquent le plus important revient encore aux phagocytes. Seulement, il s'y associe une influence plus ou moins grande de substances, présentes dans les sérums, telles que les microcytases et les fixateurs qui peuvent exercer une action directe sur les microbes pathogènes. Dans tous les cas connus et analysés jusqu'à présent, l'intervention des parties vivantes de l'organisme est indispensable, par conséquent cette catégorie de l'immunité acquise entre les microbes ne peut pas être considérée comme véritablement passive.

(1) *Centralbl. f. Bakteriol.*, 1893. T. XIII, p. 426.

## CHAPITRE XI

### IMMUNITÉ NATURELLE CONTRE LES TOXINES

Exemples de l'immunité naturelle contre les toxines. — Immunité des araignées et des scorpions contre la toxine tétanique. — Immunité du scorpion contre son propre venin. — Propriété antivénimeuse du sang de scorpion. — Immunité des larves de *Oryctes* et des grillons contre la toxine tétanique. — Immunité et sensibilité des grenouilles vis-à-vis de cette toxine. — Immunité naturelle des reptiles contre la toxine tétanique. — Propriété antitétanique du sang des caïmans. — Immunité des serpents contre le venin des serpents. — Immunité de la poule contre la toxine tétanique. — Immunité du hérisson contre les poisons et les venins. — Immunité du rat contre la toxine diphtérique.

Comme c'est l'immunité contre les maladies infectieuses qui constitue le sujet principal de ce livre, la question de la résistance de l'organisme aux poisons ne nous intéresse qu'autant qu'elle se rapporte à l'immunité vis-à-vis des microbes. Il ne faut donc pas chercher ici un traité sur les intoxications proprement dites, ni sur l'immunité contre toutes sortes de poisons. Pour atteindre ce but, il faudrait dépasser de beaucoup les limites du sujet que nous avons choisi et entrer dans l'examen de questions pour lesquelles nous n'avons aucune compétence. Notre but principal sera de présenter au lecteur le résumé des connaissances actuelles sur l'immunité contre les toxines microbiennes et d'établir les rapports entre ce genre d'immunité et l'immunité contre les microbes infectieux. Mais, pour atteindre ce résultat, il nous faudra plusieurs fois sortir du cadre de notre programme principal et aborder certains problèmes qui touchent à la résistance de l'organisme vis-à-vis de poisons d'origine non microbienne.

Comme contre les microbes eux-mêmes, l'immunité contre les toxines peut être naturelle ou acquise. Beaucoup de poisons, étant connus depuis des temps immémoriaux, on a pu recueillir beaucoup de données sur la résistance de l'organisme contre eux à une époque où on n'avait aucune notion sur l'immunité contre les maladies infectieuses. Dans les intoxications, l'étiologie est souvent beaucoup plus évidente