

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 vibrion 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

et plus simple que dans les infections, et c'est encore une des raisons, pour lesquelles les notions anciennes étaient plus avancées au sujet de l'immunité contre les poisons qu'à celui de l'immunité contre les maladies infectieuses.

Nous avons déjà cité dans les précédents chapitres quelques exemples d'immunité naturelle des animaux inférieurs. Ainsi nous avons vu que les infusoires résistent bien à des poisons très violents pour une quantité d'animaux supérieurs, tels que les toxines tétanique et diphtérique et surtout l'ichtyotoxine du sérum d'anguille. Nous avons mentionné aussi l'exemple des larves de l'*Oryctes nasicornis* qui sont insensibles à de fortes doses de toxines de certaines bactéries et qui en même temps sont très sujettes aux infections mortelles par de très petites doses des mêmes bactéries. Ces mêmes larves, ainsi que celles du hanneton, sont cependant assez sensibles au venin de scorpion. Plusieurs autres espèces d'animaux articulés, qui ont été étudiées au point de vue de l'immunité contre les toxines, ont manifesté des particularités analogues. Ainsi les araignées et les scorpions se sont montrés réfractaires à la toxine tétanique. Dans une expérience, j'ai injecté, dans la cavité abdominale d'une Mygale du Congo (qui pesait 7 gr. 5) 1 c. c. de toxine tétanique, à deux reprises. Cette dose est suffisante pour tuer, avec les symptômes du tétanos, 1000 souris, dont chacune pèse le double. L'araignée vécut tout le temps à l'étuve à 36° et se porta très bien pendant les deux mois que dura l'observation. Elle n'a manifesté aucun symptôme même passager de raideur de muscles, ni aucun changement dans ses habitudes et ses fonctions naturelles. La toxine tétanique avait disparu du sang de la Mygale, mais ce liquide ne s'est montré à aucun moment doué d'un pouvoir antitoxique quelconque vis-à-vis de ce poison bactérien. Cet exemple d'immunité naturelle ne peut donc être nullement attribué à une propriété antitoxique des humeurs et doit être considéré comme un cas d'immunité des tissus, ou immunité histogène, d'après la terminologie de M. v. Behring. Seulement il est impossible de préciser son mécanisme intime, dans l'état actuel si imparfait de nos connaissances. En disant que l'araignée est réfractaire à la toxine tétanique parce que ses éléments sensibles sont dépourvus de récepteurs, capables de saisir le groupement haptophore de ce poison, on émettrait simplement une hypothèse qu'on n'est point en état de vérifier par la méthode expérimentale.

Le scorpion, ce représentant si connu des Arachnides à abdomen

segmenté, partage avec la Mygale l'immunité pour la toxine tétanique. Des scorpions d'Algérie et de Tunisie (*Scorpio afer* et *Androctonus occitanus*) supportent facilement des doses de ce poison, mortelles pour 1000 souris et davantage. Par rapport au poids, on peut leur injecter impunément 5.000 fois plus de toxine qu'à des souris, sans provoquer le moindre symptôme morbide. Les scorpions, comme les Mygales, vivent bien à l'étuve à 36° et c'est dans ces conditions qu'on les maintient lorsqu'ils sont soumis à l'influence de la toxine tétanique. Ici encore, nous avons affaire à un cas d'immunité histogène. Les humeurs de scorpion n'exercent aucun pouvoir antitoxique. Lorsqu'on mélange du sang de scorpion normal avec des doses diverses de toxine tétanique et que l'on injecte le tout à des souris, celles-ci prennent le tétanos et en meurent comme les témoins. Dans quelques expériences exceptionnelles, on pouvait constater un certain retard, mais il est certain que le sang de scorpion est en général incapable d'empêcher le tétanos chez les animaux sensibles à cette maladie.

Les scorpions, injectés avec de la toxine tétanique, ne la gardent pas longtemps dans leur sang. Peu de jours après l'injection, ce liquide, introduit sous la peau de souris, ne provoque plus aucune trace de tétanos. En préparant l'extrait de différents organes de scorpions traités avec de la toxine tétanique, on constate que c'est seulement le foie qui absorbe le poison. On l'y trouve peu de jours après l'injection de la toxine et on constate que celle-ci y reste inaltérée pendant longtemps. L'exsudat du foie de scorpions, sacrifiés un mois et plus après l'introduction de la toxine dans la cavité générale, provoque chez des souris un tétanos typique et mortel.

La présence de la toxine tétanique dans l'organisme des scorpions ne donne lieu à aucune production d'antitoxine. Au moins toute une série d'expériences que nous avons exécutées dans cette direction n'ont jamais donné de résultat positif. Les scorpions résistaient bien à des doses répétées de la toxine tétanique et vivaient sans trouble à 36°, mais leur sang n'a manifesté à aucun moment la propriété d'empêcher les souris de prendre le tétanos mortel. Et cependant le scorpion est capable de posséder le pouvoir antitoxique.

Tout le monde connaît la légende du prétendu suicide des scorpions. On raconte que lorsque cet animal se trouve dans des conditions où sa mort est inévitable, il se pique le corps avec le bout de sa queue et se tue à l'aide de son propre poison. On a décrit même une

façon simple pour reproduire cette expérience. On entoure le scorpion d'un cercle de feu. L'animal se jette de tous côtés pour trouver une issue et, se voyant perdu, il se donne le coup de grâce. M. Bourne (1), à Madras, a bien étudié cette question sur une grosse espèce de scorpion des Indes et a démontré toute l'inexactitude de cette histoire du suicide qui présenterait un exemple unique de mort volontaire chez des animaux. En reproduisant l'expérience classique, il a observé qu'entouré de feu, le scorpion est soumis à une température très élevée. Or, à partir de 40°, il commence à s'affaiblir et au voisinage de 50°, il entre dans un état comateux. D'un autre côté, M. Bourne a prouvé que le venin de scorpion, mortel pour les grandes araignées, les insectes et les vertébrés, était inoffensif pour les individus de l'espèce qui le fournit.

Nous pouvons confirmer toutes ces données du savant anglais. A l'époque où j'étudiais l'embryologie du scorpion, j'ai répété maintes fois l'expérience du prétendu suicide, sans jamais arriver à un résultat positif. D'un autre côté, j'ai pu souvent m'assurer de l'inocuité du venin de scorpion, injecté aux individus de même espèce. Bien plus, j'ai pu constater d'une façon très précise que le sang de scorpion est doué d'un pouvoir antitoxique incontestable. Il suffit d'en ajouter 0,1 c. c. à une dose de venin qui tue les souris en une demi-heure, pour que la souris, injectée avec ce mélange, résiste définitivement. Ce pouvoir antitoxique est le même chez le *Scorpio afer* et chez l'*Androctonus* d'Algérie. Par contre, l'émulsion du foie de scorpion est absolument incapable d'empêcher l'empoisonnement mortel des souris.

Cet exemple de propriété antitoxique est le seul que j'aie pu constater chez un invertébré. Faut-il le considérer comme un cas de pouvoir antivenimeux naturel inné, ou bien acquis au cours de la vie ? Il n'est pas facile de résoudre cette question par voie expérimentale. On peut bien avoir des scorpions nouveau-nés et les élever pendant quelque temps. Mais la quantité de sang qu'ils fournissent est insuffisante pour être injectée dans un but préventif. Les scorpions vivent mal entre eux et on les trouve souvent en lutte acharnée et mortelle, dans laquelle les plus forts tuent les faibles et sucent leur sang. Il est donc possible que, pendant la vie, les scorpions trouvent moyen de se vacciner contre leur poison soit par voie intestinale, soit à la suite

(1) *Proceedings of the Royal Society*, 1887. T. XLII, p. 17.

des piqûres provoquées par la pointe de leur queue. Il serait très intéressant d'étudier cette question dans de bonnes conditions, car elle est capable d'éclairer le problème de l'origine des antitoxines, au point de vue général. Dans tous les cas, l'acquisition d'une propriété antitoxique du sang chez les Invertébrés doit se faire lentement et péniblement, ce que prouve notre insuccès avec la toxine tétanique.

Les insectes supportent en général très bien l'injection de ce dernier poison. Mais comme la toxine tétanique (nous le développerons plus tard) n'agit bien et en faibles doses qu'à température élevée (au voisinage de 30°), et comme la grande majorité des insectes ne s'acclimatent pas facilement à cette chaleur, il a fallu faire un choix parmi les espèces capables de vivre à ces hautes températures. C'est la larve de l'*Oryctes* qui convient le mieux à ce genre d'études. Elle vit très bien à 30°-36° degrés et se montre, dans ces conditions, beaucoup plus résistante à l'infection par les *Isaria* qu'à des températures plus basses. On peut la conserver pendant des mois à l'étuve dans des cristallisoirs, remplis de terre mélangée avec du tan. Des injections de quantités énormes de toxine tétanique très active, pratiquées directement dans le sang, laissent absolument indifférente. Mais, tandis que chez les Arachnides, le liquide sanguin se débarrasse rapidement du poison, celui des larves d'*Oryctes* le conserve pendant très longtemps. Lorsqu'on retire un peu de sang à des larves, injectées depuis plusieurs mois et qu'on l'injecte à des souris, celles-ci prennent le tétanos typique et en meurent au bout de peu de temps.

Cependant la toxine finit par disparaître du sang. On en trouve une certaine quantité dans les cellules péricardiales et surtout dans le corps adipeux.

Jamais, dans aucune circonstance, je n'ai pu saisir d'effet antitoxique par le sang des larves d'*Oryctes*. Au moment où ce liquide ne donne plus le tétanos à des souris, il se montre absolument incapable d'empêcher l'intoxication lorsqu'on le mélange, avant l'injection, à de la toxine tétanique.

Parmi les insectes à l'état adulte, ce sont les grillons qui se prêtent le mieux aux recherches sur le tétanos. Les grillons champêtres supportent bien les températures élevées de 30° et au-dessus. Ils résistent indéfiniment aux injections de toxine tétanique, mais, pas plus que les larves d'*Oryctes* ou les Arachnides, ils ne se sont jamais montrés capables de produire de l'antitoxine tétanique.

Les Invertébrés que j'ai pu étudier, ont manifesté en général une ré-

sistance remarquable vis-à-vis des toxines bactériennes connues, mais le mécanisme de cette immunité naturelle n'a pu être précisé à cause de la difficulté que l'on rencontre pour les rechercher dans les organes et y suivre leurs modifications. L'idée de se servir de ces animaux inférieurs pour faciliter la solution du problème de l'origine des antitoxines, n'a pas pu être réalisée, parce que les Invertébrés, soumis à l'étude, n'ont jamais, dans mes expériences, produit de ces substances à la suite d'injections uniques ou répétées de toxines.

L'immunité naturelle des Invertébrés vis-à-vis des toxines bactériennes ne peut donc pas être considérée comme un exemple d'immunité humorale. Elle doit être rangée dans la catégorie de l'immunité histogène, sans que l'on soit en état de bien définir le rôle des éléments cellulaires dans la défense de l'organisme contre ces poisons. Il faut donc remonter plus haut sur l'échelle animale pour tâcher de résoudre les questions principales qui se rattachent à l'immunité antitoxique.

Les Vertébrés les plus inférieurs, les Poissons, ne conviennent pas bien à ce genre de recherches. Les toxines bactériennes les mieux connues agissent surtout sur les animaux à sang chaud et exigent le concours des températures élevées. Or, les poissons ne vivent bien en captivité qu'à des températures relativement basses et meurent peu de temps après leur transport à l'étuve réglée pour des températures de 30° et au-dessus. Il est donc nécessaire de s'adresser à des Amphibiens qui peuvent être beaucoup plus facilement habitués à vivre à ces températures. Les Axolotls, d'origine mexicaine, sont déjà de leur nature capables de supporter une forte chaleur. A la température de 30°-37°, ils peuvent vivre très longtemps. Mais ils présentent l'inconvénient d'être très sensibles à la toxine tétanique, dont des doses très petites leur produisent le tétanos mortel. C'est la grenouille verte (*Rana esculenta*) qui est l'animal de choix pour ce genre d'études. Elle s'habitue assez facilement à des températures convenables (30°-36°) et manifeste au moins un certain degré d'immunité vis-à-vis de plusieurs toxines bactériennes. Nous avons déjà mentionné dans un des précédents chapitres que la grenouille verte est insensible à des quantités considérables de toxine diphtérique. Elle résiste aussi à la toxine tétanique, mais cette immunité naturelle est liée à des conditions particulières. MM. J. Courmont et Doyon (1) ont les premiers attiré l'at-

(1) *C. r. de la Soc. de Biologie*, 1893, 41 mars et 10 juin ; 1898, 26 mars. — *Le tétanos*, Paris, 1899, p. 25.

tention sur ce fait que, à partir de 20°-25°, les grenouilles vertes peuvent contracter le tétanos. Réfractaires en hiver, elles deviennent sensibles en été. Ces observateurs ont constaté depuis que, inoculées avec la même dose de toxine et réparties en deux lots, dont l'un était soumis à la température de 10° environ et l'autre à celle de 30° à 39°, les grenouilles restaient bien portantes à froid et devenaient toutes tétaniques à chaud après cinq jours d'incubation. Cette expérience a été confirmée par plusieurs observateurs et a donné lieu à la conclusion que le poison tétanique demande, pour manifester son action toxique, une température favorisant assez élevée. Ce résultat ne doit être accepté qu'avec une certaine réserve. Il est incontestable que les doses de toxine tétanique qui provoquent le tétanos mortel chez des grenouilles, maintenues à température élevée, restent inoffensives lorsque ces animaux vivent à des températures basses. Mais en élevant la dose, on peut produire le tétanos chez des grenouilles même à des températures peu élevées. Ainsi M. Marie (1) a pu pendant tout l'hiver tétaniser des grenouilles vertes et rousses qui vivaient dans l'eau, dont la température oscillait entre 13° et 18°. L'incubation dans ce cas est beaucoup plus longue (quelquefois elle dure jusqu'à 25 jours) que chez les grenouilles maintenues à des températures plus élevées.

La température est donc un facteur important qui influe sur l'empoisonnement par la toxine tétanique et sur la résistance de la grenouille, mais à la longue, ce poison peut exercer son action spécifique, même à des températures relativement basses.

M. Morgenroth (2) a essayé d'analyser le mécanisme de la résistance et de la sensibilité de la grenouille verte, soumise à des températures diverses. Il a démontré que la toxine tétanique se fixe sur le système nerveux central, même à des températures basses, voisines de 8°. Seulement, dans ces conditions, elle est incapable de provoquer le moindre symptôme tétanique. Mais, transportées à l'étuve, chauffée à 32°, les grenouilles contractent le tétanos, après une période d'incubation de quelques (2 à 3) jours. Pendant les premières 24 heures de cette période, les grenouilles ne manifestent encore aucun signe de tétanos et si on les transporte de nouveau dans un endroit froid, elles restent définitivement en bonne santé. Seulement si, après un séjour pas trop

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897. T. XI, p. 597.

(2) *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1900. T. VII, p. 265.

prolongé à froid, ces animaux sont une seconde fois soumis à la chaleur, ils deviennent tétaniques, après une période d'incubation raccourcie. Le froid a donc pu arrêter le tétanos même à un moment où la toxine avait réussi à produire certaines modifications latentes, mais stables du système nerveux.

Conservées à froid pendant plusieurs mois, les grenouilles, injectées avec de la toxine tétanique, se débarrassent de ce poison d'une façon définitive. Transportées après ce laps de temps à la chaleur, elles ne contractent plus le tétanos. Nous avons pu constater que la toxine tétanique, au moins en grande partie, reste pendant longtemps dans le sang des grenouilles injectées et maintenues à la température froide. Un peu de ce liquide, prélevé presque deux mois après la dernière injection, a produit le tétanos mortel chez une souris. On ne sait pas par quel moyen les grenouilles perdent la toxine, mais il a été possible de démontrer que, dans ce cas, il n'y a lieu à aucune production d'antitoxine. M. Morgenroth a pu confirmer le même résultat.

Les représentants de la classe des reptiles doivent être considérés comme les vertébrés qui présentent l'immunité naturelle la plus prononcée contre le tétanos. Ils résistent indéfiniment à des doses énormes du poison tétanique et ceci également à des températures basses, moyennes ou élevées (30°-37°). Les lézards verts supportent bien des doses considérables de toxine tétanique. Sans prendre le tétanos, ils ne se débarrassent qu'avec une très grande lenteur du poison. Ainsi un lézard maintenu à la température de 20°, et injecté avec une quantité de toxine, mortelle pour 500 souris, renfermait dans son sang, au bout de deux mois, encore assez de ce poison pour qu'un dixième de c.c. produisit chez une souris le tétanos mortel. Les tortues présentent un cas analogue. Les tortues des marais, *Emys orbicularis*, supportent des quantités très grandes de toxine tétanique, injectée dans le tissu sous-cutané, et ceci à des températures basses ou élevées, à 30° et davantage (36°-37°). La toxine passe au bout de peu de temps dans le sang et y reste localisée pendant très longtemps. Chez une tortue, maintenue dans un aquarium au laboratoire, le sang était tétanigène pour la souris encore quatre mois après l'injection péritonéale de la toxine. Chez une autre tortue qui vivait à l'étuve (36°-37°), le sang était encore toxique deux mois après une injection sous-cutanée de toxine tétanique en quantité mortelle pour 500 souris. J'ai observé chez des tortues, conservées à 36°, des transsudations abondantes dans le péritoine, dont le liquide, très pauvre en éléments figurés, s'est mon-

tré très tétanigène. Il faut admettre par conséquent que la toxine se conserve dans le plasma sanguin et passe avec lui dans le transsudat. Les cellules de toutes sortes doivent manifester une chimiotaxie négative très prononcée vis-à-vis du poison tétanique, pour qu'il se conserve si longtemps dans les humeurs. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant que jamais je n'aie pu observer chez les tortues le moindre pouvoir antitoxique du sang. Leur immunité naturelle si forte doit tenir à une autre cause.

Les caïmans (*Alligator mississippiensis*) se sont aussi montrés tout à fait réfractaires au tétanos, à froid aussi bien qu'à des températures élevées. Au point de vue extérieur, ils se comportent exactement comme les tortues, c'est-à-dire qu'après l'injection de doses variées de toxine, quelquefois très grandes, ils ne manifestent aucun symptôme morbide en général, ni tétanique en particulier. Mais les phénomènes intimes qui se passent dans leur organisme sont essentiellement différents de ceux qui se produisent chez les tortues. La toxine s'élimine rapidement du sang, même lorsque les caïmans sont maintenus à des températures relativement basses (20°). Seulement, dans ces conditions de température, le sang, ayant perdu la propriété tétanigène, ne devient pas antitoxique. Au contraire, lorsque les caïmans vivent à température plus élevée (32°-37°), il se développe chez eux le pouvoir antitoxique du sang souvent avec une très grande rapidité. Les caïmans tout jeunes (pesant environ 500 grammes) sont déjà capables de produire de l'antitoxine, mais avec une assez grande lenteur. Un mois après la première injection de la toxine tétanique, leur sang, incapable de donner le tétanos à des souris, n'est pas encore antitoxique. Mais, recueilli un mois plus tard, il empêche sûrement l'éclosion de la maladie, lorsqu'on l'injecte à des souris, mélangé à des doses mortelles de la toxine.

Les caïmans plus âgés développent le pouvoir antitoxique beaucoup plus rapidement et plusieurs fois nous avons pu constater, à notre grand étonnement que, déjà, 24 heures après l'injection de la toxine, leur sang était manifestement antitétanique. Le sang des mêmes caïmans, éprouvé avant l'injection de la toxine, comme le sang des caïmans neufs en général, ne présentait aucune propriété antitoxique.

Dans plusieurs expériences, nous avons mesuré la température rectale de nos animaux et nous n'avons jamais pu constater la moindre élévation par rapport à la température de l'eau dans laquelle vivaient les caïmans.