

Il est incontestable que, malgré la facilité avec laquelle ces reptiles produisent l'antitoxine tétanique, leur immunité ne dépend pas de leur propriété antitoxique. Ainsi les jeunes caïmans qui ont résisté si bien à une dose de toxine suffisante pour tuer 6.000 souris et injectée d'emblée, doivent leur immunité à une autre cause que le pouvoir antitoxique des humeurs, car leur sang n'a manifesté cette propriété qu'à partir de deux mois après l'injection.

Ces mêmes reptiles sont aussi très réfractaires vis-à-vis de la toxine cholérique, dont ils peuvent supporter de fortes doses, aux injections desquelles ils réagissent par le développement de l'antitoxine correspondante. Par contre, ils sont sensibles à la toxine diphtérique, dont de petites quantités suffisent déjà pour provoquer l'empoisonnement mortel.

Les serpents sont réfractaires à la toxine tétanique, comme les autres reptiles. Mais l'étude de leur immunité naturelle se heurte à cette difficulté que leur sang est, de par sa nature, toxique pour les animaux de laboratoire. Cette toxine, analogue à l'ichtyotoxine du sérum d'anguilles, a été rapprochée du venin des serpents, vis-à-vis duquel ces animaux jouissent d'une immunité très prononcée.

Ce ne sont pas seulement les serpents venimeux qui accusent l'immunité contre leur propre poison. Déjà Fontana (1) avait remarqué que les couleuvres résistent très bien aux morsures de la vipère et même à l'inoculation sous-cutanée de son venin. MM. Phisalix et Bertrand (2) ont confirmé ces données et ont établi qu'une couleuvre supporte sans danger une dose de venin, capable de tuer de 15 à 20 cobayes. En recherchant la cause de cette immunité naturelle, ces savants sont arrivés à la conclusion qu'elle résulte de la présence dans le sang de principes toxiques, analogues à ceux du venin de vipère. Ces mêmes principes se trouvent aussi dans les glandes labiales supérieures de la couleuvre et peuvent de là, d'après l'opinion de MM. Phisalix et Bertrand, passer dans le sang par la voie de la sécrétion interne. M. Calmette (3) a constaté que le sang des serpents, injecté à dose non toxique, vaccine certains mammifères contre le venin des serpents et MM. Phisalix et Bertrand ont obtenu même un effet antitoxique, en injectant le mélange du sang de serpents, chauffé à 58°, avec des doses mortelles de venin. Il y aurait donc dans cet exemple

(1) *Traité sur le venin de la vipère*. Florence, 1781.

(2) *Archives de Physiologie*, 1894, p. 423.

(3) *Le venin des serpents*, 1896, p. 40.

quelque chose d'analogue aux faits que nous avons rapportés au sujet des scorpions, avec cette différence cependant que le sang de ces Arachnides est déjà antitoxique tel quel, tandis que celui des serpents ne le devient qu'après son altération par le chauffage.

L'exemple classique d'immunité contre une toxine bactérienne dans la classe des oiseaux est celui de la poule, réfractaire vis-à-vis de la toxine tétanique. Depuis les premières recherches sur ce poison, on s'est mis à l'injecter à des vertébrés de nature très différente et l'on a été frappé de la facilité avec laquelle les poules résistent à des quantités très grandes de toxine tétanique. Seulement, comme presque toujours, cette immunité ne s'est pas montrée absolue. Avec des doses énormes, injectées sous la peau ou dans le tissu musculaire, on arrive à produire chez des poules un tétanos des plus typiques, aboutissant à la mort. Chez des poules, affaiblies par le froid, on peut obtenir l'intoxication tétanique même avec des doses moins grandes. En injectant la toxine directement dans le cerveau, d'après la méthode de Roux et Borrel, on arrive encore plus facilement à tétaniser la poule. Ainsi M. v. Behring (1) a observé qu'en injectant un milligramme seulement de la toxine dans le cerveau d'une poule, pesant un kilo, on lui donne sûrement le tétanos.

Après la découverte si brillante et si riche en applications de la propriété antitoxique du sang, faite par M. v. Behring en collaboration avec M. Kitasato, on avait le droit de supposer que l'immunité contre les toxines et, entre autres, l'immunité naturelle, dépend du pouvoir des humeurs de neutraliser les toxines. Cette hypothèse a été formulée à plusieurs reprises; mais elle a été pour la première fois soumise au contrôle expérimental par M. Vaillard (2) précisément au sujet du tétanos des poules. Le sang de ces animaux, ainsi que le sérum sanguin, mélangés à doses diverses, petites, moyennes ou grandes, avec de la toxine tétanique, ne s'est jamais montré capable d'empêcher les animaux sensibles (souris, cobayes, lapins) de contracter le tétanos au même degré que les témoins, inoculés avec la toxine seule.

La grande résistance de la poule vis-à-vis du tétanos, un exemple des plus typiques d'immunité naturelle contre un poison microbien, ne peut donc être expliquée par la présence dans les humeurs d'une

(1) *Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten*, 1899, p. 992.

(2) *C. r. de la Soc. de Biologie*, 1891, p. 462 et *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892. T. VI, p. 229.

antitoxine, capable de neutraliser et de rendre inoffensive la toxine tétanique. D'un autre côté, on n'a pas le droit de l'attribuer simplement à l'absence de récepteurs correspondants dans les cellules nerveuses sensibles. Puisque la poule prend facilement le tétanos quand on injecte la toxine directement dans le cerveau ou lorsqu'on affaiblit la poule par le froid, il est évident que les éléments sensibles ne manquent pas de possibilité d'absorber et de fixer le poison. Seulement dans les cas ordinaires, quand la poule manifeste sa remarquable résistance vis-à-vis de la toxine, injectée en très grande quantité sous la peau, dans le muscle ou dans le péritoine, ce poison ne parvient pas jusqu'aux cellules sensibles, parce qu'il doit être arrêté et rendu inoffensif en parcourant son chemin dans l'organisme.

M. v. Behring (1) suppose, que dans les exemples d'immunité naturelle, comme celui que nous examinons en ce moment, la cause principale de l'état réfractaire dépend de l'imperméabilité de la paroi capillaire des vaisseaux pour la toxine. Mais il est difficile de soutenir cette thèse, dans le cas du tétanos de la poule, en présence du fait du passage facile de la toxine tétanique à travers les filtres et les membranes et surtout en vue de la circonstance que l'affaiblissement de la poule par le froid la rend sensible à des doses de la toxine qui sont tolérées sans inconvénient par les poules normales.

On est donc obligé de ranger l'immunité naturelle de la poule contre la toxine tétanique dans la catégorie de l'immunité cellulaire. Cette toxine, avons-nous dit, doit être arrêtée en route avant d'arriver jusqu'aux cellules des centres nerveux. Mais où et comment se fait cet accaparement bienfaisant du poison tétanique? M. Vaillard a déjà démontré il y a plus de dix ans que le sang des poules qui ont reçu une injection de la toxine tétanique provoque chez des animaux sensibles le tétanos typique. Cette propriété tétanigène du sang persiste pendant un certain nombre de jours. Lorsqu'on la mesure à l'aide de la méthode quantitative, on constate que toute ou presque toute la toxine tétanique, injectée dans le péritoine des poules, passe dans le sang, et y reste intacte pendant un nombre variable de jours. Le sang, au point de vue morphologique, accuse aussitôt après l'injection de la toxine une hyperleucocytose plus ou moins durable.

Lorsqu'on sacrifie les poules à la période où leur sang devient tétanigène (à la suite de l'injection de la toxine dans le péritoine), on

(1) Article : *Infectionsschutz und Immunität*, dans *Eulenburg's Encyclop. Jahrbücher.*, 1900. T. IX, p. 203.

peut démontrer que leurs viscères ne sont capables de produire le tétanos chez des animaux sensibles qu'autant qu'ils renferment du sang. Ce ne sont que les organes rouges, riches en ce liquide, comme la rate, le foie, les reins, la glande thyroïde et la moelle osseuse, qui donnent le tétanos tant qu'ils n'ont pas été débarrassés de leur sang. De tous les organes, il n'y a que les glandes génitales, ovaires et testicules, qui absorbent une certaine quantité de la toxine injectée. Des testicules tout jeunes ou des œufs ovariens des plus petits et ne renfermant encore aucune trace de vitellus jaune, injectés à des souris, leur donnent le tétanos mortel.

Chez les poules, insensibles à la toxine tétanique, celle-ci se retrouve donc dans les glandes sexuelles et dans le sang. Lorsque, pour établir l'endroit précis où cette toxine se localise dans le sang, on mesure le pouvoir tétanigène du sang entier, comparativement avec celui des exsudats aseptiques, provoqués par l'injection de la gluten-caséine, et nécessairement beaucoup plus riches en leucocytes, on arrive à ce résultat que les exsudats renferment plus de toxine tétanique que le sang. On est donc amené à la conclusion que ce poison, au moins en partie, est absorbé par les leucocytes. C'est dans ces éléments et dans les cellules génitales qu'il faut chercher les facteurs qui arrêtent la toxine et l'empêchent de parvenir jusqu'aux centres nerveux.

On oppose souvent l'immunité cellulaire, ou histogène, à l'immunité chimique, sans se rendre compte des véritables analogies et différences entre les deux. Il est évident que, dans les deux catégories de cas, l'organisme modifie les toxines introduites et que cette modification est un processus chimique. Seulement dans l'immunité cellulaire, cet acte est précédé de certains phénomènes biologiques, comme la réaction des éléments figurés et l'absorption de la substance nocive. L'immunité, dans ces cas, se présente plus complexe que dans l'exemple où la toxine est neutralisée par une action directe des humeurs, mais en dernière instance, elle se réduit toujours à une influence chimique ou peut-être physico-chimique des substances de l'organisme sur les substances toxiques des poisons.

Chez les mammifères, les exemples d'immunité naturelle vis-à-vis de certains poisons ne sont pas rares. Il y aura déjà bientôt cent ans qu'Oken fit cette remarque qu'une personne qui voulait empoisonner un hérisson avec de l'opium, de l'acide cyanhydrique, de l'arsenic ou du sublimé, a vu ces tentatives échouer à cause de la grande résistance de cet animal. M. Harnack a établi que le hérisson supporte une

dose six fois plus forte de cyanure de potassium que celle qui foudroie un chat en quelques minutes (0,01 gr.). Dans les expériences de M. Lewin (1), le hérisson a résisté à l'injection de cantharides pulvérisées en quantité sept fois plus forte que celle qui tue sûrement un chien et plus grande aussi que la dose mortelle pour l'homme. Le même observateur confirme aussi qu'il faut une quantité beaucoup plus grande d'alcool pour enivrer un hérisson que celle qui est nécessaire pour obtenir le même effet chez le lapin et même chez le chien. M. Horvath (2) a pendant assez longtemps nourri des hérissons avec des cantharides vivantes. Ces insectivores mangeaient volontiers leur proie venimeuse, sans présenter aucun signe de maladie, sauf un certain degré d'amaigrissement. Lorsque M. Lewin a voulu établir la cause de cette immunité naturelle du hérisson, il a recherché si le sang de cet animal était antitoxique vis-à-vis de la cantharidine. Ses expériences lui donnèrent toutes un résultat négatif; mais il est difficile d'en tirer une conclusion précise, à cause de cette circonstance que le sang et le sérum sanguin des hérissons normaux sont toxiques pour les petits animaux de laboratoire. Cette même objection a déjà été formulée par MM. Phisalix et Bertrand au sujet des expériences analogues de M. Lewin sur l'immunité du hérisson vis-à-vis du venin de vipère.

Il est connu depuis longtemps que les hérissons mangent volontiers certains reptiles et font une chasse acharnée aux serpents en général et aux vipères en particulier. Dans ses manœuvres, le hérisson évite d'être mordu, mais lorsque, ce qui arrive souvent, il ne réussit pas à échapper, il supporte très bien l'inoculation du venin de vipère. Cette observation a pu être confirmée par voie expérimentale. MM. Phisalix et Bertrand (3) ont établi que la résistance du hérisson au venin de vipère est environ quarante fois plus grande que celle du cobaye, c'est-à-dire que le hérisson est loin de posséder une immunité absolue, mais que néanmoins il manifeste une résistance beaucoup plus prononcée que la très grande majorité des animaux. M. Lewin (4) s'est assuré aussi du même fait par rapport aux hérissons adultes, tandis que les individus jeunes, d'après lui, sont beau-

(1) *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1898, p. 373.

(2) *Wratch* (en russe), 1897, p. 964.

(3) *C. r. de la Soc. de Biologie*, 1899, p. 77. *Bulletin du Muséum d'histoire naturelle*, 1895. T. I, p. 294.

(4) *Deutsche medicin. Wochenschr.*, 1898, p. 629.

coup plus sensibles. Ainsi, il a vu un jeune hérisson, mordu à la face par une vipère, mourir après neuf jours de maladie. Cette observation plaiderait en faveur de cette conclusion que l'immunité du hérisson serait plutôt naturellement acquise, que véritablement naturelle. Le hérisson, faisant la chasse à toutes sortes d'animaux de petite taille, trouverait souvent occasion d'être mordu par des vipères et acquerrait ainsi son immunité contre le venin. Dans ces conditions, on conçoit facilement que le sang de cet « insectivore » soit en état de développer une propriété antitoxique spécifique.

Lorsque M. Lewin a voulu s'assurer de l'existence de cette propriété par des expériences directes, il n'a pu que constater l'impuissance du sang de hérisson à empêcher l'effet mortel du venin de vipère sur des petits animaux. Mais, comme dans ses recherches sur la cantharidine, il ne tenait pas compte de la toxicité inhérente à ce sang. MM. Phisalix et Bertrand (1) ont de leur côté étudié cette question et sont arrivés à des résultats opposés à ceux de M. Lewin. Ils ont établi d'abord que le sang des hérissons normaux était capable d'empoisonner et même de tuer des animaux de laboratoire, tels que le cobaye. Il est donc tout naturel que le mélange de ce liquide avec le venin de vipères ne puisse être toléré. Mais il a suffi de chauffer le sang de hérisson à 58° pour qu'il devienne non seulement inoffensif par lui-même, mais qu'il manifeste même une propriété antitoxique vis-à-vis du venin des serpents. Ainsi des cobayes, qui reçurent dans le péritoine 8 c. c. de sérum de hérisson chauffé, furent en état de supporter immédiatement après une dose deux fois mortelle de venin de vipère. MM. Phisalix et Bertrand concluent de ce fait que « l'immunité naturelle du hérisson contre le venin de la vipère est due à la présence dans son sang d'une substance immunisante ». Mais ces mêmes observateurs (2) se sont assurés que le sérum de cheval et même celui de cobaye exercent une action antivenimeuse incontestable et cependant ces animaux ne sont rien moins qu'insensibles au venin des serpents. D'autre part, l'obligation de chauffer préalablement le sang à 58° enlève à cette conclusion le degré de certitude qu'on désirerait avoir en pareille matière. D'un autre côté, la sensibilité plus grande des jeunes hérissons empêche de ranger l'immunité des adultes dans la catégorie de l'immunité naturelle proprement dite.

(1) *C. r. de la Soc. de Biologie*, 1895, p. 639.

(2) *Bullet. du Mus. d'hist. nat.*, 1896. T. II, p. 100.

Des considérations analogues peuvent être appliquées au cas du Mangouste (*Herpestes ichneumon*), étudié surtout par M. Calmette (1). D'après ses recherches, le Mangouste des Antilles est peu sensible au venin ; il supporte facilement des doses très considérables relativement à sa taille, mais son immunité n'est pas absolue. Son triomphe dans ses luttes avec les serpents venimeux est dû surtout à son agilité extraordinaire. Le sang des Mangoustes, mélangé à du venin, présente un pouvoir antitoxique incontestable, mais trop faible pour empêcher les animaux sensibles de mourir. On n'a pas assez de données pour se rendre compte de l'origine de cette propriété antitoxique, mais il est probable qu'il s'agit encore d'un exemple d'immunité relative, acquise pendant la vie. M. Calmette fait remarquer que ses Mangoustes venaient de la Guadeloupe, où il n'existe pas de serpents venimeux. On peut donc supposer que le faible pouvoir antitoxique du sang de ces mammifères était dû aux autres serpents ou à des espèces animales, dont le sang possède une certaine propriété venimeuse (2).

On a beaucoup plus de connaissances précises sur l'immunité naturelle de quelques mammifères vis-à-vis de toxines d'origine microbienne. L'exemple le mieux étudié et devenu pour ainsi dire classique est celui de l'immunité des rats contre la toxine diphtérique. Depuis la découverte de cette toxine, le premier poison bactérien bien étudié, découverte faite par M. E. Roux en collaboration avec M. Yersin, on a démontré que les souris et les rats supportaient impunément des quantités considérables de cultures diphtériques entières ou de leurs produits passés à travers le filtre. Un rat résiste sans trouble à une dose du poison diphtérique, capable de tuer plusieurs lapins. Pour expliquer cette immunité naturelle si grande, on a eu l'idée d'appliquer la découverte de la propriété antitoxique des humeurs. On a supposé donc que le sang des rats était, par sa nature même, doué du pouvoir de neutraliser la toxine de la diphtérie. Mais, comme pour le tétanos des poules, les faits n'ont pas tardé à renverser cette

(1) *Le venin des serpents*, p. 43.

(2) L'immunité temporaire de la marmotte (parmi les Mammifères) vis-à-vis de la toxine tétanique doit être notée à part. D'après MM. Billinger et Dönitz, la marmotte est insensible à ce poison pendant le sommeil hibernant. Mais une fois réveillée, elle prend facilement le tétanos. MM. H. Meyer, Halsey et Ransom ont observé les mêmes faits avec des chauves-souris hibernantes et réveillées. Dans ces cas, l'immunité dépend de la température basse, ce qui rapproche ces exemples de celui de l'immunité naturelle des grenouilles contre la même toxine.

hypothèse. M. Kouprianow (1) a étudié cette question sous la direction de M. Loeffler et a exposé les résultats de ses expériences qui prouvent que le sang des rats d'égout, très réfractaires à la diphtérie, ne renferme aucune substance empêchant l'action morbide de la toxine diphtérique sur les animaux sensibles, notamment le cobaye.

On a dû chercher une autre explication et on s'est arrêté à l'idée que l'immunité des rats dépend de l'insensibilité de leurs cellules vivantes au poison diphtérique. Les expériences, faites par MM. Roux et Borrel (2), ont démontré la nullité de cette hypothèse. L'immunité des rats est très grande lorsqu'on leur injecte la toxine diphtérique sous la peau ou dans le péritoine. Mais une faible dose (0,1 c. c.) de ce poison, introduite directement dans la substance cérébrale de rats, leur produit une paralysie totale qui dure pendant quelques jours et aboutit à la mort de l'animal. MM. Roux et Borrel en concluent « que le cerveau du rat est sensible au poison diphtérique et que si cet animal ne meurt pas, à la suite de l'injection de grandes quantités de toxine dans le tissu sous-cutané, c'est que celle-ci n'arrive pas à l'encéphale ». Des faits analogues ont pu être constatés par ces savants pour d'autres exemples d'immunité naturelle. Le lapin qui supporte facilement une injection hypodermique de 30 centigrammes de chlorhydrate de morphine, est mortellement empoisonné par 1 milligramme seulement de ce sel, introduit directement dans le cerveau. Dans cet exemple aussi, ce ne sont ni l'insensibilité cellulaire, ni la propriété antitoxique du sang (dont l'existence n'a jamais pu être démontrée vis-à-vis des alcaloïdes) qui peuvent expliquer l'immunité. Celle-ci est due au contraire au facteur qui arrête le poison en route et l'empêche de s'acheminer vers les centres nerveux.

Malgré l'insuffisance de nos connaissances sur l'immunité naturelle contre les poisons solubles, on a bien le droit d'affirmer que cette catégorie de phénomènes rentre principalement dans le domaine cellulaire. Les humeurs des animaux qui présentent cette immunité ne se sont montrées antitoxiques que dans quelques exemples (scorpions, serpents, hérissons, mangoustes). Et encore pour la plupart d'entre eux, il est possible d'invoquer des causes particulières, comme la sécrétion interne des venins de serpents et de scorpions par les glandes qui les élaborent, ou bien l'acquisition du pouvoir antito-

(1) *Centralblatt für Bakteriologie*, 1894.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 225.

xique pendant la vie à la suite de blessures ou d'absorption de la nourriture venimeuse. La théorie de l'insensibilité des cellules des organismes naturellement réfractaires aux toxines doit aussi être rejetée, car elle est incompatible avec les faits bien établis. Il reste donc à supposer que les principaux facteurs qui assurent cette immunité naturelle sont des éléments figurés qui s'interposent pour barrer la route aux poisons dans leur acheminement vers les cellules nerveuses, toujours très sensibles à leur action toxique.

## CHAPITRE XII

### IMMUNITÉ ARTIFICIELLE VIS-A-VIS DES TOXINES

Accoutumance aux poisons. — Immunité artificielle contre les toxines bactériennes et végétales et contre le venin des serpents. — Principaux procédés d'immunisation. — Immunisation par les toxines et les toxoïdes. — Vaccination contre la toxine diphtérique. — Phénomènes qui se produisent au cours de la vaccination contre les toxines. — Hyperthermie. — Leucocytose. — Développement du pouvoir antitoxique. — Propriétés des antitoxines. — Mode d'action des antitoxines. — Action des antitoxines *in vitro*. — Leur action dans l'organisme. — Influence des éléments vivants sur la combinaison de l'antitoxine avec la toxine. — Action antitoxique des sérums non spécifiques, des sérums neufs et du bouillon. — L'immunité contre les toxines n'est pas en proportion directe avec la richesse des humeurs en antitoxines. — Hypersensibilité de l'organisme traité avec des toxines. — Diminution de la sensibilité de l'organisme immunisé contre les toxines.

Hypothèses sur la nature et l'origine des antitoxines. — Hypothèse de la transformation des toxines en antitoxines. — Hypothèse des récepteurs détachés des cellules comme source des antitoxines. — Hypothèse de l'origine nerveuse de l'antitoxine tétanique. — Fixation de la toxine tétanique par la substance des centres nerveux. — Les rapports entre la Saponine et la Cholestérine. — Le sérum antiarsénieux. — Rôle des phagocytes dans la lutte de l'organisme contre les poisons. — Le rôle probable des phagocytes dans la production des antitoxines.

Tandis que les savants ne sont arrivés que depuis un peu plus de dix ans à vacciner contre les poisons par des procédés artificiels, les peuples sauvages et ceux de l'antiquité possédaient déjà depuis des temps très anciens des méthodes pour se préserver contre l'effet de certaines substances venimeuses. L'observation fréquente des cas où des doses de poisons, insuffisantes pour donner la mort, amenaient un état résistant plus ou moins durable, devait avoir comme conséquence l'élaboration de moyens artificiels pour empêcher les intoxications.

M. v. Behring (1) pense avec raison que des faits analogues ont dû être connus des médecins de l'antiquité et que c'est dans ces connaissances qu'il faut chercher la source du dogme, professé par Hippocrate, que le même facteur qui produit la maladie est capable aussi d'en préserver.

Pline raconte l'histoire, depuis devenue si généralement connue, de Mithridate du Pont-Euxin qui possédait le moyen de se préserver

(1) *Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten*, Berlin, Wien, 1899, p. 982.