

sante et immunisante dans l'organisme animal. L'analogie des principaux faits de cette influence protectrice avec celle qui s'observe dans l'immunité vis-à-vis des microbes infectieux est vraiment très considérable.

Après avoir établi le rôle des macrophages dans la résistance de l'organisme contre un sel d'arsenic peu soluble, M. Besredka a passé à l'étude des phénomènes leucocytaires dans l'empoisonnement par des composés arsénicaux solubles. Il se servit pour ses expériences de l'arsénite de potassium et il constata qu'en injectant des doses mortelles en moins de 24 heures, les cobayes accusent une diminution des leucocytes dans le sang, tandis qu'avec des doses non mortelles, il se produit une forte hyperleucocytose. Lorsque M. Besredka injecta des doses mortelles à des lapins accoutumés à l'arsenic, ces animaux manifestèrent une augmentation de globules blancs, comme chez les animaux injectés avec des doses non mortelles. Toutes ces oscillations dans le nombre des leucocytes, conformes à celles qui avaient été observées après l'empoisonnement par le trisulfure d'arsenic, indiquaient bien que l'organisme et ses cellules défensives se comportent de même façon vis-à-vis des sels peu solubles et d'autres sels d'arsenic, très solubles. Dans le premier cas, il a été facile de démontrer que l'accumulation des leucocytes dans le sang et dans l'exsudat péritonéal aboutissait à un englobement des granules de trisulfure. Avec l'arsénite de potassium, la preuve était moins aisée à apporter, mais l'analyse chimique des éléments du sang a fourni néanmoins une réponse précise. Après avoir injecté la dose mortelle de ce sel soluble à des lapins accoutumés à l'arsenic, M. Besredka les saigna pour séparer le plasma, les leucocytes et les globules rouges. Plusieurs expériences faites sur ces lapins donnèrent un résultat concordant que cet observateur résume de la façon suivante : « bien que la masse du plasma et des globules rouges fût beaucoup supérieure à celle des leucocytes, c'est dans cette dernière uniquement que nous avons trouvé de l'arsenic » par l'analyse chimique. Ce n'est que dans des cas de survie des animaux, accompagnée d'hyperleucocytose, que M. Besredka a réussi à démontrer la présence de l'arsenic dans les globules blancs.

Ces expériences, ne laissant aucun doute sur le rôle protecteur des leucocytes contre l'intoxication arsénicale, devaient suggérer l'idée de rechercher si les éléments nerveux, soumis à l'influence directe de l'arsénite de potassium, accusent une sensibilité réelle pour ce poison. L'injection de solutions de ce sel dans le cerveau démontra qu'il suffit

d'une dose cent fois moins forte pour provoquer l'empoisonnement mortel dans ce cas qu'après l'injection sous-cutanée du même poison. Ce fait se range donc à côté d'autres faits déjà nombreux sur la sensibilité des centres nerveux pour les toxines microbiennes, les alcaloïdes et autres poisons. Seulement dans l'exemple de l'arsénite de potassium, il peut être démontré encore mieux que pour les autres cas que l'immunité naturelle ou acquise tient à l'absorption du poison par les leucocytes. Ces cellules, par elles-mêmes beaucoup moins sensibles à l'action toxique que les éléments nerveux, protègent ces derniers contre le contact avec le poison.

Il est évident que l'arsenic ne doit pas être la seule substance minérale, capable d'être absorbée par les phagocytes. Il existe déjà dans la science des faits bien établis pour corroborer cette thèse. Bien avant les recherches sur l'intoxication arsénicale que je viens de résumer, M. Kobert, à cette époque à Dorpat, a fait faire par ses élèves MM. Stender, Samoiloff, Lipsky et quelques autres (1) des recherches systématiques sur le sort du fer dans l'organisme. Ils se servirent pour cela d'une préparation de fer très soluble ou disons mieux, aussi soluble que possible, du saccharate de fer oxydé du docteur Hornemann, ne précipitant pas dans les milieux alcalins. Ces observateurs ont établi qu'une faible quantité de fer, introduite dans l'organisme, est éliminée par les reins et la paroi intestinale, mais que la plus grande partie du métal est arrêtée dans les organes, surtout dans le foie, la rate et la moelle des os. Le fer y est absorbé par les leucocytes qui le fixent pour longtemps et le déversent dans l'intestin.

J'ai eu l'occasion d'observer cette circulation du sel soluble du docteur Hornemann dans l'organisme de plusieurs espèces de vertébrés. Quelque temps après son introduction dans l'organisme par voie sanguine, péritonéale ou sous-cutanée, on trouve le fer (à l'aide de la réaction microchimique avec le ferrocyanure de potassium) accumulé dans les diverses catégories de phagocytes, notamment dans les leucocytes, les cellules étoilées du foie et les macrophages de la pulpe splénique. Les cellules qui ne remplissent pas de fonctions phagocytaires, comme par exemple les leucocytes basophiles d'Ehrlich, si abondants dans la lymphe des rats, ne se chargent que fort peu de fer tandis que les macrophages et les microphages en sont remplis (2).

(1) *Arbeiten d. pharmakologischen Institutes zu Dorpat*, 1893, 1894. T. VII-X.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894. T. VIII, p. 719.

M. Weigert (1) a opposé à ces faits l'objection que les leucocytes n'absorbent que le fer précipité à l'état de granules, mais mes recherches personnelles ne laissent subsister aucun doute qu'à côté des granules il y a véritable absorption de fer dissous. Du reste, en présence des résultats sur l'arsénite de potassium, cette discussion perd beaucoup de son importance.

D'après M. Samoïloff (2), les sels solubles d'argent subiraient dans l'organisme un sort analogue à celui du saccharate de fer oxydé, et seraient aussi absorbés par les éléments phagocytaires. Ajoutons encore que, d'après les expériences de MM. Arnozan et Montel (3), les leucocytes absorbent des médicaments, tels que le calomel et le salicylate de soude.

Toutes ces données démontrent bien que les phagocytes ne doivent plus être considérés comme des cellules, capables seulement de saisir des cadavres de microbes et de cellules animales, des éléments, ayant toujours peur des poisons et ne pouvant entrer en ligne que sous la protection de quelque autre fonction antitoxique. Les phagocytes manifestent souvent une sensibilité négative pour beaucoup de poisons, introduits en trop grande quantité dans l'organisme. Mais ce sont justement ces cellules qui sont les plus résistantes vis-à-vis des substances toxiques et qui protègent les éléments nobles contre l'empoisonnement. Dans ces conditions, il est tout naturel d'attribuer aux phagocytes le rôle d'agents de lutte de l'organisme contre les poisons, et on peut se demander même si ces éléments ne produisent pas les antitoxines. Nous avons vu qu'il est très difficile d'attribuer cette fonction aux cellules sensibles à l'action toxique, comme les spermatozoïdes dans la production de l'antispermotoxine, les hématies dans le développement de l'antihémotoxine, ou les cellules nerveuses dans la production de l'antitoxine tétanique. Puisque, aussi d'après la théorie de M. Ehrlich, ce n'est que le groupement haptophore qui provoque la formation des antitoxines de la part des éléments qui possèdent les récepteurs correspondants, il est bien possible que les phagocytes, grâce à la facilité avec laquelle ils absorbent les poisons, occupent une place considérable comme producteurs des antitoxines. Cette supposition a déjà été formulée à plusieurs reprises

(1) *Lubarsch. u. Ostertag. Ergebnisse der allgem. Pathologie*, 1899, 4^e année, p. 107.

(2) *Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat*, 1893. T. IX, p. 27.

(3) Communication au XIII^e Congrès international de médecine à Paris, 1900.

par nous-même et plusieurs savants, parmi lesquels nous pouvons citer M. A. Gautier (1) et M. J. Courmont (2), l'ont accueillie favorablement. Dans l'état imparfait de nos connaissances, elle ne peut être démontrée d'une façon suffisante. On serait peut-être tenté d'objecter contre cette hypothèse que souvent, après des injections de microbes vivants ou morts, l'organisme ne produit pas d'antitoxines, malgré une forte réaction leucocytaire. Dans ces cas, il y a bien développement d'anticorps, tels que les fixateurs, dont l'origine phagocytaire peut être soutenue à bon droit, mais pas de vraies antitoxines. Mais il ne faut pas oublier que les diverses catégories de phagocytes présentent entre elles de grandes différences et que peut-être certains de ces éléments sont seuls capables de produire des antitoxines. Lorsqu'on introduit dans l'organisme des microbes vivants ou morts, le plus souvent les antitoxines n'apparaissent pas dans les humeurs; dans ces cas la réaction se produit principalement par les microphages. Ce sont probablement les macrophages qui représentent la principale source des antitoxines. Dans des exemples, où ce sont précisément ces phagocytes qui englobent les microbes, le sang accuse un pouvoir antitoxique incontestable. Tel est le cas de la peste humaine, dont le microbe est facilement englobé par les macrophages. Dans cet exemple, on obtient des sérums antitoxiques même après l'introduction dans l'organisme de microbes vivants ou morts. Ce fait a été observé par M. Roux et ses collaborateurs. Un autre fait qui plaide en faveur de l'hypothèse que je défends, nous est fourni par le caïman. Comme nous l'avons dit plus haut, ce reptile est de tous les êtres connus celui qui fournit le plus vite et le plus facilement les antitoxines. Or, chez le caïman, le système leucocytaire est constitué par des microphages éosinophiles, remplis de granules, et par des macrophages. Comme les éosinophiles n'accusent qu'un pouvoir phagocytaire très faible, ce sont presque exclusivement les macrophages qui interviennent dans la réaction contre les microbes. Il est donc probable que l'exclusion des microphages de la lutte chez le caïman et chez les animaux inoculés avec le bacille pesteux, constitue un facteur favorable à la production des antitoxines et en même temps favorable à la manifestation de l'activité des macrophages.

Si ce sont ces derniers phagocytes qui jouent le premier rôle dans l'excrétion des antitoxines dans les humeurs, on doit s'attendre à

(1) *Les toxines microbiennes et animales*, Paris, 1896.

(2) Dans Bouchard, *Traité de Pathologie générale*, 1900. T. III, article « Inflammation ».

voir exercer cette fonction non seulement par les macrophages mobiles du sang et de la lymphe, mais aussi par les macrophages fixes, si répandus dans presque tous les organes.

Je donne cette hypothèse pour ce qu'elle vaut, simplement comme une idée directrice pour de nouvelles recherches dans ce domaine, où il y a encore tant d'inconnu (1). L'exposé de l'état actuel de la question de l'immunité artificielle contre les toxines, nous a montré que ce problème est plus difficile à résoudre que celui de l'immunité acquise contre les microbes. Rien que le fait que ces derniers peuvent être retrouvés quelques heures ou même quelques jours après leur pénétration dans l'organisme réfractaire, donne une forte avance sur les études avec les toxines qui se perdent souvent presque immédiatement après leur injection. C'est pourquoi nos connaissances sur l'immunité antimicrobienne sont plus avancées que celles sur l'immunité contre les produits solubles des microbes.

Les faits, exposés dans ce chapitre, corroborent la thèse que nous avons défendue au sujet de l'immunité contre les microbes, à savoir que cette immunité antimicrobienne ne dépend nullement d'une résistance antérieure contre les toxines. La règle générale est que l'immunité vis-à-vis des microbes se développe plus facilement que l'immunité contre leurs produits toxiques et avant elle.

Bien qu'il reste encore beaucoup à faire pour élucider le mécanisme de l'immunité antitoxique, il est incontestable que les données principales, acquises au sujet de cette immunité, ont amené à des applications de la plus haute importance, comme nous le développerons dans un des prochains chapitres.

(1) Les dernières recherches de M. Römer (*Archiv für Ophthalmologie*, 1901. T. LII, p. 72) sur l'antiabrine s'accordent très bien avec notre hypothèse. Il a pu constater en effet que la rate, la moelle des os et la conjonctive de l'œil, soumises à l'influence de l'abrine, contiennent une quantité notable d'antiabrine. Or, ces trois organes sont très riches en phagocytes.

CHAPITRE XIII

IMMUNITÉ DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES

Fonction protectrice de la peau. — Exfoliation de l'épiderme comme moyen pour débarrasser l'organisme des microbes. — Localisation et arrêt des microbes dans le derme. — Intervention des phagocytes dans la défense de la peau.
 Elimination des microbes de la conjonctive. — Rôle microbicide des larmes. — Absorption des toxines par la conjonctive. — Protection de la cornée. — Elimination des microbes par la muqueuse nasale. — Protection des voies respiratoires. — Cellules à poussière. — Absorption des poisons par les voies respiratoires.
 Prétendue propriété microbicide de la salive. — Rôle des produits microbiens dans la protection de la cavité buccale. — Rôle antitoxique de la salive.
 Action antiseptique du suc gastrique. — Rôle antitoxique de la pepsine.
 Rôle protecteur des intestins. — Absence du pouvoir microbicide des ferments intestinaux. — Fonction protectrice de la bile. — Rôle antitoxique des ferments digestifs. — Rôles favorisant et empêchant des microbes intestinaux. — Destruction des toxines par ces microbes.
 Rôle défensif du foie. — Fonction protectrice des organes lymphoïques des intestins.
 Rôle protecteur de la muqueuse des organes génitaux. — Autopurification du vagin.

Dans les précédents chapitres, nous avons étudié les phénomènes de l'immunité qui se passent dans l'intimité de l'organisme, dont les portes étaient ouvertes à la pénétration des microbes et de leurs poisons. Il s'est donc agi presque toujours de l'immunité expérimentale, dont l'étude constitue la base fondamentale des connaissances actuelles sur le problème général de l'immunité. Mais, dans la marche naturelle des phénomènes, les choses ne se passent point de cette façon. Souvent les microbes et leurs toxines ne sont pas introduits dans les tissus et le sang directement, à l'aide d'une seringue ou d'un autre instrument quelconque. Les microbes doivent se frayer le chemin eux-mêmes à travers la peau et les muqueuses, tissus qui opposent une résistance plus ou moins sérieuse et efficace; ou bien ils doivent s'installer à demeure dans les cavités de l'organisme, afin de l'inonder de leurs poisons. Ce sont ces barrières naturelles à l'invasion microbienne que nous devons brièvement passer en revue dans ce chapitre.

La peau constitue un fourreau protecteur d'une grande importance.