

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.

pour préserver les parties délicates de l'organisme contre l'invasion microbienne. Chez beaucoup d'animaux inférieurs et supérieurs et chez l'homme lui-même, la peau devient le siège d'une flore microbienne, souvent très riche, dans laquelle on rencontre, outre des microbes inoffensifs, de petits parasites plus ou moins redoutables. Les cocci pyogènes, staphylocoques et streptocoques, se trouvent constamment sur la peau humaine, le plus souvent cachés dans la profondeur des canaux des follicules pileux. Ces microbes saisissent chaque occasion favorable pour attaquer l'organisme, provoquant des lésions locales de la peau, telles que boutons d'acné, furoncles, érysipèle, ou bien se généralisant dans le sang et les tissus, comme dans des septicémies et pyémies. A la peau, est donc réservé un rôle très important pour empêcher l'invasion des microbes qui habitent la surface du corps d'une façon constante ou qui y parviennent accidentellement avec toutes sortes de souillures.

La peau peut remplir cette fonction protectrice, étant couverte, chez la majorité des animaux, d'une couche peu perméable et plus ou moins épaisse. Chez la plupart des Invertébrés de toutes les classes, la surface du corps est revêtue d'une couche chitineuse, tantôt très mince et capable de se plier et de suivre tous les mouvements du corps, tantôt imprégnée de sels calcaires et très dure, comme la carapace des insectes et des crustacés et la coquille des mollusques. Dans tous les cas, ce fourreau cutané constitue un obstacle formidable à la pénétration des microbes. Même chez des animaux de très petites dimensions, la cuticule mince peut efficacement empêcher l'invasion par ces parasites. Ainsi, les Saprologniés, ces champignons si meurtriers pour tant d'animaux aquatiques, sont très souvent impuissantes pour pénétrer à travers la couche cuticulaire. Pour franchir cet obstacle, leurs germes doivent profiter de quelque fissure ou blessure, produite indépendamment d'eux. Souvent, on observe des Daphnies qui se débarrassent victorieusement des *Monospora*, à spores en forme d'aiguilles, par un mécanisme que nous avons décrit dans le sixième chapitre. Les spores de ce parasite sont entourées de globules blancs du sang des Daphnies et sont transformées en un débris inoffensif. Mais quelquefois une partie de ces spores fines perforent le revêtement cutané du petit crustacé ; il se produit alors dans la paroi chitineuse une toute petite ouverture qui par elle-même ne présente aucun danger. Mais, dès qu'une spore de Saprologniée s'en approche, elle commence aussitôt à pousser son germe à travers le petit trou et dès ce moment le sort

de la Daphnie est fixé. Incapable d'opposer aux filaments du champignon la moindre résistance phagocytaire, elle meurt envahie totalement par le mycélium.

L'intégrité de la peau étant donc si importante pour la conservation de la vie, il s'est élaboré un mécanisme assez parfait pour la maintenir. Tous les animaux, à n'importe quel degré de l'échelle animale, subissent des lésions et des plaies de la surface de leur corps. Nous (1) avons observé souvent, chez des Daphnies, des blessures produites par les morsures d'autres animaux aquatiques. La surface de ces plaies se couvre bientôt d'une riche végétation microbienne. Les leucocytes affluent vers le point lésé et y forment un amas protecteur ; mais en même temps, commence à se produire une prolifération accélérée des cellules voisines de l'épiderme qui ferment la plaie et séparent la peau, reconstituée, des microbes. Tout rentre en ordre et les leucocytes ne tardent pas à se disperser et à regagner le courant sanguin.

Ces phénomènes que l'on peut examiner directement au microscope chez des êtres aussi petits et transparents que les Daphnies, peuvent servir de prototype à une quantité de processus analogues dans toute la série animale. Plus le revêtement cuticulaire est épais et solide, plus il garantit l'organisme contre la pénétration des microbes. M. Cuénot (2) a fait l'observation que les Crustacés, munis d'une enveloppe aussi dure que la carapace des Décapodes, sont complètement désarmés, à partir du moment où les parasites sont introduits dans leurs corps. Ces intrus s'installent tranquillement dans leurs tissus, sans provoquer la moindre réaction phagocytaire, ce qui amène la mort inévitable de l'hôte. La protection de l'organisme dans cet exemple est pour ainsi dire en rapport avec l'obstacle opposé par la carapace.

Chez beaucoup de Vertébrés, la peau est aussi recouverte d'un fourreau épais et dur, comme les écailles des poissons et des reptiles. L'homme est sous ce rapport moins bien doué, avec sa peau souple et peu épaisse ; cela ne l'empêche cependant pas de se défendre contre la pénétration des microbes par la voie cutanée. M. Sabouraud (3), dermatologiste bien connu, a donné un aperçu très concis et en même temps complet du rôle de la peau dans la protection de l'organisme

(1) *Archiv f. pathologische Anatomie*, 1884. T. XCVI, p. 192.

(2) *Archives de Biologie*, 1893. T. XIII, p. 245.

(3) *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1900. T. X, p. 729.

contre les microbes. Nous lui empruntons les données qui vont suivre.

La couche épidermique se défend par la production et l'expulsion des cellules cornées. Dans la vie normale de l'épiderme, les cellules des couches profondes se dirigent à la surface, où elles s'exfolient et retombent. « Il se produit donc une perpétuelle exfoliation des couches mortifiées, et si elles sont microbiennes, une perpétuelle éviction des microbes qui vivent sur elles. L'épiderme est dense et ses cellules ont une coque dure ; le microbe n'est pas doué de mouvement, au moins de mouvement utile à sa pénétration. Il ne pénètre l'épiderme que par la pullulation sur place, un microbe naît à côté d'un autre, un autre devant lui, et devant lui d'autres encore. C'est ainsi qu'ils s'enfoncent entre les cellules accolées comme une racine pénètre dans la terre ; et telle est la résistance des cellules cornées qu'on ne trouve pour ainsi dire jamais de microbes au dedans d'elles, mais entre elles seulement » (p. 734). Les cellules épidermiques, peuplées de microbes, s'exfolient et en débarrassent la peau. Souvent ce processus, évoluant constamment et lentement, est invisible ; mais souvent aussi il s'exagère et se manifeste sous forme de desquamation des pellicules qui amène l'élimination d'une grande quantité de microbes. Le patient peut garder « dix ans et plus des pellicules sans présenter jamais rien de plus qu'elles. Et combien d'autres infections squameuses chroniques dont l'évolution ne se complique pas même d'une érosion, de la moindre plaie ».

Le tissu conjonctif de la peau humaine se défend bien aussi ; il est extrêmement robuste et représente un véritable tissu d'obstacle et de résistance. La pénétration des parasites y provoque l'épaississement de la trame fibreuse qui amène la localisation du foyer microbien. Pour juger de l'efficacité de cette défense dermique, il n'y a qu'à comparer la marche lente du lupus, cette forme de tuberculose cutanée, avec celle de la tuberculose des poumons ou d'autres viscères, ou bien l'évolution lente du farcin, ou morve cutanée, avec celle de la morve viscérale.

En envisageant de plus près le processus par lequel le derme entoure les intrus d'une capsule fibreuse, on y reconnaît facilement une réaction des macrophages de la peau. Ce sont ces phagocytes qui saisissent les bacilles tuberculeux dans le lupus, se réunissant en cellules géantes et donnant lieu au développement exagéré de fibres conjonctives. Mais, lorsque la peau est menacée d'invasion microbienne,

ce ne sont pas seulement les macrophages locaux, mais aussi les leucocytes qui se mobilisent. Les globules blancs migrants parcourent l'épiderme et la couche du tissu conjonctif. Malgré l'absence d'une circulation lymphatique dans l'épiderme, les leucocytes pénètrent dans cette couche « et sur une coupe d'épiderme normal, il est bien rare de ne pas trouver de ce côté quelque leucocyte déformé et aplati, surpris au moment où il se glissait entre les cellules du corps muqueux ou du *stratum granulosum* ». Dès que l'épiderme ou le derme se trouvent menacés d'invasion microbienne, il se produit aussitôt une accumulation de leucocytes de toutes sortes qui reste microscopique ou prend des proportions visibles à l'œil nu. Souvent l'épithélium sous-jacent exfolie des squames épidermiques, remplies de leucocytes ; souvent aussi les foyers leucocytaires du derme se vident, expulsant les microbes avec leurs ennemis, les phagocytes.

Les tissus de la peau proprement dite se défendent contre les microbes autant qu'ils peuvent ; mais dès que le danger devient plus sérieux, l'organisme expédie à leur secours toute une armée de phagocytes mobiles. Cet exemple de la défense du revêtement cutané peut servir de prototype pour celle de toutes sortes d'autres régions du corps. A côté d'une action locale, il y a toujours une intervention des phagocytes mobiles ; mais lorsque cette action devient insuffisante, il se produit aussitôt une accumulation des leucocytes beaucoup plus abondante que dans les cas ordinaires.

Comme la peau, les muqueuses sont revêtues d'une couche épithéliale, qui sert de barrière à la pénétration des microbes. Mais tandis que la surface de la peau normale est sèche ou à peine humectée par les produits de sécrétion des glandes cutanées, les muqueuses sont toujours humides, ce qui constitue un facteur favorisant la pullulation des microbes. Aussi les muqueuses les plus exposées au contact de l'air et des objets du monde extérieur, renferment toujours une quantité plus ou moins grande de microbes, parmi lesquels les espèces pathogènes, notamment les staphylocoques, pneumocoques et streptocoques sont les plus fréquents. Le rôle de l'organisme, pour s'en débarrasser, devient plus compliqué que dans la défense de la peau.

La première des muqueuses exposées à la contamination par les microbes, est la conjonctive de l'œil. Au moment de la naissance, elle se trouve en contact avec la muqueuse vaginale et lui emprunte quelques-uns de ses microbes, inoffensifs ou pathogènes. Ce sont les larmes qui remplissent la fonction d'écarter le danger qui résulte de ce

voisinage et de la présence des microbes dans le sac conjonctival en général. Les ophtalmologistes ont établi qu'elles transportent les microbes dans la cavité nasale par l'intermédiaire du canal lacrymal. Dans l'intention de s'assurer de ce fait, M. Bach (1) introduisait à plusieurs personnes dans le sac conjonctival des bacilles de Kiel et des staphylocoques pyogènes. Des ensemencements des larmes accusaient une disparition très rapide des deux microbes qui passaient dans le nez, où leur présence pouvait être démontrée par l'ensemencement du mucus nasal sur plaques. Des quantités énormes de bacilles de Kiel, introduites dans le sac conjonctival, étaient transportées en totalité dans la cavité nasale déjà au bout d'une demi-heure en moyenne. Le staphylocoque pyogène persistait plus longtemps à la surface de la conjonctive, mais lui aussi passait en grande quantité par le canal lacrymal dans le nez.

Quelques observateurs, notamment M. Bernheim (2), ont supposé que les larmes, en dehors de leur action défensive purement mécanique, étaient capables de détruire les microbes grâce à leur pouvoir microbicide. M. Bach (*l. c.*) a soumis cette question à un examen minutieux et est arrivé à ce résultat que plusieurs espèces de bactéries, introduites *in vitro* dans les larmes de personnes bien portantes ou atteintes de conjonctivites ou de quelques autres maladies oculaires, disparaissent assez rapidement. Les expériences comparatives avec des larmes, préalablement chauffées à 58° et même à 70°, aboutirent le plus souvent au même résultat, c'est-à-dire à la disparition rapide des microbes introduits. A la suite de ces faits, leur auteur a supposé que ce sont probablement les sels, contenus dans les larmes, qui déterminent leur action bactéricide. Des expériences de contrôle, faites avec la solution physiologique de sel marin et avec différents mélanges de sels minéraux que l'on rencontre dans les larmes, ont en effet démontré à M. Bach qu'il se produit dans ces solutions une disparition pareille des mêmes espèces de microbes. Du reste l'eau de puits et même l'eau distillée lui donnèrent le même résultat. Dans tous les cas, il est évident que, dans les larmes, il n'y a pas de cytase bactéricide, comparable à celle que l'on trouve dans les sérums et autres humeurs qui peuvent renfermer cette diastase phagocytaire. Les expériences avec les larmes chauffées le démontrent clairement. D'un autre côté, ces expériences mêmes donnent lieu à la supposition que

(1) *Grasfe's Archiv f. Ophtalmologie*, 1894. T. XL, p. 430.
 (2) *Beiträge zur Augenheilkunde*, 1893. T. VIII.

la diminution et même la disparition des microbes dans les larmes, tiennent en grande partie et peut-être complètement à une influence agglutinative des sels, fait qui a été démontré par plusieurs observateurs.

Dans tous les cas il est incontestable que c'est le rôle mécanique des larmes qui est le plus important dans la défense de la conjonctive de l'œil contre l'invasion microbienne. Que cette défense ne soit pas toujours suffisante, cela est prouvé par la fréquence des conjonctivites, ainsi que par la facilité avec laquelle certains microbes, inoculés dans le sac conjonctival, provoquent une infection générale. C'est notamment le cas du coccobacille de la peste humaine. Introduit dans le sac conjonctival des animaux sensibles (rat, cobaye, etc.), il passe de là dans la cavité nasale et ne tarde pas à provoquer une infection généralisée et mortelle. La muqueuse de la conjonctive, même parfaitement intacte, absorbe facilement certains poisons. Tout le monde connaît la rapidité avec laquelle l'atropine, introduite dans le sac conjonctival, provoque l'élargissement de la pupille. Mais cette muqueuse peut aussi servir de porte d'entrée aux toxines d'origine microbienne. Plusieurs observateurs et surtout MM. Morax et Elmassian (1) ont démontré que le poison diphtérique instillé sur la muqueuse oculaire en l'absence de toute lésion et de tout traumatisme de la couche épithéliale, provoque des lésions locales qui mettent assez longtemps à évoluer, mais qui aboutissent à la formation de véritables fausses membranes. Néanmoins, on doit admettre que la couche épithéliale intacte de la conjonctive exerce une certaine action défensive contre la pénétration des toxines, mais il suffit d'une faible lésion de cette couche pour faciliter l'absorption du poison diphtérique et la formation des fausses membranes.

La cornée manifeste aussi, tant qu'elle est intacte, une résistance marquée contre la pénétration des microbes et des toxines. Quand elle subit une lésion, son épithélium se répare avec une grande rapidité, comme l'a bien démontré M. Ranvier (2). Il a établi que les parois de la plaie se ferment par un processus de soudure épithéliale, d'une façon mécanique, sans qu'il intervienne une prolifération précoce des éléments de l'épithélium. Grâce à cette oblitération si rapide, les microbes sont empêchés de pénétrer dans la profondeur de la cornée, ainsi que dans la chambre antérieure de l'œil.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 210.
 (2) *Archives d'anatomie microscopique*, 1898. T. II, pp. 44, 177.

Nous avons déjà mentionné que la conjonctive de l'œil se débarrasse des microbes introduits surtout en les éloignant mécaniquement et en les faisant passer par le canal lacrymal dans la cavité nasale. Celle-ci s'en défend à son tour, en utilisant un procédé analogue. Dans ses expériences sur le bacille rouge de Kiel, instillé dans le sac conjonctival de l'homme, M. Bach a établi que ces microbes sont au bout de très peu de temps transportés dans la cavité nasale. En même temps, il a constaté qu'ils ne restent pas longtemps dans cette dernière et que leur nombre disparaît d'heure en heure. Dans les vingt-quatre heures qui suivent l'introduction de ces bacilles dans la conjonctive, le plus souvent on n'en trouve plus du tout dans le mucus nasal. Cette expulsion des microbes se fait aussi par la voie mécanique, aidée par les mouvements des cils vibratiles. C'est évidemment grâce à ce moyen que la muqueuse du nez doit sa pureté relative en microbes. Souvent, en examinant le mucus nasal ou en l'ensemencant sur des milieux de culture, on est étonné du faible nombre de microbes qui se trouvent dans le nez de personnes bien portantes. MM. Thomson et Hewlett (1) sont certainement allés trop loin, en affirmant que les parties profondes de la cavité nasale sont dans presque 80 % de cas dépourvues de microbes. Mais le fait est certain que dans ces régions on ne trouve qu'un petit nombre des bactéries qui se rencontrent en plus grande abondance dans le conduit extérieur du nez.

Pour expliquer la petite quantité de microbes de la cavité nasale, MM. Wurtz et Lermoyez (2) ont admis l'existence d'une propriété bactéricide du mucus nasal. Ils affirment que le bacille charbonneux, après quelques heures de contact avec ce mucus, perd sa virulence pour les animaux les plus sensibles, et que plusieurs autres microbes, comme les staphylocoques, les streptocoques et les colibacilles, s'atténuent aussi dans les mêmes conditions. Les autres savants qui se sont occupés de cette question sont arrivés à des résultats tout opposés. Ainsi MM. Thomson et Hewlett ont trouvé que le mucus nasal n'était pas bactéricide, mais qu'il empêchait la multiplication des microbes. M. F. Klemperer (3), dans une communication faite au Congrès des laryngologistes de l'Allemagne du Sud, a nié la propriété bactéricide du mucus nasal. Il n'a jamais pu s'assurer de la destruction des microbes par ce mucus, mais il a observé aussi que

(1) *The Lancet.*, 1897, n° 3776, p. 86. *British medic. Journal*, 1897, 18 janvier.

(2) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1893, p. 756.

(3) *Münchener medic. Wochenschr.*, 1896, p. 730.

les bactéries se reproduisent difficilement dans ce milieu. Ces résultats confirment donc la thèse que la défense de la muqueuse nasale contre l'invasion microbienne se fait surtout par l'élimination mécanique des germes très nombreux qui y pénètrent constamment. Parmi ceux-ci, il y en a quelques-uns qui se distinguent par la facilité avec laquelle ils se propagent dans l'organisme, prenant la cavité du nez pour point de départ. Ce sont les microbes de l'influenza, le bacille de la peste humaine qui, d'après l'avis de plusieurs observateurs, est très virulent lorsqu'il est introduit dans les narines (1), et le bacille lépreux. Ce dernier, d'après l'opinion de MM. Goldschmidt (2), Sticker (3) et Jeanselme (4), entre souvent dans l'organisme humain par la voie nasale.

Il est certain que l'appareil olfactif débarrasse régulièrement l'air inspiré d'une quantité de microbes qu'il renferme. Ces êtres se déposent sur la muqueuse et sont expulsés avec le mucus nasal. Une partie des corpuscules étrangers, renfermés dans l'air, peuvent cependant franchir cette première barrière et pénétrer plus profondément dans la trachée et les bronches, d'où ils sont le plus souvent expulsés au dehors avec le mucus, profitant du concours des mouvements des cils vibratiles.

Malgré cette double défense, des corpuscules fins et entre autres les microbes peuvent passer à travers tous les obstacles et se déposer dans les alvéoles pulmonaires. Ce fait est généralement connu, car depuis longtemps déjà on a décrit sous le nom de « cellules à poussière » (« Staubzellen » des auteurs allemands) des gros éléments mononucléés, fixés dans les alvéoles et renfermant dans leur contenu des granulations d'origine étrangère, le plus souvent des dépôts de suie, de couleur noir foncé. Cette perméabilité du tissu normal du poumon pour les poussières et les corpuscules pigmentés a été bien étudiée et parfaitement démontrée par M. J. Arnold (5) et ses élèves. Plusieurs observateurs se sont mis aussi à rechercher si les microbes, introduits dans les voies respiratoires, se comportent comme les autres corpuscules étrangers. On a commencé à faire inhaler par les animaux ou à leur introduire dans la trachée des cultures bactériennes,

(1) Balzaroff, sur la peste pulmonaire, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, p. 385.

(2) *La lèpre*, Paris, 1894.

(3) *Münchener medic. Wochenschr.*, 1897, p. 1063.

(4) *Presse médicale*, 1899, 8 avril.

(5) *Untersuchungen über Staubinhalation*, Leipzig, 1885.