HAL
open science

L'immunité dans les maladies infectieuses

Elie Metchnikoff

To cite this version:

Elie Metchnikoff. L'immunité dans les maladies infectieuses. Semaine médicale, 1892, 12 (59), pp.469-474. pasteur-00738426

HAL Id: pasteur-00738426

https://pasteur.hal.science/pasteur-00738426

Submitted on 4 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

INSTITUT PASTEUR Musée

TRAVAUX ORIGINAUX

L'immunité dans les maladies infectieuses.

Les progrès considérables réalisés pendant les dernières années au sujet de l'étiologie des maladies infectieuses devaient nécessairement rejaillir sur l'étude du problème si compliqué de l'immunité.

Autrefois, pour expliquer la réceptivité et l'immunité, on se contentait de remarquer que des agents morbides déterminés ne sont pas aptes à se développer dans tous les organismes, mais seulement dans quelques-uns. De même que la plupart des entozoaires de l'homme ne se trouvent que chez lui et non chez les animaux, de même, croyait-on, les microbes qui causent les infections ne vivent que dans des conditions particulières à l'espèce humaine ou encore à certaines espèces animales.

Mais, il n'y a que très peu de microbes pathogènes assez exigeants au point de vue des conditions de leur existence pour être comparés aux entozoaires. Ainsi, il se pourrait bien que des coccidies parasites, comme le microbe malarique par exemple, ne fussent capables de vivre que dans des conditions qu'elles trouvent réalisées seulement dans le corps de l'homme. On sait bien, en effet, que les coccidies ne se rencontrent que dans des limites très étroites. La grande majorité, sinon toutes, ont pour habitat une seule espèce animale ; et même dans le sein de celle-ci les coccidies se trouvent liées à des organes et à des tissus spéciaux. Telle espèce de coccidies, par exemple, ne se voit que dans les cellules rénales d'un mollusque particulier ; telle autre ne se développe que dans les cellules hépatiques d'une espèce de poisson, etc. Aussi, n'est-on jamais parvenu à obtenir des cultures artificielles de coccidies dans aucun des milieux nutritifs que l'on a essayés ; jamais non plus on ne les trouve à l'état de saprophytes.

Bien différentes sont, sous ce rapport, les bactéries, microbes qui engendrent la grande majorité des maladies infectieuses (surtout de celles dont l'étiologie est actuellement connue). Loin d'être aussi exigeantes pour leur existence, les mêmes espèces bactériennes vivent souvent dans plusieurs espèces animales, même très éloignées dans l'échelle systématique, et en même temps se cultivent très bien dans toutes sortes de milieux artificiels, en dehors de l'organisme. Ainsi, pour ne citer que l'espèce la plus étudiée, la bactéridie charbonneuse végète non seulement dans l'organisme d'une multitude de mammifères (depuis l'homme jusqu'au kangourou), mais pullule dans un certain nombre d'oiseaux, de reptiles et d'amphibies. En dehors de l'organisme, elle donne de belles cultures dans le sang, non seulement des espèces variées, pour lesquelles la bactéridie est pathogène, mais aussi dans le sang d'espèces complètement réfractaires. Le bacille charbonneux se développe très bien même dans le sang des invertébrés, comme dans celui de l'écrevisse. Il pousse abondamment dans des milieux végétaux, comme la pomme de terre, et donne des cultures très riches dans toutes sortes de bouillons, sur la gélatine, la gélose, etc.

Si l'immunité ne dépendait uniquement que de l'aptitude du microbe à végéter dans un milieu organique, on devrait croire que vis-à-vis d'un être aussi peu exigeant que la bactéridie charbonneuse, il n'y a pas d'espèces réfractaires. Et cependant, il y a un grand nombre d'animaux, même des mammifères qui sont plus ou moins indemnes contre le charbon.

L'immunité est donc autre chose que l'impossibilité pour un microbe pathogène de végéter dans un milieu organique.

Elle doit être plutôt liée à des conditions spéciales, realisées dans l'organisme vivant. Cette conception, déduite d'un grand nombre de faits bien établis, a conduit à énoncer une théorie cellulaire de l'immunité.

Mais, avant d'entrer dans l'examen de cette théorie cellulaire, il nous faut rendre compte de l'état actuel des théories humorales de l'immunité, ce qui est d'autant plus indispensable que dans ces dernières années ces théories ont été développées avec beaucoup d'ardeur, surtout en Allemagne, et ont conduit à des découvertes vraiment remarquables.

I

THÉORIE DE LA PROPRIÉTÉ BACTÉRICIDE DES HUMEURS

D'après la conception humorale, l'immunité est due à une qualité particulière du sang et d'autres liquides de l'organisme, indépendamment de toute action cellulaire immédiate. Quelques savants, trop zélés dans leur éclectisme, ont prétendu que les théories humorales ne présentaient aucune différence essentielle avec la théorie cellulaire, parce que les humeurs sont aussi des productions cellulaires.

Comme tout organisme dérive de l'œuf et que celui-ci est une cellule, on pourrait soutenir que tout ce qui se passe dans l'organisme tient à des causes d'origine cellulaire. Mais la question n'est pas là. Il s'agit de savoir si, dans l'immunité contre un virus infectieux, ce sont les humeurs de l'organisme telles quelles (plasmas sanguin et lymphatique, liquide des exsudats, humeur aqueuse, etc.) qui jouent le rôle principal, ou bien si celui-ci est rempli par les cellules vivantes elles-mêmes. Dans le premier cas nous formulons une théorie humorale, bien que les humeurs soient en dernière instance produites par des cellules ; dans le dernier, nous avons recours à une théorie cellulaire.

Comme on se figure toujours que l'immunité est due à l'impossibilité pour le microbe pathogène de vivre dans l'organisme, on a formulé d'abord une théorie, d'après laquelle les humeurs des animaux réfractaires seraient mortelles pour les microbes en question. C'est la *théorie bactéricide des humeurs de l'organisme réfractaire.* Basée sur la propriété du sang de détruire la bactéridie charbonneuse, propriété découverte par M. Fodor (de Budapest), cette théorie a été surtout développée et poussée en Allemagne, où elle a été, au moins pendant un certain temps, presque généralement admise. Parmi les principaux partisans de cette théorie bactéricide nous devons citer : M. Flügge (de Breslau) et son école ; M. Koch, avec ses nombreux élèves ; M. Behring, un des initiateurs les plus illustres de la théorie ; M. Buchner (de Munich) et son école. Il y a peu de questions scientifiques sur lesquelles l'accord se soit fait en Allemagne avec autant d'unanimité et en si peu de temps que sur celle de la théorie bactéricide des humeurs. Comme contradicteur de principe, je ne pourrais citer en Allemagne que M. Lubarsch.

En dehors des travaux principaux des écoles mentionnées, il a été publié une foule d'articles sur le même sujet, dont un grand nombre en Italie. Pour ce qui concerne la France, c'est surtout l'école de M. Bouchard, à Paris, qui a fait un accueil bienveillant à la théorie bactéricide des humeurs, mais dans un sens beaucoup moins absolu que celui qu'on lui avait donné en Allemagne.

Tâchons de résumer aussi brièvement que possible l'état actuel de cette question de la propriété bactéricide des humeurs.

Des recherches nombreuses ont depuis assez longtemps démontré que les bactéries pathogènes, ensemencées dans le sang, le sérum ou autres humeurs des animaux naturellement réfractaires ou vaccinés contre ces mêmes microbes, se développent tout aussi bien que dans les humeurs des animaux sensibles. Ce fait était généralement interprété comme une preuve que l'immunité contre les bactéries en question n'était pas due à une propriété des humeurs.

Mais les expériences de plusieurs observateurs, notamment de MM. Fodor (1) et Nuttall (2), ont amené à changer l'opinion courante. Ces savants ont démontré que les bactéridies, introduites dans le sang et l'humeur aqueuse de différents vertébrés (lapins, chiens, pigeons, etc.), subissent d'abord une diminution notable dans leur nombre et ne commencent à se multiplier qu'après une période plus ou moins longue de dépérissement. M. Nuttall (dans son travail, exécuté sous la direction de M. Flügge) a pu observer directement le changement de structure et la mort des bactéridies, transportées dans le sang de l'homme ou des animaux.

Cette découverte de la « propriété bactéricide des humeurs » a été bientôt confirmée par un grand nombre d'observateurs et étendue par M. Buchner (3) et ses collaborateurs au sérum sanguin du lapin et du cheval, par rapport à plusieurs espèces bactériennes (bacille typhique et vibrion cholérique).

M. Behring (4) a constaté la propriété bactéricide du sang et du sérum des rats blancs vis-à-vis du bacille charbonneux et a exprimé l'avis que la faible réceptivité de ces animaux pour le charbon s'explique simplement par la présence dans leurs humeurs d'une base organique communiquant au sang un degré d'alcalinité très élevé. Cherchant, de son côté, la cause de la propriété bactéricide des humeurs, M. Buchner s'est arrêté à la théorie des *alexines*, ou substances albuminoïdes du sang et d'autres humeurs, substances qui tuent directement les bactéries et communiquent aux liquides dans lesquels elles se trouvent une propriété antiseptique très marquée.

Dans cette question de la propriété bactéricide des humeurs, il y a deux points intéressants : d'abord le mécanisme de cette action désinfectante et ensuite et surtout le rôle précis qu'elle peut jouer dans l'immunité.

Comme l'influence bactéricide des humeurs animales est extrêmement éphémère et ne s'observe que pendant une certaine période, après laquelle les bactéries commencent à croître et finissent par pulluler, j'ai exprimé (1) l'avis qu'il s'agit dans ce phénomène d'une adaptation des microbes à un nouveau milieu. Transportées dans le sang ou dans d'autres humeurs animales, les bactéries (si souvent cultivées dans le bouillon ou sur d'autres milieux artificiels) subissent l'action d'un changement brusque de milieu, de sorte qu'un grand nombre d'individus périt au bout d'un temps plus ou moins court. Il reste cependant des cellules bactériennes plus vigoureuses qui résistent à l'influence nuisible du changement survenu, s'adaptent à ces nouvelles conditions et produisent une série de générations aptes à vivre dans les humeurs prétendues bactéricides.

Cette interprétation a été vivement et à plusieurs reprises attaquée par M. Buchner (2).

Après avoir constaté que le transport des bactéridies dans un milieu artificiel, riche en sucre ou en peptone, ne provoque nullement la mort de ces microbes, le savant de Munich conclut que la propriété bactéricide des humeurs réside dans une action vraiment antiseptique de ces liquides, due à la présence des alexines, substances albuminoïdes non déterminées qui sont dans un état moléculaire particulier, semblable à l'état vivant du protoplasma.

Bien que le transport des bactéries dans un milieu nouveau ne leur soit pas toujours nuisible, il est cependant facile de mettre en évidence, dans bien des cas, l'effet destructeur du changement de milieu. Des recherches variées ont démontré que les milieux artificiels les plus convenables pour la culture des bactéries exercent souvent une propriété bactéricide très prononcée. M. Haffkine (3) a constaté que pour le bacille typhique, adapté à la vie dans l'humeur aqueuse des lapins, un grand nombre d'individus périssent lorsque ce microorganisme est brusquement transporté dans le bouillon nutritif qui était d'abord son bouillon de prédilection. M. Freudenreich (4) a fait la même constatation avec le bouillon de choux, milieu très favorable pour la culture des bactéries. M. Christmas (5) a observé la mort d'un grand nombre d'individus après le transport brusque dans un bouillon nutritif de qualité excellente, des bactéridies cultivées dans le sérum. On devrait donc parler dans ces cas d'une propriété bactéricide du bouillon de veau et du bouillon de choux et y chercher des « alexines », agissant d'après la théorie de M. Buchner (6) « dans un état semblable à celui des substances albuminoïdes des cellules vivantes ».

Sans pouvoir préciser le rôle intime des facteurs actifs, je dois dire que le changement brusque de milieu exerce souvent sur les bactéries une influence très funeste. Il m'est arrivé maintes fois de retirer l'exsudat charbonneux du corps des cobayes, et après l'avoir transporté en gouttes suspendues dans une étuve, de constater la mort de toutes ou de la plus grande quantité des bactéries contenues dans cette humeur. Cet exsudat manifestait donc une « propriété bactéricide » des plus actives, ce qui n'empêchait nullement le cobaye, fournisseur du liquide, de succomber au charbon le plus régulier.

La considération suivante s'élève encore contre l'admission de substances antiseptiques dans le sérum. On sait qu'il faut moins de substance

(1) *Deutsche med. Wochensch.*, 1887, nº 34.

(2) *Zeitsch. f. Hyg.*, Bd. IV, 1888, p. 353.

(3) *Centr.Bl. f. Bakt.*, 1889, Bd. V, nº 25; Bd. VI, nº 1. *Archiv f. Hyg.*, Bd. X, p. 84.

(4) *Centrl.Bl. f. klin. Med.*, 1888, p. 681.

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1889, p. 664.

(2) *Centrl.-Bl. f. Bakt.*, Bd. VIII, 1890, p. 65.

(3) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890, p. 363.

(4) *Ann. de microgr.*, 1891, p. 429.

(5) *Ann de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 493. Les résultats obtenus par les trois auteurs cités, ne peuvent être nullement mis en doute, par le fait que M. Kionka (*Centrl.-Bl. f. Bakt.*, 1892, Bd. XII, p. 324), dans quelques expériences avec les bacilles du typhus et du charbon, n'a pas vu mourir ces microbes dans le bouillon nutritif.

(6) *Centr.-Bl. f. Bakt.* Bd. VI, 1889, p. 565.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

antiseptique pour empêcher le développement d'une bactérie que pour la tuer. Dans ses recherches sur l'action qu'exercent sur le bacille charbonneux des acides et des alcalis ajoutés au sérum, M. de Lingelsheim (1) a démontré que, pour tuer toutes les bactéridies introduites, il faut une quantité de l'agent chimique double de celle qui est nécessaire pour empêcher le développement des mêmes microbes. Si l'action bactéricide des humeurs réside dans une propriété antiseptique analogue, il est tout naturel de supposer que le sérum empêche le développement de la bactéridie encore plus facilement qu'il ne la tue. Or, les faits prouvent juste le contraire. Il a été souvent observé, et M. Buchner lui-même peut être cité comme témoin, que le même sérum qui exerce vis-à-vis de la bactéridie une propriété bactéricide très accentuée n'empêche nullement la germination des spores et le développement abondant des bactéridies. Ce ne sont donc que les individus formés dans d'autres milieux qui périssent après avoir été transportés dans le sérum; les bactéridies nouvelles, développées dans cette même humeur, ne subissent aucune influence nocive de sa part.

Il est donc beaucoup plus vraisemblable d'admettre dans l'action bactéricide des humeurs quelque chose d'analogue aux effets d'un brusque changement de milieu et aux phénomènes de la « plasmolyse », étudiée par les botanistes, que de l'attribuer à des substances antiseptiques agissant dans un état semblable à celui de l'état vivant des albumines (2). Mais, au fond, cette question, qui présente peut-être un intérêt considérable par elle-même, ne touche pas de très près notre problème principal, celui de l'immunité. Il faut donc se demander si la propriété bactéricide des humeurs, si profondément étudiée dans ces dernières années, correspond à l'état réfractaire des animaux qui fournissent ces liquides.

Nous avons mentionné le fait que le sérum très bactéricide pour la bactéridie en forme de bâtonnets est incapable d'empêcher la germination de la spore et le développement du bacille charbonneux issu de ce germe. Si l'immunité contre le charbon est réellement due à l'état bactéricide des humeurs, il est donc évident que cette immunité doit être tout à fait différente vis-à-vis des bâtonnets et des spores. Les animaux, réfractaires au charbon grâce à la propriété bactéricide de leurs humeurs, doivent être sensibles à la bactéridie, inoculée sous forme de spores.

Je n'ai pas besoin d'insister longuement sur le fait que ce postulat de la théorie n'est jamais réalisé dans la nature. Les espèces animales, réfractaires au charbon, résistent tout aussi bien à l'introduction des spores qu'à celle des bâtonnets. Il y a bien des animaux dont les humeurs sont incapables d'arrêter la germination des spores bactéridiennes et qui n'en restent pas moins réfractaires au charbon. L'immunité, dans ce cas au moins, est donc due à autre chose qu'à l'état bactéricide des liquides de l'organisme.

Un autre postulat qui découle de la théorie du pouvoir bactéricide des humeurs est le suivant : si l'immunité est réellement due à cette propriété humorale, celle-ci doit toujours correspondre à l'état réfractaire de l'organisme. Il a été fait un très grand nombre de recherches dans ce sens et leur résultat général peut être ainsi formulé : *Ce n'est que dans des cas exceptionnels que la propriété bactéricide des humeurs est en corrélation avec l'immunité.* Il a été constaté que la propriété bactéricide est un phénomène assez rare qui ne se manifeste que vis-à-vis de peu d'espèces bactériennes. Pour le démontrer d'une façon suffisante, M. Nissen (3) a dû s'adresser à une espèce de coccus qui habite l'eau et qui ne présente aucune propriété pathogène. Dans les recherches de MM. Behring et Nissen (4), *le sérum* de tous les animaux étudiés n'a manifesté aucune propriété bactéricide vis-à-vis du pneumocoque, bien que plusieurs espèces soient réfractaires à l'action de ce microbe. Le sang et le sérum de chien ne possèdent point de propriétés bactéricides vis-à-vis du bacille charbonneux, quoique le chien soit un des animaux les plus réfractaires au charbon. Ce résultat a été confirmé par plusieurs observateurs (Charrin et Roger, etc.). Le sérum sanguin et le liquide transsudé des vaisseaux de l'homme ne tuent pas les bactéridies (1), bien que l'homme oppose une sérieuse résistance à la généralisation du charbon. Par contre, la propriété bactéricide la plus manifeste vis-à-vis du microbe du charbon est exercée par le sang et le sérum du lapin, un des animaux les plus sensibles au charbon. Dans les recherches de MM. Fodor, Nuttall et de tant d'autres observateurs, l'action nuisible du sang du lapin sur la bactéridie a toujours servi d'exemple classique de la propriété bactéricide. Un autre exemple, qui a joué un grand rôle dans la théorie du pouvoir microbicide des humeurs, est celui du sérum des rats qui tue et empêche le développement du bacille charbonneux. Or, l'organisme du rat est loin d'être aussi réfractaire au charbon qu'il devrait l'être avec une propriété bactéricide si marquée de son sérum retiré des vaisseaux (2). La meilleure preuve du peu de valeur de la propriété bactéricide du sang a été fournie par M. Stern (3). Tandis que le sang humain est en général très bactéricide pour le bacille typhique, celui des individus en pleine convalescence de la fièvre typhoïde ne possède, dans la majorité des cas, aucune trace de cette propriété. Or, ce sont justement ces individus qui manifestent l'immunité acquise contre le typhus.

Tant d'exemples contradictoires ont fini par persuader M. Behring, l'un des partisans les plus zélés de la théorie bactéricide des humeurs, de l'impossibilité d'expliquer l'immunité par cette propriété microbicide. Après avoir persisté longtemps dans son opinion première, il a dans ses dernières publications (4), complètement rompu avec cette théorie. Il considère même comme un grand progrès le fait d'abandonner cette manière de voir pour adopter une autre modification de la théorie humorale.

Mais quoique, dans la grande majorité des cas, la propriété bactéricide des humeurs ne corresponde nullement à l'immunité, il s'est trouvé quelques exceptions où les deux phénomènes paraissent être en pleine harmonie. C'est le cas pour le vibrion de la septicémie aviaire, découvert par M. Gamaleia et décrit sous le nom de vibrio Metchnikowii. D'après les recherches de MM. Behring et Nissen, le sérum des cobayes vaccinés contre ce microbe est éminemment bactéricide pour le vibrio M., tandis que le sérum des cobayes non vaccinés et par conséquent sensibles, n'exerce aucune propriété bactéricide sur le vibrion de la même origine. La concordance de ce fait avec l'immunité acquise est tellement frappante que MM. Behring et Nissen, et avec eux un grand nombre d'autres savants, n'ont pas hésité à attribuer l'état réfractaire des cobayes vaccinés uniquement à la propriété bactéricide de leurs humeurs. Et cependant l'analyse détaillée des phénomènes qui se passent dans l'organisme vacciné (5) a démontré clairement que, même dans cet exemple, l'immunité ne peut être nullement expliquée par le pouvoir bactéricide des liquides. Il a été prouvé que les vibrions, inoculés sous la peau des cobayes vaccinés, restent vivants pendant plusieurs jours, c'est-à-dire longtemps après que ces microbes ont été soustraits à l'action de la partie liquide de l'exsudat. D'un autre côté, M. Sanarelli (dans un travail inédit), a constaté que le sérum des cobayes vaccinés finit toujours par donner une culture, si on l'ensemence avec le vibrio Metchnikowii.

En général, plus on a étudié la propriété bactéricide des humeurs en dehors de l'organisme, comparativement aux phénomènes qui se passent dans l'animal vivant, plus on s'est convaincu que les deux séries de faits ne se trouvent en aucune harmonie. Sous ce rapport nous devons surtout citer les expériences de M. Lubarsch (6) qui a constaté à maintes reprises que quelques gouttes de sang de lapin, extraites de l'organisme, sont capables de détruire une quantité beaucoup plus grande de bacilles charbonneux que celle qui est nécessaire pour donner la maladie mortelle au lapin même qui a fourni le sang bactéricide. M. Buchner (1) a tâché d'enlever son importance à cette objection en insistant sur le fait que, dans le système vasculaire du lapin, les bacilles peuvent former des thrombus et se soustraire ainsi à l'action bactéricide du plasma sanguin. Mais cette objection ne fait que prouver une fois de plus que les phénomènes qui se passent dans les tubes remplis de sérum et dans l'organisme vivant sont tout à fait différents. M. Lubarsch (2) a donc parfaitement raison lorsqu'il répond à cette objection par l'argument si simple et si sensé que la formation de ces thrombus, qui empêchent la propriété bactéricide du plasma de s'exercer, n'empêche pourtant pas le lapin vacciné de conserver son immunité contre le charbon. Cette immunité tient donc à autre chose qu'au pouvoir bactéricide des humeurs.

A propos de cette discussion, il est utile de noter que les partisans de la théorie bactéricide des humeurs ont presque toujours négligé d'étudier les phénomènes qui se passent dans l'organisme et se sont contentés de l'observation des humeurs recueillies dans des tubes de verre. L'exemple du vibrio M. qui périt souvent au bout de quelques heures dans ces tubes, remplis de sérum de cobayes vaccinés, et qui se maintient pendant plusieurs jours dans l'organisme de ces mêmes cobayes, ainsi que celui du bacille charbonneux qui est tué en si grand nombre par le sang d'un lapin en dehors de l'organisme et qui néanmoins tue le même lapin, démontrent suffisamment l'inexactitude de la méthode qui a été généralement suivie par les savants qui ont voulu établir la théorie de l'immunité sur le pouvoir bactéricide des humeurs.

Il n'est point étonnant que, dans cet état de choses, la plupart des partisans de cette théorie aient dû ouvertement ou tacitement abandonner leur cause. M. Behring a complètement rompu avec la théorie bactéricide. L'école de Breslau depuis longtemps n'élève plus la voix pour soutenir la théorie lancée par elle. Il ne reste plus que M. Buchner qui la défende dans ses nombreux écrits. Et encore, quand il a fallu ouvertement soutenir sa thèse devant le récent Congrès de Leipzig (Voir *Semaine Médicale*, 1892, p. 168), lorsque la question de l'immunité a été mise à l'ordre du jour, M. Buchner s'est contenté de communiquer des faits sur la propriété bactéricide des humeurs, en prévenant ses auditeurs qu'il allait traiter son sujet tout à fait en dehors de la question de l'immunité.

On serait peut-être tenté d'expliquer la différence si frappante qui existe entre les manifestations bactéricides du sang extrait de l'organisme et les phénomènes qui se passent dans l'organisme même, en insistant sur ce fait que les inoculations se font le plus souvent dans le tissu sous-cutané, soustrait à une action immédiate du liquide sanguin. Les vibrions qui meurent si vite dans le sang pourraient bien résister dans le tissu sous-cutané qui renferme l'exsudat. Mais l'étude des faits qui suivent l'introduction directe du virus dans le système vasculaire démontre que, dans ce cas aussi, les bactéries sont au bout de très peu de temps soustraites à l'action directe du plasma sanguin. Ainsi, M. Werigo (3) a constaté que les bacilles charbonneux ou autres bactéries, injectés dans les veines du lapin, commencent à être englobés par les phagocytes immédiatement après leur injection. Quelques minutes après, un nombre assez considérable des microbes se trouve déjà dans l'intérieur des cellules et bientôt (une demi-heure après l'injection), la presque totalité des bactéries se trouve en dehors de tout contact avec le plasma sanguin.

La différence de caractère qui existe entre les phénomènes bactéricides du sang extrait de l'organisme et l'immunité s'accuse encore dans le fait général que le pouvoir bactéricide maximum se manifeste pendant les premières heures du contact avec les bactéries, tandis que dans l'organisme réfractaire ces microbes résistent pendant un temps beaucoup plus long. Il a été établi, comme règle générale, que les bactéries dans leur état végétatif restent vivantes, après l'injection dans le sang des animaux réfractaires, pendant plusieurs (de 3 à 10) heures; introduites dans le tissu sous-cutané, elles résistent souvent pendant vingt-quatre heures et même pendant plusieurs jours. Leur destruction dans l'organisme indemne s'opère donc beaucoup

(1) *Zeitsch. f. Hyg.*, Bd. VIII, 1890, p. 201-206.

(2) On a constaté souvent que les humeurs perdent leur propriété bactéricide après un chauffage à 55°, et on a attribué ce changement à la destruction des alexines. Mais on oublie que, sans parler d'alexines hypothétiques, cette température est déjà en état de modifier profondément l'état moléculaire des liquides albuminoïdes, de changer quelques-unes de leurs propriétés physiques et chimiques.

(3) *Zeitsch. f. Hyg.*, Bd. VI. 1889, p. 487.

(4) *Ibid.* 1890, Bd. VIII, p. 412.

(1) Stern. (*Zeitsch. f. klin. Med.*, Bd. XVIII, 1890).

(2) V. pour la propriété bactéricide du sang de rat le travail de Metchnikoff et Roux dans les *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 479. Il a été constaté que les rats très sensibles au charbon fournissent le sang bactéricide qui peut empêcher le développement du charbon chez des souris.

(3) *Deutsche med. Wochensch.*, 1892, p. 827.

(4) *Centr.-Bl. f. Backt.* 1892, Bd. XII, p. 80.

(5) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 465.

(6) Lubarsch. Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität, 1891, p. 135.

(1) *Münch. med. Wochensch.*, 1891, p. 578.

(2) Lubarsch. Ueber Immunität und Schutzimpfung, 1892, p. 15.

(3) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 478.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

plus lentement que dans les tubes remplis de sang ou de sérum bactéricide.

Ce n'était cependant pas l'avis de M. Emmerich, qui a formulé la théorie que l'organisme vacciné sécrète un liquide antiseptique capable de tuer un grand nombre de bactéries en vingt-cinq minutes, ou tout au plus en une à deux heures. Cette théorie a été exposée dans un travail exécuté par l'hygiéniste de Munich en collaboration avec M. di Mattei (1) et se rapportant au bacille du rouget des porcs, injecté dans l'organisme des lapins vaccinés. Mais il a été démontré (2) par des expériences de contrôle que les faits de MM. Emmerich et di Mattei ne répondent point à la réalité, et plus récemment M. Emmerich (3) a dû reconnaître lui-même que les bacilles du rouget restent vivants à peu près pendant huit heures après leur introduction dans le corps des lapins vaccinés.

La théorie des sécrétions antiseptiques a dû être rejetée. Aussi, M. Emmerich (V. *Semaine Médicale*, 1892, p. 167) l'a-t-il modifiée en basant sa nouvelle théorie humorale de l'immunité sur fa formation dans l'organisme vacciné des « immunotoxoprotéines » ou corps dissous qui détruisent les bactéries. Il n'y a point lieu de s'arrêter sur cette hypothèse, car elle ne rend aucun compte de toute la série des phénomènes compliqués qui se passent dans l'organisme vacciné lors de la destruction des microbes.

Nous pouvons aussi ne pas nous arrêter sur les théories plus anciennes de l'immunité acquise. Elles aussi étaient des théories humorales; l'une admettait que les microbes ne pouvaient se cultiver dans les humeurs des animaux vaccinés par suite du manque de certaines substances absorbées pendant la vaccination préventive, tandis que l'autre supposait l'introduction pendant la vaccination de substances capables d'empêcher le développement ultérieur des bactéries. Or, comme cela a déjà été mentionné, les animaux naturellement réfractaires, aussi bien que les animaux vaccinés, fournissent des humeurs qui généralement cultivent abondamment les bactéries vis-à-vis desquelles ils sont indemnes.

Tout cet ensemble de faits solidement établis n'autorise point à admettre la théorie humorale, d'après laquelle l'immunité naturelle et acquise serait due à l'action bactéricide du plasma sanguin et d'autres liquides de l'organisme. Abandonnée par la plupart de ses promoteurs, cette théorie doit être complètement rejetée. Mais, quoique la propriété bactéricide des humeurs soit absolument impuissante pour expliquer l'immunité, il n'est pas moins vrai qu'un certain nombre de bactéries brusquement transportées dans un organisme — réfractaire ou sensible — peuvent être détruites à la suite du changement de milieu.

II

THÉORIE DE LA PROPRIÉTÉ ATTÉNUANTE DES HUMEURS

Plusieurs auteurs français ont donné à la « propriété bactéricide des humeurs » un sens beaucoup plus large que les savants qui ont inauguré la théorie du pouvoir bactéricide. Au lieu d'entendre sous le terme « bactéricide » la propriété de détruire les bactéries, les savants de l'école de M. Bouchard envisagent tous les changements qu'éprouvent les microbes dans les humeurs comme des manifestations de la propriété bactéricide. Ainsi un liquide, dans lequel une bactérie se développe abondamment, mais sous un aspect morphologique modifié ou sans produire la quantité ordinaire de pigment, est considéré comme bactéricide vis-à-vis du microbe en question. Progressant dans cette voie, M. Roger a parlé de la propriété bactéricide du sérum des lapins vaccinés contre le streptocoque de l'érysipèle, dans le cas où cette bactérie se développe même plus abondamment que dans le sérum du lapin non vacciné. Dans ce cas la dénomination de bactéricide serait justifiée par ce fait que les streptocoques si richement développés dans le sérum vacciné provoquent des lésions beaucoup moins graves que les cultures dans le sérum normal.

Je n'ai pas besoin d'insister pour prouver que cette réunion de plusieurs phénomènes sous un même nom ne peut que conduire à des malentendus, et par conséquent doit être rejetée. Ainsi, M. Kantack dans le bilan qu'il dresse de la propriété bactéricide du sérum (1), énumère d'abord tous les exemples de cette propriété, envisagée au point de vue de l'école de M. Bouchard. Par conséquent, il cite le fait du streptocoque de l'érysipèle cultivé dans le sérum de lapin vacciné. Plus loin il rapporte le même fait comme un exemple de la propriété atténuante du sérum, propriété différente du pouvoir bactéricide. Or, dans les deux rubriques, il n'y a au fond que le même phénomène; seulement le terme « bactéricide » employé par M. Roger a été pris par M. Kantack dans son sens littéral.

Ces lignes suffisent pour expliquer pourquoi, dans le chapitre précédent, où j'ai traité de la propriété bactéricide des humeurs, je n'ai pas mentionné les manifestations non bactéricides, mais considérées comme telles par quelques auteurs. Parmi celles-ci le premier rang doit être sûrement réservé au pouvoir atténuant des humeurs.

Lorsque, il y a plus de six ans, j'étudiais les propriétés des cultures de la bactéridie, faites dans le sang des animaux réfractaires (2), j'avais été frappé par le fait que les bacilles, développés dans le sang des moutons vaccinés, perdaient la propriété de donner la maladie mortelle à des lapins. J'envisageais alors ce changement comme une véritable atténuation, survenue sous l'influence du sang des animaux vaccinés. Des phénomènes analogues ont été depuis observés par d'autres auteurs, surtout par M. Roger, et ont conduit à formuler une théorie du pouvoir atténuant des tumeurs.

L'immunité, ne pouvant être expliquée par la propriété véritablement bactéricide des humeurs, pourrait peut-être être attribuée au pouvoir atténuant des parties liquides de l'organisme réfractaire. Les bactéries pathogènes, laissées vivantes par les humeurs, seraient réduites par elles au degré d'êtres inoffensifs, incapables de provoquer une maladie tant soit peu grave. La destruction des microbes serait dans ce cas une besogne très facile et pourrait être accomplie par des éléments cellulaires de l'organisme réfractaire.

Examinons d'abord les faits qui peuvent être invoqués en faveur de cette théorie de la propriété atténuante des humeurs. L'argument principal a été fourni par M. Roger au sujet du microbe de l'érysipèle (Voir *Semaine Médicale*, 1890, p. 397). Cultivé dans le sérum sanguin de lapins vaccinés, ce streptocoque se développe aussi facilement et parfois même plus abondamment que dans le sérum des animaux non vaccinés. Mais, lorsqu'on inocule une culture dans le sérum du lapin vacciné à de nouveaux lapins, le streptocoque ne détermine qu'une lésion légère et rapidement curable, tandis que la culture du même microbe dans le sérum normal provoque la maladie sûrement mortelle. Il y aurait donc dans ce cas, comme dans l'exemple du bacille charbonneux développé dans le sang des moutons vaccinés, une atténuation des bactéries sous l'influence purement humorale du liquide sanguin.

M. Roger (3) a observé des phénomènes analogues avec le pneumocoque cultivé dans le sérum des lapins vaccinés et des lapins normaux. Le premier, souvent, ne produit aucun effet sur un lapin neuf, tandis que le second le tue en moins de vingt-quatre heures. En collaboration avec M. Charrin, M. Roger a pu constater une atténuation semblable du bacille pyocyanique, mélangé avec le sang ou le sérum des lapins vaccinés (V. *Semaine Médicale*, 1892, p. 268).

Il semblerait, d'après ces recherches, que les bactéries pathogènes perdent régulièrement, sous l'influence des humeurs des animaux vaccinés, leur virulence à tel point, qu'au lieu de déterminer une maladie mortelle elles ne provoquent qu'un malaise insignifiant. Eh bien, les faits démontrent qu'il n'en est point ainsi. Bien souvent les bactéries, cultivées dans le sérum des animaux vaccinés d'une manière intensive, tuent tout aussi sûrement que celles qui se sont développées dans le sérum normal. C'est le cas pour la bactéridie cultivée dans le sérum sanguin des lapins vaccinés. Dans la moitié des cas au moins, le pneumocoque, développé dans le sérum des lapins vaccinés, détermine une septicémie mortelle chez les lapins neufs. Le coccobacille du hog-choléra (4) agit de la même façon, lorsqu'il est cultivé dans le sérum des lapins vaccinés.

La prétendue atténuation jusqu'au point de ne pas donner la maladie mortelle est donc loin d'être générale, même pour le cas des humeurs des animaux vaccinés. Pour le sérum sanguin des animaux naturellement réfractaires, la situation de la théorie du pouvoir atténuant est encore moins avantageuse. On a prétendu, il est vrai, que le sang et le sérum de plusieurs espèces, réfractaires au charbon, ne donnait que des cultures atténuées de la bactéridie, mais des recherches variées ont prouvé le contraire. Ainsi, le bacille charbonneux, développé dans le sang du chien réfractaire, est très virulent (1). La même bactérie se cultive assez difficilement dans le sérum des rats, mais, une fois développée, elle est tout aussi mortelle que d'habitude. Les expériences multiples de M. Wagner (2) ont démontré que les bactéridies, cultivées même pendant un temps très long dans le sang et le sérum des poules (espèce animale des plus réfractaires au charbon), conservent toute leur virulence. Même le sang des écrevisses (animaux si éloignés de ceux qui sont l'habitat normal du bacille charbonneux) donne des cultures très virulentes de ce microbe.

On cite souvent, comme exemple d'une atténuation, les faits de M. Lubarsch (3) sur la bactéridie qui a séjourné pendant quelque temps dans l'organisme de la grenouille. Mais on oublie que M. Lubarsch (4) lui-même, dans des publications plus récentes, a révoqué ses premières assertions et ne pense plus à une atténuation véritable. Quelques autres exemples d'une prétendue atténuation par le sérum ont été également reconnus comme inexacts.

Même si l'on voulait interpréter dans le sens de la théorie du pouvoir atténuant tous les cas où des bactéries développées dans les humeurs des animaux réfractaires manifestent une virulence affaiblie, le nombre de ces cas serait trop restreint pour qu'on puisse baser sur eux l'explication de l'immunité. Mais il ne faut pas oublier que les propriétés du sérum préparé en dehors de l'organisme sont loin d'être identiques à celles des humeurs de l'animal vivant. Nous avons déjà dit jusqu'à quel point cet oubli a été funeste pour la théorie du pouvoir bactéricide des humeurs. Il faut donc approfondir autant que possible l'analyse des faits exploités par la théorie de la propriété atténuante.

D'abord, s'agit-il dans les cas cités d'une véritable atténuation ? Il a été bien établi par les recherches de l'école de M. Pasteur que l'atténuation est une propriété qui s'acquiert lentement, mais qui en même temps se fixe d'une manière très stable. Les bactéries, une fois atténuées, donnent toute une série de générations également atténuées.

Eh bien, dans tous les exemples d' « atténuation » mentionnés plus haut, il ne s'agit que d'un affaiblissement d'action tout à fait passager. Les bactéries, développées dans le sérum des animaux vaccinés, transportées dans le bouillon, donnent toujours des cultures très virulentes. Même dans le cas où la bactéridie, cultivée dans le sérum d'un animal réfractaire, a formé des spores, celles-ci récupèrent la virulence primitive, non affaiblie. Ce n'est donc point là une véritable atténuation, mais un simple affaiblissement qui s'est manifesté dans les cultures obtenues avec les humeurs vaccinées. Autant l'atténuation est fixe, autant cet affaiblissement est passager.

On a donc été conduit à se demander si les microbes, débarrassés du liquide dans lequel ils ont été cultivés, présentent le même degré d'affaiblissement. Dans ce but il a fallu séparer les bactéries « affaiblies » du sérum vacciné qui les avait nourries. Si on filtre des cultures de bactéries, faites dans le sérum des animaux vaccinés, à travers un papier buvard, on constate comme règle générale (confirmée pour plusieurs espèces), que les bactéries recueillies sur le filtre récupèrent toute ou une grande partie de leur virulence primitive (5). Si, au contraire,

(1) *Fortschrit. der Med.*, 1888, p. 729.

(2) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1889, p. 289.

(3) *Archiv f. Hyg.*, 1891, Bd. XII, p. 285.

(1) *Brit. Med. Journ.*, 1892, p. 379.

(2) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1887, p. 42.

(3) *Rev. gén. des sciences*, 1891, p. 413.

(4) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 296.

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1887, p. 44.

(2) *Ibid.*, 1890, p. 570.

(3) *Fortschrit. der Med.*, 1888, p. 121.

(4) *Fortschrit. der Med.*, 1890, p. 665.

(5) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 298. M. Roger, dans un de ses derniers mémoires (C. r. de la Soc. de biolog., 1892, p. 741), cite les expériences de M. Archaroff (publiées dans les *Arch. de méd. expér.*, 1892, p. 498), comme preuve d'une véritable atténuation des pneumocoques, cultivés dans le sérum des lapins vaccinés. Je ne peux nullement partager l'avis de M. Roger. Je connais de très près le travail de M. Archaroff, parce qu'il a été exécuté dans mon laboratoire. Ses expériences ont été faites à tel point en dépit des règles de la science expérimentale que, pour éprouver la *virulence* des cultures dans le sérum des lapins vaccinés, il employait plusieurs fois des cultures déjà

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

on mélange les bactéries, cultivées dans un milieu normal, avec le sérum des animaux vaccinés, on constate que ce mélange présente souvent une virulence très affaiblie. Il ne s'agit donc nullement d'un véritable affaiblissement des bactéries, mais simplement d'une action favorable du sérum vacciné sur l'organisme de l'animal inoculé. Ce fait a été maintes fois mis hors de doute.

Dans cette question de l'atténuation des bactéries par rapport à l'immunité, il faut surtout tenir compte des phénomènes qui se passent dans l'organisme réfractaire. Or, tout ce qui a été dit jusqu'à présent se rapporte à des microbes cultivés dans le sérum préparé en dehors de l'animal. Quelle est donc la virulence des bactéries exposées à l'influence de l'organisme indemne ?

M. Roux (1), dans son discours sur l'immunité, au congrès de Londres, a déjà formulé la règle générale que la virulence des bactéries augmente dans l'organisme réfractaire. Depuis longtemps cette règle a guidé les savants de l'école Pasteur pour augmenter la virulence des microbes. La loi est applicable à l'immunité naturelle tout aussi bien qu'à l'immunité acquise à l'aide des vaccinations. Le bacille charbonneux de force ordinaire a été transformé par M. Malm (2) en un virus d'une grande activité à l'aide de passages par l'organisme du chien. Tout récemment Mlle Tsiklinsky (3) a transformé le premier vaccin charbonneux très faible en virus virulent, en faisant des passages nombreux à travers les lapins. Le même vaccin qui a passé par l'organisme de la souris ou qui est cultivé dans le sérum sanguin du lapin, n'a donné qu'une augmentation de la virulence beaucoup plus faible.

MM. Charrin et Roger ont publié dernièrement une note tendant à prouver que le bacille pyocyanique s'atténue avec une vitesse extraordinaire dans l'organisme du lapin vacciné (Voir *Semaine Médicale*, 1892, p. 268). Dans ce but ils ont injecté de très grandes quantités de culture dans les veines de lapins vaccinés et non vaccinés (neufs). Au bout de cinq à dix minutes ils ont extrait le sang des lapins de deux catégories et ont constaté que celui des lapins neufs déterminait la maladie mortelle chez de nouveaux lapins, tandis que le sang des lapins vaccinés (quoique renfermant un grand nombre de bacilles injectés), ne leur donnait qu'une maladie passagère. Le travail des savants collaborateurs de M. Bouchard a été publié sous forme d'une note préliminaire sans assez de détails pour permettre une critique circonstanciée. Et cependant il y a lieu de supposer dans leurs expériences une influence directe et curatrice du sang vacciné, injecté aux lapins neufs, en même temps qu'un certain nombre de bacilles pyocyaniques. L'action favorable (préventive ou curative) du sang et du sérum des animaux vaccinés est une règle générale; M. Bouchard (4) a montré qu'elle existe dans les humeurs des lapins vaccinés contre la maladie pyocyanique. Il serait donc nécessaire, afin d'exclure cette influence, d'opérer avec des exsudats de lapins vaccinés, pauvres en liquide sanguin. D'un autre côté il est non moins indispensable de tenir compte de l'action cellulaire, qui doit intervenir dans les expériences de MM. Charrin et Roger. La période de cinq à dix minutes (écoulée entre l'injection des bacilles et la saignée des lapins) est suffisante, comme cela résulterait des expériences de M. Werigo (citées dans notre second chapitre), pour qu'un certain nombre de bacilles soient englobés par des phagocytes. Or, l'action de ces cellules sur les bacilles, si courte qu'elle soit, ne doit point être négligée.

A notre avis, pour l'étude de questions si compliquées et si délicates, le bacille pyocyanique ne convient pas bien. Comment, en effet, dans l'épreuve de la virulence, se servir d'une bactérie dont il faut injecter dans les veines au moins 0,5 c. c. de culture pure pour obtenir la maladie mortelle? Cet inconvénient est tellement considérable qu'il est même impossible d'obtenir des passages directs du virus pyocyanique de lapin à lapin. Malgré la présence dans le sang des lapins, morts de la maladie pyocyanique, d'un certain nombre de bacilles, il faut toujours recourir à des cultures, parce que ce sang, inoculé tel quel, ne provoque jamais la maladie mortelle.

Comme il est suffisamment démontré que le sang des animaux vaccinés préserve par lui seul les animaux neufs, il faut autant que possible éviter ce liquide dans les expériences sur la virulence. Dans ce but il serait très avantageux de se servir de l'exsudat des animaux vaccinés, pauvre en liquide. Eh bien, cela ne peut point être réalisé pour ce qui concerne le bacille pyocyanique. Inoculé dans le tissu sous-cutané, ce microbe provoque une exsudation abondante; mais cet exsudat ne provoque jamais de troubles considérables chez les animaux qui le reçoivent, qu'il soit emprunté à un lapin vacciné ou à un lapin neuf, ce dernier étant, dans la majeure partie des cas, réfractaire à l'introduction sous-cutanée du virus pyocyanique.

Il faut donc s'adresser à d'autres bactéries, si l'on veut obtenir une réponse précise à la question de la virulence des microbes dans l'organisme vacciné. Sous ce rapport les meilleurs résultats peuvent être fournis par les bactéries, dont une quantité très faible suffit déjà à déterminer la maladie mortelle, comme la bactéridie charbonneuse ou le coccobacille du choléra des porcs. Eh bien, si nous inoculons ces deux virus sous la peau des lapins vaccinés, il se produit une quantité plus ou moins abondante de pus, dont quelques gouttes, ou même une seule goutte, injectées directement à des lapins sains, suffisent pour leur donner l'infection mortelle (1). La virulence de ce pus se maintient si longtemps qu'il ne peut être sérieusement question d'une propriété atténuante quelconque.

Les expériences que je viens de rapporter tranchent la question d'une manière décisive. Les bactéries ne sont nullement atténuées dans l'organisme indemne, au point d'être transformées en microbes inoffensifs. Tous les faits qui ont été recueillis pour prouver le contraire se rapportent surtout à la propriété préventive du sang des animaux vaccinés, propriété sur laquelle nous reviendrons encore.

Les expériences faites avec des cultures des bactéries dans le sérum des animaux réfractaires ont démontré que les microbes sont tout aussi aptes à secréter leurs toxines dans le sérum des animaux vaccinés que dans le sérum des animaux sensibles (2). En effet, les cultures dans le sérum réfractaire, stérilisées par la chaleur ou la filtration, sont aussi toxiques que celles obtenues en sérum normal.

La théorie du pouvoir atténuant des humeurs reste donc aussi impuissante que la théorie de la propriété bactéricide des liquides de l'organisme pour expliquer les phénomènes de l'immunité dans les maladies infectieuses.

III

SUR LE RÔLE DE LA PROPRIÉTÉ ANTITOXIQUE DES HUMEURS DANS L'IMMUNITÉ

Les deux théories que je viens d'examiner dans les chapitres précédents étaient en pleine décadence, lorsqu'une découverte du plus haut intérêt a tout d'un coup relevé la conception humorale de l'immunité: je veux parler de la propriété antitoxique des humeurs des animaux vaccinés.

Tandis que la théorie humorale jusqu'alors ne visait que les microbes mêmes et s'efforçait de prouver l'action des humeurs sur la vie et la virulence des bactéries, M. Behring a recherché quelle était l'influence du liquide sanguin des animaux vaccinés sur les toxines, dont le rôle est si important dans les infections. Comme il le dit lui-même dans une de ses dernières publications, avant de poser ce problème, M. Behring (3) a dû d'abord rompre avec la théorie du pouvoir bactéricide. Ses recherches nombreuses et patientes lui ayant appris qu'il ne faut pas compter sur cette propriété des humeurs réfractaires pour expliquer l'immunité en général, il a dû chercher une voie nouvelle tout en restant fidèle à la doctrine purement humorale. Comme il s'agissait d'une influence possible des humeurs sur les toxines, il est tout naturel que M. Behring se soit adressé aux maladies éminemment toxiques, comme la diphtérie et le tétanos, qu'il étudia en collaboration avec M. Kitasato (1). Dès les premières expériences, la confirmation de l'idée conçue *à priori* dépassa toutes les espérances. Le liquide sanguin et le sérum des lapins vaccinés contre la toxine du tétanos se montrèrent d'une efficacité extraordinaire, en neutralisant de grandes quantités de toxine *in vitro* et manifestant chez les animaux un pouvoir préventif remarquable.

Mais, tandis que ces humeurs ont montré une si grande activité dans la destruction des toxines, M. Behring les trouva complètement dépourvues de toute propriété bactéricide ou atténuante. Ces faits le renforcèrent davantage dans sa conception de l'immunité, qui serait alors la propriété antitoxique des humeurs des animaux indemnes. Il crut d'abord que le sang des animaux naturellement réfractaires, comme le rat contre la diphtérie, était également antitoxique; mais des recherches ultérieures lui ont prouvé l'inexactitude de cette supposition. Le sérum des rats, ainsi que de toutes les autres espèces étudiées, s'est montré dépourvu de pouvoir antitoxique. Pour obtenir un sérum antitoxique, il faut donc toujours s'adresser à des animaux auxquels on a préalablement injecté des toxines. Le pouvoir antitoxique s'établit alors non seulement chez des animaux vaccinés, mais aussi chez des espèces naturellement réfractaires. C'est le cas pour la poule (animal complètement indemne vis-à-vis du tétanos), dont le sang n'est point antitoxique par lui-même, mais le devient à la suite des injections de la toxine tétanique. Le fait a été soigneusement prouvé par M. Vaillard (Voir *Semaine Médicale*, 1891, p. 254) et reconnu depuis comme exact par M. Kitasato qui l'avait d'abord contredit.

En songeant à appliquer la propriété antitoxique à une théorie de l'immunité, il a donc fallu se borner exclusivement aux phénomènes de l'immunité acquise. C'est ce qui n'a pas tardé à être fait. Dans une série de brillantes études sur l'immunité contre les poisons végétaux (ricine, abrine, rubine), analogues aux toxines microbiennes, M. Ehrlich (2) a démontré l'acquisition de la propriété antitoxique du liquide sanguin, à la suite de la vaccination préventive. Il conçut aussi une théorie de l'immunité acquise dans les infections, d'après laquelle l'état réfractaire qui s'établit après une attaque de la maladie serait dû à la formation des antitoxines dans les humeurs. MM. G. et F. Klemperer (3) ont formulé la même théorie et l'ont développée en prenant pour exemple la pneumonie fibrineuse. Les lapins vaccinés contre le pneumocoque fournissent un sérum qui, non seulement préserve, mais aussi guérit d'autres lapins infectés par le microbe. Cette action préventive et curative du sérum, qui a pu être retrouvée dans le sang de l'homme qui a subi la crise pneumonique, a été attribuée à la présence des antitoxines pneumoniques, et l'immunité acquise à la propriété antitoxique des humeurs. L'importance de cet exemple consiste en ce qu'il s'agit ici d'un cas de véritable infection, non pas limitée à l'endroit de l'inoculation, comme dans la diphtérie et le tétanos, mais accompagnée d'une généralisation septicémique (chez le lapin).

Encouragé par toutes ces constatations, on s'est cru autorisé à interpréter tous les cas d'une action préventive ou thérapeutique du liquide sanguin dans le sens d'une influence antitoxique. Or, depuis l'initiative prise par MM. Richet et Héricourt (Voir *Semaine Médicale*, 1888, p. 415 et 427), les exemples de cette action préventive sont assez nombreux. D'un autre côté, on a invoqué la propriété antitoxique pour expliquer les cas où des bactéries, cultivées dans le bouillon du thymus manifestent une influence immunisante. MM. Brieger, Kitasato et Wassermann (4), qui se sont occupés de cette question, ont admis que dans ces cas la propriété antitoxique était inhérente au contenu des cellules du thymus.

Quoique personne n'ait formulé d'une façon précise une théorie de l'immunité acquise, basée sur le pouvoir antitoxique des humeurs, plusieurs auteurs se sont nettement exprimés dans ce sens. Et, cependant, l'ensemble des faits connus antérieurement, ainsi que des constatations faites depuis la découverte de la propriété antitoxique, suffisent pour affirmer que l'immunité ne peut être expliquée par l'action antitoxique. Comme il résulte des recherches de M. Vaillard (V. *Semaine Médicale*, p. 254), même pour le tétanos, la maladie toxique par excellence, on n'a pas le droit d'admettre le pouvoir an-

---

mortes! On peut, du reste, lire dans son mémoire qu'il se servait des cultures de huit et neuf jours et, d'un autre côté, que les pneumocoques meurent dans le sérum vacciné déjà au bout de six à huit jours (p. 517).

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 517.

(2) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1860, p. 520.

(3) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 465.

(4) Bouchard. Les microbes pathogènes, 1892, p. 238.

(1) V. pour la virulence de la bactéridie dans l'exsudat des lapins vaccinés *Brit. Med. Journal*, 1891, 31 janv. et *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 526. Sur la virulence de l'exsudat des lapins vaccinés contre le hog-choléra, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 305.

(2) V. surtout le dernier travail de M. Vaillard sur le tétanos, dans les *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 676.

(3) *Centr. Bl. f. Bakt.*, 1892, Bd. XII, p. 80.

(1) *Deutsche med. Wochensch.*, 1890, p. 1118.

(2) *Deutsche med. Wochensch.*, 1891, p. 976-1218.

(3) *Berl. klin. Wochensch.*, 1891, p. 833-869.

(4) *Zeitsch. f. Hyg.*, 1892, Bd. VII, p. 137.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

titoxique du sang comme cause de l'immunité. Il a constaté que les lapins, vaccinés par inoculation, sous la peau de la queue, de spores tétaniques, deviennent réfractaires sans posséder de propriété antitoxique des humeurs. D'un autre côté, MM. Roux et Vaillard ont constaté (dans un travail inédit), que l'homme et les animaux tétaniques, traités avec le sérum, possèdent un sang antitoxique, ce qui ne leur donne cependant aucune immunité, car ils meurent régulièrement d'un tétanos typique (1).

Mais, ce qui restreint encore le rôle du pouvoir antitoxique dans son application à l'immunité acquise, ce sont les faits concernant les animaux vaccinés contre toute une série de maladies infectieuses. M. Gamaleïa (2) a observé que les cobayes vaccinés contre le vibrio Metchnikowii sont tout aussi sensibles pour les toxines de ce microbe que les cobayes non vaccinés. Ce fait, si paradoxal en apparence, a été confirmé non seulement pour cette espèce, mais encore pour plusieurs autres. Ainsi, MM. Charrin et Gamaleïa (Voir *Semaine Médicale*, 1890, p. 192) l'ont étendu au bacille pyocyanique et M. Selander (3) au microbe du hog-choléra. Il ne resterait comme exception que la maladie des lapins, provoquée par le pneumocoque, si les dernières recherches de M. Issaeff n'avaient établi par une longue série d'expériences que les lapins, vaccinés contre ce microbe, sont tout aussi sensibles à sa toxine que les témoins non vaccinés. Donc, l'exemple de maladie pneumococcique, au lieu d'appuyer fortement la théorie des antitoxines, comme cause de l'immunité acquise, plaide en faveur de la thèse opposée.

Voilà donc plusieurs infections, sujettes à se généraliser et remarquables par la facilité avec laquelle on peut isoler les substances toxiques des bactéries, qui toutes ont cela de commun que la vaccination n'est ni dépendante, ni même accompagnée d'une propriété antitoxique quelconque.

Comme dans ces quatre exemples le sérum sanguin possède des propriétés préventives et même parfois thérapeutiques, il s'ensuit que ces propriétés ne reposent nullement sur un pouvoir antitoxique. On n'a donc plus aucun droit, dès qu'on constate un cas d'action curative du sérum, de supposer une manifestation antitoxique des humeurs.

Nous ne touchons pas ici à l'importance pratique de la découverte des propriétés antitoxiques, qui est cependant considérable, pour ne pas perdre de vue notre problème principal, l'immunité. Mais, pour ce qui concerne cette dernière, les faits que nous avons sommairement rapportés démontrent suffisamment que l'espoir d'expliquer l'immunité acquise à l'aide d'une propriété antitoxique des humeurs ne s'est nullement réalisé. La tentative de réduire les phénomènes de l'immunité naturelle à ce pouvoir antitoxique a dû être abandonnée dès les premiers pas.

IV

THÉORIE CELLULAIRE DE L'IMMUNITÉ. THÉORIE DES PHAGOCYTES

Malgré tout le talent, l'énergie et le zèle qui ont été déployés par les partisans des théories humorales de l'immunité, ils n'ont pas gagné leur cause. Plus on a approfondi l'étude des phénomènes de l'immunité, plus on a dû voir qu'il n'était pas possible de les expliquer par les propriétés des humeurs. Comme l'immunité est un phénomène d'ordre très général, commun aux végétaux et aux animaux, aux êtres unicellulaires et polycellulaires, il semblerait que le problème fût plutôt susceptible d'une solution dans le sens d'une théorie cellulaire. En effet, l'immunité est souvent l'apanage d'organismes qui n'ont ni sang, ni lymphe et qui ne présentent que des cellules isolées ou réunies.

Aussi nous voyons que depuis assez longtemps on a formulé l'idée générale que l'immunité est due à quelque qualité des éléments cellulaires. Pour M. Grawitz (4), l'immunité acquise devait être expliquée par quelque changement survenu dans les cellules de l'organisme. La conception cellulaire de l'immunité a pris un aspect beaucoup plus précis, lorsqu'on a établi la théorie d'après laquelle l'organisme animal posséderait dans l'ensemble de ses cellules amiboïdes (phagocytes) un moyen de défense contre l'aggression des microbes pathogènes.

L'immunité est un phénomène très compliqué, même si on ne l'envisage que par rapport aux maladies infectieuses. Celles-ci présentent un grand nombre de variétés qui amènent des différences dans l'état réfractaire. Il faut d'abord distinguer entre les maladies d'origine bactérienne et zoo-parasitaire (déterminées par des sporozoaires et des vers). Les premières, plus nombreuses, se distinguent par la facilité avec laquelle les microbes s'adaptent aux conditions physiques et chimiques du milieu où ils sont transportés. Pour la grande majorité des bactéries pathogènes, comme il a déjà été dit plus haut, tous les liquides d'origine animale forment un milieu favorable. L'échelle des conditions physiques est aussi très large. Il n'y a que peu de bactéries incapables de végéter au-dessous de 30°. L'exemple du bacille tuberculeux est le mieux connu et le plus typique sous ce rapport. On pourrait supposer que l'immunité des animaux « à sang froid » contre la tuberculose est due exclusivement à cette cause purement physique. L'examen précis démontre cependant l'inexactitude d'une pareille hypothèse. Si on inocule de gros lézards (*Lacerta ocellata*) avec des cultures de la tuberculose humaine et aviaire et si l'on a soin de maintenir ces reptiles dans une étuve de 34-37°, on verra que ceux qui ont été inoculés avec de la tuberculose humaine résisteront indéfiniment, tandis que les lézards infectés avec le bacille aviaire mourront avec une masse de bacilles généralisés. L'immunité contre la tuberculose humaine se maintient donc malgré une température favorable au développement du bacille, tandis que cette immunité n'existe point contre la tuberculose aviaire. En effet, on a déjà plusieurs fois constaté une tuberculose naturelle chez les reptiles (1). Ces animaux, infectés avec le bacille de la tuberculose aviaire, gardent ce microbe dans leur corps pendant un temps très long. Incapable de produire la maladie, lorsque la température ambiante est au-dessous de 30°, ce bacille très résistant survit dans l'organisme des reptiles jusqu'au moment où la température extérieure montera à 30° et au-dessus.

Mais, à côté des bactéries telles que le bacille tuberculeux, remarquables par leur résistance dans l'organisme, il y en a d'autres qui se distinguent par une vie tout à fait éphémère. L'exemple le plus typique de cette catégorie est fourni par le bacille du tétanos. Incapable de se généraliser dans l'organisme atteint, incapable même de vivre longtemps au point d'inoculation, ce microbe nuit par sa toxine des plus violentes. L'immunité, dans ce cas, est dirigée beaucoup plus contre cette toxine que contre le microbe lui-même (à l'inverse de ce qui a lieu dans la tuberculose). Le bacille du tétanos est tellement peu adapté à la vie intra-organique que la plupart des animaux sont déjà, dès le début, réfractaires à ce microbe. Par contre, il n'y a que peu d'espèces qui résistent à l'action de sa toxine et, parmi elles, il faut citer en premier lieu la poule. Cette immunité naturelle si remarquable n'est cependant point due à une propriété antitoxique des humeurs. Elle doit être expliquée par l'insensibilité des éléments cellulaires pour la toxine tétanique. D'après les recherches de M. Vaillard, ce poison persiste pendant plusieurs jours dans le sang de la poule, sans que celle-ci en ressente le moindre inconvénient. Si l'on admet avec certains auteurs que la toxine tétanique est un poison nerveux, l'immunité naturelle de la poule devra alors être attribuée à une particularité innée des éléments du système nerveux.

Mais les maladies du type tétanos ne forment qu'une exception dans le groupe nombreux des infections bactériennes. La grande majorité de celles-ci se distinguent par la persistance et la généralisation des microbes. Tandis que, dans le tétanos et la diphtérie, la transmission de l'infection d'un individu à un autre n'est que fort limitée, dans les autres infections bactériennes, elle se fait sans difficulté et indéfiniment.

Eh bien, dans la majorité de ces maladies bactériennes, l'immunité n'est point due à une insensibilité des éléments des tissus pour les toxines. On sait bien que les animaux sont, en général, naturellement réfractaires vis-à-vis du bacille typhique. Et cependant, ils peuvent être facilement intoxiqués par le poison de ce microbe. Les exemples de ce genre ne sont pas rares. Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que les animaux vaccinés sont aussi, le plus souvent, très sensibles pour les toxines. L'immunité, dans ces cas, n'est donc pas de la même nature que celle de la poule contre le tétanos. Elle ne tient ni à une insensibilité des cellules nerveuses, ni à une destruction des toxines, mais à la propriété d'empêcher la bactérie pathogène de vivre et de manifester ses fonctions nuisibles dans l'organisme.

Des recherches nombreuses ont démontré que l'organisme animal possède dans ses cellules amiboïdes — mobiles ou fixes — un moyen d'arrêter le développement des microbes et de les détruire dans un très grand nombre de cas. Ce sont surtout les leucocytes polynucléaires (neutrophiles ou pseudo-éosinophiles) et mononucléaires qui accomplissent ce rôle. Transportées avec une grande rapidité par le courant sanguin, ces cellules, qui traversent si facilement la paroi vasculaire dans le processus inflammatoire, se dirigent vers les points envahis par les microbes.

La seconde catégorie de phagocytes est représentée par les cellules endothéliales, surtout celles qui ont conservé leur indépendance (comme les cellules étoilées du foie de M. Kupffer), et leurs congénères, telles que les cellules de la pulpe splénique.

Il a été établi comme règle générale que plus un animal est réfractaire, plus ses phagocytes sont en état d'englober et de détruire les microbes. Les cas où les bactéries pathogènes pullulent librement sans être gênées par les phagocytes fournissent les exemples des infections les plus meurtrières et les plus rapides. Il existe des maladies où, malgré l'englobement des microbes par les phagocytes, l'animal meurt sûrement, comme dans le rouget des porcs et dans la tuberculose chez les espèces très sensibles. Mais, même dans beaucoup de ces cas, la maladie se prolonge beaucoup plus que lorsque les bactéries restent en dehors des phagocytes. Au fond de tout cela se trouve le fait général que le contenu d'un phagocyte normal est un milieu très défavorable pour les microbes. Ce n'est que dans des cas rares que les microbes s'adaptent à vivre dans l'intérieur des phagocytes et deviennent leurs parasites. Le plus souvent, ils périssent sous l'influence de ces cellules amiboïdes et sont digérés comme n'importe quel corps étranger. Lorsque le microbe est trop résistant pour être détruit et digéré, il est au moins arrêté dans son développement. C'est souvent le cas pour le bacille tuberculeux ou les spores de différentes bactéries. Englobées par les phagocytes, les spores restent vivantes pendant un temps très long (des mois entiers), mais ne peuvent pas germer et par conséquent produire l'état végétatif si nuisible. Si les phagocytes qui renferment ces spores tombent dans un état anormal, les spores germent et produisent des bactéries qui envahissent l'organisme entier. C'est ce qui s'est produit dans les expériences de M. Trapeznikoff (1), qui a vu les spores charbonneuses germer et se transformer en bactéridies dans l'intérieur même des leucocytes des grenouilles, soumises brusquement à des températures trop élevées (37°). Alors même que les phagocytes sont impuissants à détruire le microbe, ils exercent une action favorable pour l'organisme infecté. Ce rôle peut être très bien constaté en empêchant, au moins pour quelque temps, la pénétration des phagocytes vers le point où se trouvent les spores bactériennes. Dans ce but, on enveloppe des spores dans de l'ouate ou dans du papier buvard et on les introduit ainsi dans le corps d'un animal réfractaire. Les humeurs pénètrent à travers l'ouate et le papier beaucoup plus vite que les leucocytes et les spores réussissent à germer et donner toute une génération de bactéries. Cette constatation prouve que ce ne sont point les humeurs des animaux réfractaires, mais bien leurs phagocytes qui empêchent la germination ; elle a été faite pour trois bactéries pathogènes formant des spores. D'abord pour la spore bactéridienne, ensuite, par M. Ruffer (2), pour le charbon symptomatique et dernièrement par MM. Vaillard et Rouget (3), pour la spore tétanique. Quoique le vibrion septique (quatrième bactérie à endospores) n'ait pas encore été étudié sous ce rapport, il est à supposer que la règle énoncée est générale.

Du reste, dans la grande majorité des cas d'immunité naturelle, les spores réussissent à

(1) Les indications de plusieurs auteurs (BITTER) sur la propriété antitoxique du sérum des animaux vaccinés contre le bacille typhique doivent être soumises à une analyse spéciale. D'après M. STERN, le sérum de l'homme guéri du typhus a la propriété, non de détruire la toxine, mais de stimuler la résistance de l'organisme.

(2) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1889, p. 543.

(3) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890, p. 545.

(4) *Virchow's Archiv*, 1881, Bd. 84, p. 87.

(1) *Virchow's Archiv*, 1889, Bd. 116, p. 104. Mémoire de M. WALTER SIBLEY.

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890, p. 362.

(2) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 673.

(3) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 399.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

germer, lorsqu'elles ont été introduites dans le tissu sous-cutané. Elles germent, au moins en partie, mettant à profit le temps qui est nécessaire aux leucocytes pour arriver en quantité suffisante jusqu'au point où elles ont été inoculées. Ce phénomène, constaté dans un grand nombre d'exemples, confirme une fois de plus ce fait que les humeurs des animaux réfractaires sont incapables d'agir comme des antiseptiques. Les spores germent dans ces humeurs et produisent des bactéries qui sont ensuite englobées et détruites par les leucocytes, arrivés à l'endroit envahi. C'est ainsi que se produisent les phénomènes, même dans les cas où l'on a le plus invoqué le rôle bactéricide des humeurs, comme dans l'exemple du rat et du pigeon, inoculés avec les spores charbonneuses (1).

Les manifestations phagocytaires sont en général très marquées dans tous les cas d'immunité naturelle contre les bactéries. Jusqu'à présent on a étudié un grand nombre d'exemples de ce genre et cette règle s'est toujours trouvée confirmée. Tandis que, dans l'étude de la propriété bactéricide des humeurs, on a dû bientôt se convaincre, comme nous l'avons dit plus haut, que cette propriété ne coexiste avec l'immunité que dans des cas fort rares, l'examen de la propriété bactéricide des phagocytes a, au contraire, toujours démontré sa corrélation avec la résistance de l'organisme. Ce n'est que comme exception qu'elle n'a pas été observée dans deux cas cités par M. Lubarsch (2) : le bacille de la septicémie des souris, injecté à des grenouilles, et le bacille de la diphtérie chez le cobaye. Mais le dernier exemple se rapporte à une maladie tout à fait particulière par elle-même, de sorte qu'il ne resterait qu'une seule exception. Les données de M. Lubarsch méritent d'être examinées en détail, et peut-être rentreront-elles dans la règle, comme cela est déjà arrivé avec tant d'autres prétendues « exceptions » (charbon du rat et du pigeon, charbon symptomatique des animaux réfractaires, etc.).

La destruction des microbes par les phagocytes présente de grandes variations chez la même espèce animale, selon qu'on a affaire à des individus sensibles ou vaccinés. Chez les premiers, dans les cas d'inoculation sous-cutanée, les bactéries sont englobées en faible quantité et il n'y a que peu de microbes détruits, tandis que chez les vaccinés l'englobement et la destruction s'opèrent sur une très grande échelle. L'exsudat des animaux sensibles renferme beaucoup de bactéries libres et très peu de leucocytes; par contre, l'exsudat des animaux vaccinés est très riche en leucocytes et très pauvre en bactéries libres. La généralité de cette règle a été confirmée pour toute une série d'infections (charbon, érysipèle, hog-choléra des lapins, septicémie des cobayes, déterminée par le vibrio M. etc.).

L'absence ou la rareté des phénomènes phagocytaires dans les cas d'inoculation sous-cutanée des animaux qui contractent l'infection la plus mortelle s'explique par la grande sensibilité des leucocytes pour les toxines bactériennes. Ces substances agissent sur les leucocytes en les repoussant. Lorsque les toxines produites par les bactéries déterminent une réaction inflammatoire, les leucocytes restent dans les vaisseaux et n'émigrent presque point dans le liquide transsudé. Dans quelques autres maladies mortelles, comme dans le charbon chez le cobaye, il se produit une leucocytose du sang considérable : les leucocytes arrivent dans les vaisseaux, mais ne traversent pas la paroi vasculaire et n'émigrent dans l'exsudat qu'en faible quantité. Chez les animaux vaccinés ou naturellement réfractaires, la leucocytose du sang est, au contraire, suivie d'une émigration abondante dans le point envahi par le microbe, ce qui prouve que la sensibilité des leucocytes n'est point négative, comme chez les animaux qui contractent la maladie mortelle. Il est tout naturel de supposer que dans le cas d'immunité naturelle, la sensibilité positive des leucocytes, qui les dirige vers les microbes, est une propriété inhérente, semblable à la résistance des éléments nerveux de la poule contre la toxine tétanique ou à l'indifférence des cellules du hérisson pour la morphine et tant d'autres poisons.

Dans l'immunité acquise, la sensibilité positive des leucocytes se produirait à la suite d'une transformation de la sensibilité négative propre aux individus non vaccinés. Cette transformation serait tout à fait analogue à tant d'autres phénomènes d'accoutumance observés pour toutes sortes d'éléments vivants. Comme on n'a pas encore réussi à voir ces changements dans des leucocytes débarrassés des liquides de l'organisme, on peut s'adresser à des organismes inférieurs qui peuvent être facilement isolés. Les masses plasmodiques des myxomycètes sont douées d'une sensibilité et manifestent des phénomènes amiboïdes et phagocytaires très semblables à ceux des leucocytes. Or, il a été établi par M. Stahl que les plasmodes s'accoutument à des substances (telles que les solutions salines ou sucrées) qui les repoussaient au début. La transformation de la sensibilité négative en une sensibilité positive dans ce cas a amené une sorte d'immunité acquise du plasmode.

Voici donc où nous a conduit l'analyse des phénomènes de l'immunité. Il s'agit ici d'une tolérance innée des éléments cellulaires (probablement nerveux) vis-à-vis de grandes doses de toxines (poule et tétanos), ou d'une tolérance innée des phagocytes pour les toxines, suivie d'englobement des microbes (immunité naturelle dans beaucoup de cas), ou bien encore d'une tolérance acquise des phagocytes à la suite de vaccinations ou d'une première attaque de la maladie (immunité acquise). Comme il suffit, pour que l'organisme soit indemne, de détruire les producteurs des toxines ou au moins de les arrêter dans leur action nuisible, il est tout naturel d'admettre que l'immunité peut être acquise à l'aide d'une accoutumance des phagocytes, sans que pour cela les autres éléments soient accoutumés aux toxines. Voilà pourquoi il arrive ce fait bizarre qu'un organisme indemne ou vacciné contre un virus peut manifester même une sensibilité exagérée pour sa toxine. Cela n'empêche nullement qu'un organisme semblable ne puisse finir par s'accoutumer à des doses mortelles des mêmes toxines, comme cela a déjà été démontré dans plusieurs cas (1).

La théorie cellulaire que je viens de résumer a eu la faveur de soulever de nombreuses critiques et de provoquer plusieurs autres théories de l'immunité. Pas un seul point n'a été laissé sans objections. On n'a pas voulu admettre que les bactéries pussent être englobées par les phagocytes et on a soutenu que ce sont plutôt elles-mêmes qui pénètrent dans l'intérieur des cellules. Mais des recherches nombreuses, dirigées dans ce sens, ont prouvé que les bactéries ne possèdent ni force de croissance, ni d'autres moyens suffisants pour franchir la couche superficielle des cellules, tandis que les phagocytes englobent les bactéries avec la plus grande facilité.

Une expression imagée de M. Flügge, disant que « les phagocytes produisent l'impression de tombes apparaissant derrière la ligne de bataille, après l'achèvement de la lutte (2) », a suffi pour convaincre un grand nombre de savants que ces cellules n'étaient aptes qu'à englober les microbes déjà détruits auparavant par des humeurs. Cette objection a joué pendant longtemps un très grand rôle ; mais à présent on ne la soulève plus, parce qu'il a été démontré d'une façon décisive que les phagocytes englobent des bactéries parfaitement vivantes. Si l'on extrait une goutte de l'exsudat charbonneux chez un animal réfractaire, on peut en isoler des phagocytes renfermant des bactéridies. Transportés dans du bouillon, ces phagocytes meurent, tandis que les bacilles qu'ils contiennent se développent en grands filaments (3). Ou bien encore, si l'on retire une goutte d'exsudat à un cobaye vacciné contre le vibrio Metchnikowii ou à un lapin vacciné contre le hog-choléra, on voit que l'exsudat ne renferme plus que des microbes englobés depuis longtemps. Cependant, cet exsudat maintenu quelques heures à l'étuve, y montre des cellules énormes dilatées à la suite du développement des bactéries dans l'intérieur des phagocytes morts. Le liquide de l'exsudat n'empêche nullement la reproduction des microbes qui finissent par envahir la goutte entière.

Le fait que les bactéries sont englobées par les phagocytes à l'état virulent a pu être constaté à plusieurs reprises. La meilleure démonstration est incontestablement celle qui a été fournie pour le microbe du hog-choléra. Injectées sous la peau des lapins vaccinés, ces bactéries provoquent une suppuration abondante. Dans les leucocytes on trouve des quantités de microbes qui au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures ne se rencontrent plus à l'état libre. Si l'on retire l'exsudat plusieurs jours après l'inoculation des microbes, lorsqu'au microscope on ne trouve plus du tout de bactéries, cet exsudat, injecté dans la veine de lapins neufs, leur donne la maladie mortelle. Il s'est donc trouvé dans le pus du lapin vacciné, longtemps après que les bactéries ont été englobées, des microbes assez virulents pour déterminer la mort d'autres lapins.

L'exsudat charbonneux des lapins vaccinés, retiré à la période de la plus grande activité phagocytaire, est également très virulent. D'un autre coté, si on inocule à des lapins et des cobayes des cultures de bactéridies, issues des bacilles, englobées par les leucocytes des animaux réfractaires, on constate également la virulence considérable de ces microbes.

Comme le séjour dans un organisme peu sensible ou réfractaire sert fréquemment à accroître l'activité des microbes, il est fort probable que la lutte entre les bactéries et les phagocytes peut, au moins dans certaines périodes, augmenter la virulence des combattants.

Tous les faits que j'ai rapportés ont été acquis à la suite d'une opposition systématique et de critiques nombreuses et très variées. Il faut reconnaître qu'elles ont beaucoup servi à approfondir les questions et à établir les résultats aussi solidement que possible. L'avènement des théories humorales a également été d'une grande utilité, parce qu'il a permis de découvrir un grand nombre de faits importants et aussi parce qu'il a montré les voies qui ne conduisent pas à la solution du problème de l'immunité.

On peut donc considérer comme établi que l'organisme animal est muni d'une défense spéciale contre les microbes pathogènes. Ce moyen, c'est une armée de phagocytes de différentes espèces qui luttent contre les agresseurs, en les englobant et les détruisant. Souvent, les phagocytes sont, dès le début, aptes à protéger l'organisme contre ses ennemis ; dans d'autres cas, ils doivent acquérir cette propriété à l'aide d'une préparation ou d'une éducation spéciale. Il arrive fréquemment que les phagocytes ne remplissent pas leur rôle d'une façon suffisante, abandonnant l'organisme aux envahisseurs. D'autres fois, enfin, ils doivent être secourus par d'autres facteurs. Mais toujours le rôle de ces éléments cellulaires dans l'immunité est de beaucoup plus important que celui des liquides de l'organisme.

INSTITUT PASTEUR Musée

ELIE METCHNIKOFF.

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890, p. 65 et 193. V. aussi SAWTCHENKO dans le *Centrl.-Bl. f. Bakt*, 1891, et le dernier travail de CZAPLEWSKY dans le *Zeitsch. f. Hyg.*, 1892. p. 348.

(2) LUBARSCH. Ueber Immunität and Schutzimpfung Leipzig, 1892 p. 18.

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 567.

(2) *Zeitsch. f. Hyg.*, 1888, Bd. IV, p. 226.

(3) *Zeitsch. f. Hyg.*, 1890, p. 65.

TÉRATOLOGIE

Les sœurs Radica-Doodica Khéttronaïk d'Orissa
(*Le Xiphopage de l'Hindoustan*).

C'est au mois de juillet dernier que, parcourant un journal des Indes anglaises, le *Times of India*, nous apprenions, par hasard, l'exhibition à Bombay d'un nouveau monstre double, analogue aux frères Siamois. Nous demandâmes aussitôt des renseignements dans cette ville et l'on eut l'amabilité de nous informer que ce xiphopage, ayant quitté l'Hindoustan, devait débarquer en septembre en Europe avant de gagner Chicago.

Pensant qu'il atterrirait à Marseille, nous surveillions l'arrivée des paquebots. Pourtant nous perdîmes sa trace, et ce n'est qu'à la fin de septembre que sa présence fut signalée en Belgique par les journaux bruxellois. Nous l'avons retrouvé en novembre au Musée Castan à Bruxelles ; mais il a quitté cette ville le lendemain du jour où nous sommes allé l'examiner et est parti pour Berlin.

I

Les affiches multicolores et peu artistiques, mais très démonstratives, qui dans les rues de Bruxelles eurent pour mission d'annoncer la venue en nos contrées de ce xiphopage vivant portaient comme légende : *The Orissa twins*. En réalité, les deux sujets composant ce monstre double sont deux gracieuses fillettes, qui ont reçu les noms de Radica et de Doodica et dont le père s'appelle Khéttronaïk, la mère Oppochara. C'était une famille de misérables agriculteurs que le hasard vient d'enrichir. Elle habitait, au moment de la naissance de ces deux enfants, à Nowapara, petit village du district d'Anghul, dans la province d'Orissa située au sud de Calcutta dans les Indes anglaises (1).

Nées en septembre 1889, Radica-Doodica sont âgées aujourd'hui de trois ans et deux mois environ. Il nous a été très difficile d'obtenir quelques renseignements

(1) Tous les renseignements nous ont été fournis par le barnum lui-même, devenu leur père adoptif.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur