

il n'est pas démontré qu'un sérum précipitant soit capable de déterminer la nature chimique d'une albuminurie.

### § 3. — NATURE ET SIGNIFICATION DES PRÉCIPITINES

Les précipitines sont des substances différentes de l'alexine; ce sont des anticorps analogues aux agglutinines et aux sensibilisatrices, ne se détruisant qu'à + 65°.

En tout cas il faut séparer les propriétés précipitante, agglutinante et sensibilisante d'un même sérum. En injectant avec NOLF du sang défibriné de poule au lapin on détermine chez ce dernier la formation de substances précipitantes, agglutinantes et sensibilisantes du sérum; mais si l'on n'a injecté que du sérum seul de poule au lapin, on n'obtient que la production de précipitine, tandis qu'au contraire l'injection des seuls globules de la poule, ne produit pas la formation de substances précipitantes dans le sérum. On a cependant essayé de rapprocher le phénomène de la précipitation de celui de l'agglutination, en montrant qu'un bouillon de culture microbienne filtré est précipité par un sérum agglutinant (phénomènes de Krauss); mais en réalité ce sont là deux phénomènes distincts.

On a recherché les rapports entre les substances précipitées et les antitoxines. WEILL, HALÉ et H. LEMAIRE ont montré qu'en précipitant du sérum antidiphthérique par un autre sérum précipitant on entraîne l'antitoxine avec le précipité et que le sérum qui surnage n'est plus antitoxique. Mais l'antitoxine n'est pas étroitement fixée au précipité, car on peut l'en extraire par lavage. D'autre part WASSERMAN et BRUCKE contestent toute action de la précipitine sur l'anti-toxine.

#### ARTICLE IV

### POUVOIR ANTITOXIQUE DES SÉRUMS

On peut avec EHRLICH diviser les corps toxiques en deux classes suivant qu'ils déterminent ou non la production d'antitoxines dans les humeurs des animaux vaccinés contre ces poisons.

La plupart des poisons, les alcaloïdes, peuvent déterminer une certaine immunité chez les animaux à qui ils ont été inoculés progressivement; d'autre part certains animaux ont une résistance naturelle vis-à-vis de ces poisons, par exemple le lapin vis-à-vis de la belladone; mais dans aucun de ces cas le sérum n'est pas capable de neutraliser ces toxiques soit, *in vitro*, soit par l'inoculation *in vivo*.

Au contraire, les toxalbumines, les toxines microbiennes et les venins possèdent la propriété de déterminer dans le corps des animaux où ils ont été inoculés des anticorps, des antitoxines; ces substances existent surtout dans le sérum et pouvant neutraliser les toxines soit *in vivo* soit *in vitro*.

L'action antitoxique naturelle de certaines humeurs est certaine, mais assez mal connue; elle est en général assez restreinte et n'existe pas au degré que l'action antitoxique acquise à la suite des inoculations. Le sérum normal de chèvre protège le cobaye contre les bacilles du choléra tués (PFEIFFER); le sérum normal du cobaye contre les bacilles tués de la pneumonie contagieuse des pores; les sérums normaux de cheval et d'homme contre l'action d'une toxine staphylococcique. De même, la bile a une certaine action antagoniste vis-à-vis de la toxine botulique, la cholestérine vis-à-vis du venin de vipère (FRASER); de même on a pu immuniser contre les toxines du tétanos et de la diphtérie par des inoculations de nucléo-histone. Les conclusions à tirer de ces faits ne se sont pas encore nettement dégagées.

C'est surtout le pouvoir antitoxique ou mieux antitoxinique artificiellement développé et servant à l'immunisation et à la préparation des sérums anti-microbiens que nous voulons étudier ici.

**1° Historique.** — C'est BEHRING et KITASATO qui ont les premiers démontré que le sérum de lapin inoculé progressivement avec de la toxine tétanique ou de la toxine diphtérique, et immunisé contre elle, a la propriété de neutraliser ces toxines. ROUX a développé et appliqué ces notions en obtenant facilement chez le cheval le sérum antidiphthérique. EHRLICH a découvert les antitoxines contre les toxines végétales, (abrine, ricine, robine)



PHISALIX et BERTRAND, CALMETTE ont établi les mêmes notions pour les venins et pour l'obtention des sérums anti-veineux.

Avec tous ces sérums antitoxiques l'expérience typique est la suivante : On mélange *in vitro* une quantité de toxine à une proportion convenable d'antitoxine et l'on peut dès lors injecter ce mélange à un animal sans effet morbide, alors que la toxine seule l'aurait tué à la dose employée. De même, *in vivo* en injectant à l'animal d'une part le sérum, et en même temps ou quelque temps après la toxine, les résultats négatifs sont les mêmes ; enfin, même après le développement de l'infection ou de l'intoxication, le sérum peut exercer encore ses effets antitoxiques. C'est la base de la sérothérapie.

## 2° Développement, siège et propriétés des antitoxines.

— Le pouvoir antitoxique peut se développer, soit à la suite d'une infection spontanée, soit après une infection provoquée, soit enfin et surtout après une intoxication provoquée avec les toxines, en les injectant d'abord à très faible dose, puis progressivement. C'est ainsi que pour la préparation du sérum antidiphthérique, on injecte à un cheval un centimètre cube ou même un demi centimètre cube de toxine atténuée, et l'on arrive, en élevant progressivement la dose, à faire supporter à l'animal jusqu'à 100 et 200 centimètres cubes de toxine très virulente, dont quelques centimètres cubes auraient suffi à le tuer au début des inoculations. A ce moment, l'activité antitoxique du sérum de ce cheval est telle, qu'un seul centimètre cube de ce sérum peut garantir contre une dose mortelle de toxine mille kilogrammes de souris, c'est-à-dire un million de fois son poids. Un tel cheval possède dans son sang de quoi immuniser environ 20 millions de kilogrammes de substance vivante.

La répartition du pouvoir antitoxique est inégale dans les humeurs. Le sang et le sérum (BOUCHARD) possèdent le maximum d'antitoxine ; mais les sérosités en contiennent aussi, bien que dépourvues de tout élément cellulaire ; ROUX et VAILLARD l'ont vu chez des lapins vaccinés contre le tétanos. Le lait possède quinze à trente fois moins (EHRlich et WASSERMANN) d'antitoxine que le sang. La transmission des antitoxines peut se faire exac-

tement comme nous l'avons vu pour les agglutinines par l'allaitement ; EHRlich l'a observé chez les jeunes souris pour les antitoxines du tétanos, de l'abrine et la ricine, mais, d'après VAILLARD ceci ne serait possible [que pour les souris et pas pour d'autres animaux ; pourtant BEHRING, MARAGLIANO ont proposé l'immunisation des nourrissons par le lait provenant d'animaux vaccinés contre la tuberculose.

On trouve encore les antitoxines dans le pus, dans l'humeur aqueuse, et très peu dans la salive et l'urine. Les extraits d'organes contiennent des quantités très variables d'antitoxine.

Les propriétés des antitoxines les rapprochent des diastases et des anticorps déjà étudiés. La chaleur ne les détruit qu'à partir de + 65° et elles résistent aux températures inférieures, et à celle de + 55°, qui détruit l'alexine et quelques toxines ; certaines toxines sont en effet très altérables par la chaleur (tétanos, diphtérie), mais d'autres sont plus résistantes que les antitoxines (pyocyanine, venin) ; ces diverses actions de la chaleur permettent de séparer dans un mélange les toxines des antitoxines. La dessiccation permet de conserver indéfiniment les antitoxines qui peuvent même résister alors à des températures de plus de 100°. D'ailleurs l'antitoxine se conserve bien plus longtemps que les toxines correspondantes, lesquelles s'atténuent souvent assez rapidement. L'action de la lumière, des rayons X, du radium, n'est pas très élucidée, mais paraît moins manifeste sur les antitoxines que sur les toxines. L'action du froid a été étudiée par NICOLAS.

Elles adhèrent intimement aux albuminoïdes du sérum et sont précipitées avec les globulines ; cependant elles ne seraient pas de nature albuminoïde (BEHRING et KNOW), car on peut par dialyse obtenir un liquide possédant une partie des propriétés antitoxiques du sérum dialysé, mais n'ayant plus aucune réaction des albuminoïdes. La filtration sur un filtre imbibé de gélatine d'un mélange de venin et de sérum anti-venimeux montre que seul le venin a traversé. Les acides, les alcalis, l'alcool ne détruisent pas l'antitoxine ; la trypsine paraît les détruire, ce qui expliquerait la moindre action des sérums administrés par le tube digestif.



**3° Origine des antitoxines.** — Il paraît établi maintenant que les antitoxines sont d'origine cellulaire, c'est-à-dire formées par les cellules du sang (METCHNIKOFF) ou des organes (EHRlich) sous l'influence de ces poisons. Mais diverses théories ont été successivement invoquées.

a. *Théorie de la transformation des toxines.* — BUCHNER avait pensé que l'antitoxine n'était autre que la toxine modifiée. Plusieurs arguments ont détruit cette théorie. Tout d'abord le pouvoir anti-toxique naturel de certains animaux existe en dehors de l'introduction de toute toxine. D'autre part la quantité d'antitoxine produite n'est pas en rapport avec la quantité de toxine inoculée. On a calculé qu'un cheval fournit cent mille fois plus d'antitoxine qu'il ne reçoit de toxine. Les antitoxines se renouvellent aussi dans l'organisme après une saignée abondante, sans qu'on ait besoin d'inoculer de nouvelles toxines (ROUX et VAILLARD, SALOMON et MADSEN); enfin la pilocarpine excitatrice des sécrétions cellulaires peut augmenter la production d'antitoxine indépendamment de la quantité de toxine inoculée.

b. *Théorie cellulaire leucocytaire.* — Pour METCHNIKOFF ce sont les leucocytes et probablement surtout les macrophages qui sécrètent les antitoxines. Les arguments invoqués sont les suivants : 1° les leucocytes sont très sensibles aux toxines et il y a généralement hyperleucocytose à la suite de leur inoculation (voir p. 797); mais il faut remarquer que des poisons minéraux dont l'inoculation peut être suivie d'accoutumance sans formation d'antitoxine déterminent aussi la leucocytose; 2° dans certaines expériences, les leucocytes retiendraient les toxines avant leur arrivée dans les organes sensibles; ainsi, la toxine tétanique, préalablement broyée avec des grains de carmin ou avec des cellules cérébrales de cobayes, ne donne aucun symptôme morbide à l'animal ainsi inoculé; les leucocytes auraient retenu la toxine, en même temps que ces corps étrangers. Mais c'est là une action générale, même vis-à-vis des poisons qui ne déterminent pas la formation d'antitoxine. CALMETTE a constaté que l'atropine injectée dans les veines d'un lapin se localise surtout dans les leucocytes; METCHNIKOFF et BESREDEA ont observé le même fait avec les sels arsenicaux; par conséquent la fixation des

poisons par les leucocytes n'est pas une preuve qu'ils sécrètent les antitoxines.

D'autre part METCHNIKOFF lui-même fait remarquer que d'autres cellules vivantes que les leucocytes peuvent acquérir une immunité propre contre les toxines, par exemple les humeurs des lapins immunisés contre le sérum toxique d'anguilles deviennent antitoxiques contre ce sérum; mais les hématies du lapin débarrassées de tout sérum ont aussi un pouvoir réfractaire à l'action du sérum anguille. De même EHRlich et MORGENROTH, ayant préparé des chèvres avec du sang d'autres animaux ont vu que le sérum de ces chèvres n'est pas capable de neutraliser le sérum hémolytique c'est-à-dire toxique de ces autres animaux, tandis que les globules rouges de ces chèvres ont acquis une immunité entièrement cellulaire contre le sérum hémolytique. Ces expériences sont invoquées par METCHNIKOFF contre EHRlich qui pense que les antitoxines ne peuvent neutraliser les toxines qu'en dehors des cellules et dans les plasmas; mais en même temps ces expériences semblent plaider aussi contre la théorie de METCHNIKOFF, attribuant exclusivement aux globules blancs le pouvoir de former des antitoxines; les globules rouges dans ces cas seraient précisément les cellules qui, sensibles au sérum hémolytique, fabriqueraient spécialement l'antitoxine contre ce sérum sans avoir besoin des leucocytes.

Les leucocytes sécrètent probablement certaines antitoxines mais pas toutes. D'après ROMER la moelle des os, la rate, contiendraient dans certains cas des quantités notables d'antitoxine (expériences avec l'abrine).

c. *Théorie des chaînes latérales d'Ehrlich.* — Pour cet auteur, les antitoxines seraient sécrétées non seulement par les leucocytes, mais en général par toutes les cellules sensibles à un poison donné; chaque cellule fabriquerait l'antitoxine dont elle a besoin; par exemple, contre la toxine tétanique qui a une action toxique spéciale pour la cellule nerveuse, ce serait cette cellule elle-même qui fabriquerait l'antitoxine. L'expérience de WASSERMANN et TAKAKI semble appuyer cette hypothèse: on sait que le mélange de substance cérébrale et de tétanine peut être injecté à l'animal sans danger; il y aurait neutralisation de la toxine



par la substance nerveuse. Pour EHRLICH ce sont les chaînes latérales, ou récepteurs (voir plus loin) des cellules nerveuses qui se combineraient avec les toxines pour les neutraliser; au cours de l'immunisation ce serait la production incessante de ces chaînes latérales par les cellules sous l'influence de l'excitation toxique, et leur mise en liberté, qui produiraient l'antitoxine correspondante. METCHNIKOFF objecte à ce raisonnement que chez les poules le pouvoir anti-toxique apparaît dans le sang alors qu'il n'existe pas encore dans le cerveau ou la moelle, et que les centres nerveux peuvent, avoir un pouvoir antitoxique plus faible que d'autres organes, tels que le foie ou le rein. D'autre part la toxine diphtérique, poison nerveux aussi, n'est pas neutralisée par son mélange avec le cerveau des animaux sensibles (ROUX et BORREL); la même observation a été faite par CALMETTE pour le venin des serpents.

Enfin un argument très sérieux de METCHNIKOFF est le suivant: On peut provoquer chez les animaux le pouvoir spermatotoxique sous l'influence de l'injection des spermatozoïdes aussi bien chez les animaux castrés (c'est-à-dire privés des cellules analogues à celles qu'on injecte), que chez les animaux pourvus de leurs glandes.

La conclusion définitive n'est pas encore établie.

#### 4° Théories sur la nature de l'action de l'antitoxine sur la toxine. — La plus connue est celle d'EHRLICH.

a. *Théorie chimique d'Ehrlich.* — Nous exposerons plus loin à propos de l'immunité la théorie complète d'EHRLICH sur la résistance de l'organisme aux microbes et aux toxines, qui a une portée générale dépassant le rôle des antitoxines. Disons seulement ici que, pour EHRLICH, il y a combinaison chimique de la toxine et de l'antitoxine dans des proportions définies: « une molécule de toxine, de toxone ou de toxoïde, fixe une quantité parfaitement déterminée et invariable d'antitoxine ».

Ce qui dominerait les rapports entre les toxines et les antitoxines, ce ne seraient pas des activités cellulaires, mais des affinités chimiques, agissant en dehors des cellules, dans les plasmas, et aussi bien dans l'organisme que dans un tube à essai.

b) *Théorie physico-chimique.* — Celle-ci a été émise par ARRHENIUS, et soutenue par GRÜBER, MADSEN, etc. Dans cette théorie, la toxine et l'antitoxine se comportent bien à la façon de corps chimiques en combinaison, mais, pour ARRHENIUS, ces combinaisons sont très instables, dissociables, et constamment réglées par les lois de l'équilibre chimique, obéissant aux lois de la dissociation ou de l'éthérification. Aussi, d'après les lois de la dissociation posées par SAINTE-CLAIRE DEVILLE, cet équilibre maintient en présence dans le mélange une proportion variable de composés et de composants; la toxine et l'antitoxine ne disparaissent jamais complètement et ne sont pas saturées l'une par l'autre. Ainsi s'expliquerait plus facilement que la chaleur puisse dissocier facilement cette combinaison et que l'on puisse, par exemple par le chauffage à 65°, détruire seulement l'antitoxine et laisser intacte la toxine ou le venin, qui dès lors peuvent manifester leur action.

c. *Théorie physique de Bordet.* — Ici il ne s'agirait pas d'une composition chimique, même instable; la toxine et l'antitoxine conserveraient leur pleine individualité; il n'y aurait qu'une sorte de mélange; ou plutôt la neutralisation de la toxine par l'antitoxine serait due à une sorte de fixation physique analogue aux phénomènes de la teinture, et la toxine, ayant imprégné pour ainsi dire l'antitoxine, n'aurait plus d'action morbide sur les cellules organiques. Il y aurait là quelque chose d'analogue à la fixation de la sensibilisatrice sur les microbes. Aussi KRETZ a émis l'hypothèse que, entre la toxine et l'antitoxine, se placerait l'action d'un corps analogue à la sensibilisatrice; ceci n'est qu'une vue de l'esprit.

d. *Théorie physiologique.* — D'une façon plus simple on a expliqué les actions des antitoxines par l'excitation des processus de défense de l'organisme et spécialement des réactions, qui seraient inverses de celles produites par la toxine. CHANTEMESSE et LAMY ont vu par exemple que la toxine et l'antitoxine typhique ont une action inverse sur le cœur et la pression.

Mais M. ARLOING a démontré que souvent les sérums antitoxiques ont précisément une action qui peut s'ajouter dans une certaine mesure et dans le même sens à l'action des toxines.



Le manque de spécificité de certaines antitoxines serait aussi un fait plaçant contre l'hypothèse de combinaisons chimiques plus ou moins stables et plus ou moins spécifiques. Ainsi, le sérum anti-tétanique peut vacciner contre le venin des serpents (CALMETTE), le sérum actif contre la robine l'est également contre la ficine (EHRlich). Mais, en général, l'action des antitoxines est bien spécifique, et les faits précédents montrent seulement la complexité du problème.

**5° Application des propriétés antitoxiques.** — Il ne faudrait pas croire que toutes les discussions précédentes n'aboutissent qu'à des hypothèses souvent sans importance pratique. Nous ne pouvons énumérer ici l'importance de telle ou telle expérience pour élucider le mécanisme de l'immunité, et par conséquent conduire à des procédés plus certains d'obtenir celle-ci. Nous rappellerons seulement les applications fécondes de la sérothérapie (voir p. 958) et l'importance de toutes ces données sur le mécanisme de l'immunité soit pour produire expérimentalement celle-ci chez les animaux pour la production des sérums thérapeutiques, soit pour faciliter son établissement de chez l'homme au cours des maladies.

## ARTICLE V

## QUELQUES AUTRES PROPRIÉTÉS DES SÉRUMS

En dehors des propriétés des humeurs abordées dans les précédents articles et que l'on a spécialement étudiées en les dissociant par des procédés analytiques ingénieux d'expérimentation, il en est d'autres dont le mécanisme est souvent mal connu, car elles sont la somme, la synthèse d'une série d'actions et de réactions organiques, mais dont l'importance n'est pas moindre. Ce sont d'abord les propriétés vaccinante, immunisante, curative des sérums; celles-là nous les étudierons dans le chapitre III (immunité, vaccination, sérothérapie).

Mais nous voulons dire quelques mots de deux propriétés fort

curieuses des sérums et dont l'action est exactement l'inverse des propriétés défensives, bactéricides, immunisantes; nous voulons parler des propriétés microbiophiles et favorisantes des sérums.

Lorsqu'on injecte certains microbes ou certaines toxines à l'animal, au lieu de déterminer dans les humeurs le pouvoir bactéricide et l'immunité on crée au contraire un état microbiophile ou un pouvoir favorisant.

**1° État microbiophile des sérums.** — JULES COURMONT a observé le premier que certaines toxines sont prédisposantes à l'infection (tuberculose du bœuf de J. COURMONT, staphylocoque) au lieu d'être immunisantes.

Si on cultive un microbe (staphylocoque) dans le sérum d'un animal inoculé avec les toxines de ce microbe, on voit qu'il cultive mieux que sur un sérum témoin: les humeurs au lieu d'être bactéricides sont microbiophiles.

**2° Pouvoir favorisant des sérums au cours des maladies.** — Le sérum d'un convalescent de fièvre typhoïde a des propriétés vaccinantes contre l'infection par le bacille d'Eberth (CHANTEMESSE et WIDAL): ce sérum injecté au cobaye le préserve contre l'inoculation de ces bacilles.

PAUL COURMONT a montré en 1897 que le sérum des typhiques au début de la maladie peut être au contraire favorisant pour l'infection éberthienne des cobayes (Des propriétés acquises par le sérum au cours de la fièvre typhoïde, *Archives de pharmacodynamie*, vol. IV, 1897, et *Soc. de biologie*, 24 juillet 1897). Trois lots de cobayes sont inoculés avec la même dose de bacilles d'Eberth; le 1<sup>er</sup> lot reçoit en même temps une dose de sérum vaccinant de typhique, le 2<sup>e</sup> lot la même dose de sérum de typhique au début de sa maladie, le 3<sup>e</sup> lot ne reçoit que la culture. On voit que les cobayes du lot témoin meurent en un temps donné, quatre jours par exemple; les cobayes du premier lot (sérum vaccinant) ne meurent pas ou seulement au bout de plusieurs semaines, et ceux du 2<sup>e</sup> lot meurent au contraire plus vite que les témoins (sérum favorisant).



Par conséquent, au début de la maladie, les humeurs loin

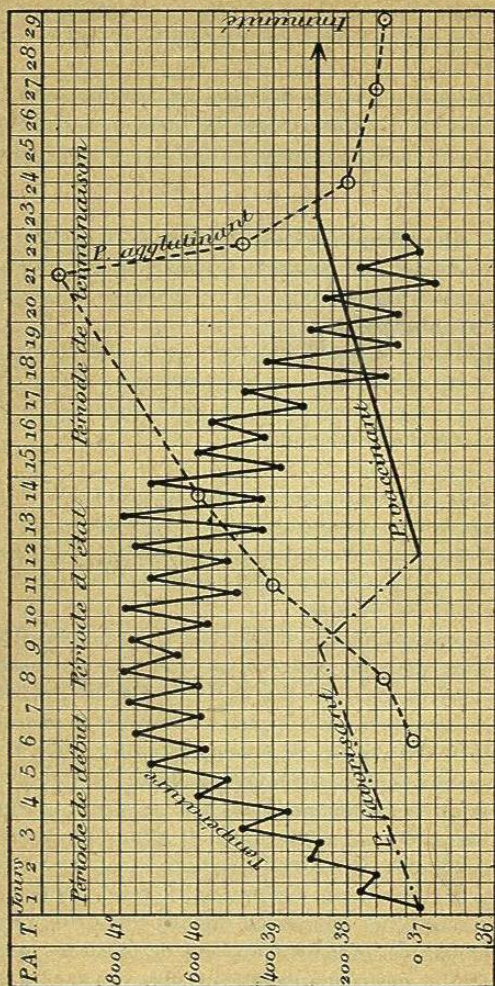


Fig. 103. — Courbes comparées, schématiques, des propriétés humorales au cours de la fièvre typhoïde. Pouvoir favorisant, agglutinant, vaccinant (PAUL COURMONT).

d'être vaccinales sont favorisantes pour l'infection, et cela proba-

blement jusqu'à un certain moment de la fin de la période d'état, où cette propriété disparaît pour faire place à la propriété vaccicante.

Il y a là un fait très curieux qui explique le développement progressif de l'infection, tant que persiste la propriété favorisante.

Avec des sérums d'animaux inoculés avec le bacille d'Eberth, M. RÔDER en 1903 a constaté chez l'animal ce pouvoir favorisant du sérum que nous avons découvert chez le typhique.