

générale de l'immunité facilitée par les notions des deux chapitres précédents sur les réactions cellulaires et humorales.

#### § 1. — GÉNÉRALITÉS SUR L'IMMUNITÉ

Il nous faut définir l'immunité, diviser le sujet et voir quelles ont été les étapes historiques de la question.

**1° Définitions.** — *L'immunité est l'état, naturel ou acquis, dans lequel un organisme possède des moyens de défense suffisamment développés pour rendre inoffensif un agent infectieux ou un toxique introduit dans cet organisme.*

Il faut que l'agent morbide ait pénétré dans l'organisme pour qu'on puisse parler d'immunité, sinon il ne s'agit que de défense extérieure.

La *réceptivité* est l'état inverse, dans lequel un organisme subit facilement l'action morbide d'un virus ou d'un toxique.

L'*anaphylaxie* est l'état de prédisposition spéciale créé pour un poison par une inoculation antérieure. C'est également un état inverse de l'immunité.

On distingue l'*immunité naturelle* (celle qui existe spontanément, naturellement, et sans maladie ni vaccination artificielle) et l'*immunité acquise* (celle qui survient à la suite d'une maladie, d'une vaccination ou d'une sérothérapie préventive). Cette dernière est *spontanée* (acquise par une maladie accidentelle) ou *provoquée* (par l'intervention volontaire de l'expérimentateur). L'immunité acquise et provoquée peut elle-même être *active* ou *passive* : elle est *active* lorsqu'elle succède à une vaccination, à une inoculation de virus, qui détermine une réaction active de l'organisme (par exemple dans la vaccination jennérienne) ; elle est *passive*, lorsqu'elle est due à l'inoculation d'un sérum contenant des substances immumisantes que l'organisme reçoit passivement sans réagir (par exemple dans la sérothérapie préventive).

L'immunité spontanée est naturellement toujours active.

Il y a une grande différence au point de vue de la durée entre l'immunité passive, l'immunité active et l'immunité naturelle :

### CHAPITRE III

## IMMUNITÉ. VACCINATION. SÉROTHÉRAPIE

Certaines espèces animales ou certaines races, ou certains sujets sont naturellement réfractaires à certaines infections. D'autres fois, c'est après une maladie que cet état réfractaire se constitue contre cette maladie elle-même ; certaines maladies sont récidivantes, telles que l'érysipèle, la grippe, la tuberculose, alors que d'autres, telles que la variole ne le sont pas. Enfin c'est parfois après une vaccination artificielle, que cet état réfractaire est créé. Dans ces trois cas on dit que le sujet réfractaire à telle maladie est *immunisé* contre elle, qu'il possède l'état d'*immunité*.

On conçoit l'importance de cette question : connaître le mécanisme de l'immunité et pouvoir à volonté la déterminer.

Aussi avons-nous réuni dans ce même chapitre l'*étude théorique de l'immunité* et ses applications à la vaccination et la sérothérapie.

#### ARTICLE PREMIER

### L'IMMUNITÉ

C'est surtout le mécanisme de l'immunité active, soit naturelle, soit artificielle, qui a passionné les biologistes et les médecins. Les théories humorale (BOUCHARD, CHARRIN, BÜCHNER...), phagocytaire (METCHNIKOFF), celle d'EHRlich, ont proposé des solutions de cette question si complexe. Nous les examinerons après l'étude

la première est très passagère (ne durant que les quelques jours où l'organisme reste imprégné de sérum), la seconde est prolongée et peut durer des années et parfois toute la vie (à la suite de la réaction active de l'organisme), et la troisième, tenant à un état constitutionnel naturel, est théoriquement indéfinie.

Enfin, dans quel ordre d'immunité que ce soit, on distingue l'immunité *antimicrobienne* et *antitoxique*.

L'immunité *anti-microbienne* n'est qu'un cas particulier de la défense anti-cellulaire, s'exerçant vis-à-vis de toute cellule nocive et étrangère à l'organisme ; nous avons vu que la destruction des bactéries s'opère *in vivo* par les mêmes procédés que celle des cellules, par exemple des globules rouges d'un animal d'autre espèce (voir les chapitres précédents).

L'immunité *antitoxique*, s'exerce surtout vis-à-vis des toxines microbiennes, des toxines végétales (ricine, abrine, rohine), et des venins.

**2° Variations et relativité de l'immunité.** — L'état d'immunité idéale serait celui où les réactions de défense seraient proportionnées aux actions morbides, de telle sorte que ces dernières soient complètement annihilées. Entre ce degré extrême de protection et la réceptivité absolue ou la prédisposition, il y a tous les degrés possibles ; l'immunité est rarement absolue. Un sujet immunisé contre une dose donnée de virus et dans des conditions normales, ne le sera plus contre une dose double (expériences de CHAUVEAU triomphant par de fortes doses de l'immunité naturelle des moutons algériens contre le charbon), ou dans des conditions anormales. PASTEUR dans une expérience célèbre, supprime l'immunité de la poule contre le charbon en la refroidissant ; tout ce qui diminue la résistance de l'organisme agit dans le même sens : le charbon peut se développer chez des animaux immunisés si on les soumet au jeûne (pigeons de CANALIS et MORPURGO) ; à la fatigue (rats de CHARRIN et ROGER) ; la grenouille ne prend le tétanos qu'à l'étuve à + 37° (J. COURMONT et DOYON), la vipère ne prend la peste qu'à + 26° etc... Pour une même espèce et vis-à-vis d'un même virus, l'âge a une grande importance ; les chiens ne prennent le charbon que s'ils sont

jeunes. Pour un même virus et vis-à-vis de sujets de même race, même âge, même poids... les variations de la virulence ou de la dose des virus pourront vaincre une immunité relative. L'association de deux microbes peut surmonter l'immunité d'un animal vis-à-vis de chacun d'eux ; l'association du bacillus prodigiosus rend le charbon symptomatique virulent pour le lapin, qui est naturellement réfractaire à cette infection.

Il y a donc des degrés et des états variables d'immunité et celle-ci peut n'être que relative. Elle n'est que la résultante du rapport entre l'action morbide et la réaction défensive, et varie en sens inverse avec la grandeur de l'un ou de l'autre facteur ; comme nous l'avons dit pour la maladie, l'immunité peut être représentée par un rapport dont les termes varient et non par un chiffre absolu.

Il ne faut donc pas voir dans l'immunité un état mystérieux et univoque dont il faudrait une fois pour toute découvrir le secret. Nous devons, avec M. BOUCHARD, la considérer comme une résultante de tous les procédés de défense, variable et complexe comme les processus d'attaque morbide.

Nous avons vu que les réactions défensives se font par les cellules et leurs sécrétions. Puisque l'infection par exemple consiste dans une lutte entre deux cellules vivantes et leurs produits de sécrétion, entre le microbe et la cellule, entre la toxine et l'antitoxine, toutes les réactions des cellules (leucocytes et autres) des organes, les sécrétions internes, les variations des humeurs concourent à la défense et à l'immunité. Une de ces réactions peut suffire dans certains cas à assurer la protection et l'immunité ; mais en général, chacune d'elles peut être insuffisante et toutes y contribuent. Il est d'un exclusivisme peu scientifique de vouloir rattacher l'immunité à un seul de ces processus, à une seule propriété humorale ou à une seule cellule, au pouvoir bactéricide du sérum ou à la fonction phagocytaire des leucocytes. C'est pourtant ce qu'ont souvent fait les diverses écoles qui ont tenté une explication de l'immunité ; un court historique va nous le montrer.

**2° Historique.** — Les essais de vaccination, d'immunisation

artificielle remontent à la plus haute antiquité ; la variolisation se serait pratiquée chez les Chinois dès le XI<sup>e</sup> siècle. Mais les premières tentatives scientifiques et surtout l'explication rationnelle de l'immunisation sont dues à PASTEUR ; il découvrit en 1879-1880 le principe de l'atténuation des virus (sur le choléra des poules) et la propriété vaccinnante des microbes atténués.

Deux théories tentèrent à cette époque l'explication de l'immunité. PASTEUR soutint la *théorie de la soustraction* (les milieux organiques vaccinés le sont par soustraction d'un principe nécessaire à la vie des microbes, par épuisement à la suite du développement antérieur de ces mêmes microbes), et CHAUVÉAU celle de l'*addition* (les milieux organiques vaccinés le deviennent par addition de principes nouveaux qui n'existent qu'après la maladie ou l'inoculation vaccinnante). PASTEUR se ralliait à cette dernière dès 1885 et les découvertes successives sur l'immunisation, à l'aide des produits de sécrétion des microbes, démontrèrent la vérité de la théorie de CHAUVÉAU, (expériences de TOUSSAINT, FERRAN, WOOLDRIDGE, SALMON et SMITH, et surtout expériences décisives de CHARRIN en 1887 avec les cultures stérilisées du bacille pyocyanique).

Les années 1883-1884 virent les débuts de la *théorie de la phagocytose* de METCHNIKOFF. Jusqu'à lui, les observateurs ne voyaient dans la présence des microbes dans les globules blancs des tissus qu'un phénomène accessoire, plutôt nuisible car on pensait que les microbes, trouvant dans ces cellules un milieu favorable, se disséminaient avec elles dans l'organisme (HAYEM, KLEBS, RINDFLEISCH, RECKLINGHAUSEN, VALDEYER). Au contraire, METCHNIKOFF, partant de ses études de physiologie comparée, de l'observation qu'il fit chez les animaux inférieurs de l'englobement actif et de la digestion des corpuscules étrangers par les cellules du mésoderme, attribua un rôle défensif prépondérant à la *phagocytose*, c'est-à-dire à la digestion des corps étrangers et des microbes par les globules blancs (phagocytes), cellules mésodermiques des animaux supérieurs. L'opposition fut d'abord des plus vives : LISTER, BAUMGARTEN, ZIEGLER, WEIGERT et la plupart des anatomo-pathologistes, combattirent cette explication « romanesque ».

Beaucoup de bactériologistes se posèrent également en adversaires et dès 1886-88 à la suite des travaux de FODOR, de NUTTAL, de BEHRING et NISSEN, se développa la *théorie humorale de l'immunité*. Depuis cette époque, la lutte a été vive entre les deux théories phagocytaire et humorale ; de ces controverses sont nées une série de découvertes de la plus haute importance théorique et pratique, dont chacune a marqué un progrès tantôt dans le sens de METCHNIKOFF, tantôt en faveur de ses adversaires. Aujourd'hui l'éclectisme scientifique a fait place aux controverses et nous verrons les acquisitions successives de nos connaissances sur ce point.

En 1886, FODOR montrait que le sang défibriné de lapin détruisait *in vitro* le bacille charbonneux. NUTTAL, en 1888, confirmait ce fait dans le laboratoire de FLÜGGE, en étudiait le déterminisme, et montrait que la chaleur à + 55° détruit le pouvoir destructeur du sang vis-à-vis des bactéries. Le *pouvoir bactéricide* du sang était démontré et, avec FLÜGGE, beaucoup de bactériologistes lui attribuèrent le rôle principal dans la défense anti-microbienne ne laissant aux phagocytes que le rôle de « tombeaux » pour les bactéries tuées par le sérum.

BEHRING et NISSEN en 1888 attribuaient de même l'immunité du rat blanc contre le charbon au pouvoir bactéricide très intense du sang. BÜCHNER confirmait en même temps les découvertes de FODOR et NUTTAL, démontrait le rôle des sels dans le pouvoir bactéricide, et donnait le nom d'*alexine* (1891) à la substance du sang détruite à + 55° (que METCHNIKOFF appellera cytase), qui a la propriété de détruire les microbes et aussi (BÜCHNER) les globules rouges du sang d'un autre animal ; ce savant est resté un des plus fermes défenseurs de l'importance du rôle bactéricide du sang, et un des adversaires les plus résolus de la phagocytose (voir Congrès de 1900, Paris). En France, dès 1892, M. BOUCHARD et ses élèves, CHARRIN, ROGER, etc... soutinrent par des expériences mémorables l'importance du rôle des sérums et la théorie humorale de l'immunité.

Au Congrès de Berlin, en 1890, BÜCHNER, KOCH déclaraient que la théorie des phagocytes devait céder la place à la théorie humorale ; M. BOUCHARD accordait un rôle aux phagocytes pour achever l'action des humeurs bactéricides.

La découverte mémorable de la sérothérapie et des antitoxines du sérum (BEHRING et KITASATO), sembla donner le coup de grâce à la théorie phagocytaire. Cependant en 1894 DENYS, BÜCHNER reconnurent aux leucocytes la propriété de sécréter précisément les substances bactéricides du sérum ; c'était un « pont » entre les théories cellulaire et humorale ; le leucocyte intervenait par les ferments diffusés dans l'organisme, mais non par la phagocytose ; nous verrons que précisément METCHNIKOFF refuse cette conciliation ; pour lui, le leucocyte vivant conserve son alexine et celle-ci n'est destinée à agir qu'à son intérieur pour la digestion des bactéries.

D'ailleurs, les discussions incessantes sur le rôle du pouvoir bactéricide dans l'immunité naturelle et artificielle, semblèrent terminées en 1894 par la retentissante découverte du *phénomène de Pfeiffer* (voy. plus haut) ou *bactériolyse* rapide des microbes (choléra, fièvre typhoïde...) dans les humeurs des cobayes vaccinés (PFEIFFER), ou *in vitro* (BORDET), sans le concours de la *phagocytose* : c'était une preuve absolue du rôle prépondérant des substances bactéricides. Sans doute, METCHNIKOFF soutient que ces substances proviennent des leucocytes, que la destruction de ceux-ci dans le péritoine du cobaye (ou phagolyse) semble nécessaire à la production des substances bactériolytiques : GENGOU montre que le plasma semble beaucoup moins bactéricide que le sérum après coagulation du sang ; ces arguments, capitaux pour METCHNIKOFF, n'ont pas empêché que toutes les recherches se sont portées plus que jamais vers l'étude des propriétés humorales, sur le mécanisme d'action des sérums immunisés et immunisants, sur la sérothérapie et sur la portée générale de ces faits « cruciaux ». BORDET, GRÜBER découvrent le phénomène de l'agglutination des microbes (1895), WIDAL le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde (1896) ; on étudie chez les malades les propriétés humorales (réaction agglutinante, réaction de fixation, séro-pronostic) ; les applications au diagnostic et au pronostic suivent celles de la sérothérapie.

Les travaux de BORDET (1898-1899) d'EHRlich et MORGENROTH (1899) sur l'hémolyse, sur le rôle de la sensibilisatrice pour préparer les cellules aussi bien que les microbes à l'action des

substances cytolytiques ou bactériolytiques, la découverte des divers sérums cytolytiques, celle des précipitines, éclairent la portée générale de l'action d'un sérum par ses *anticorps* sur les *corps* étrangers contre lesquels il a été immunisé.

La *notion d'immunité s'élargit* au point de ne plus s'appliquer seulement à l'état réfractaire d'un organisme contre une infection, mais à la constitution d'un état de résistance spéciale contre tous les *corps toxiques* susceptibles de provoquer la formation d'*anticorps* : microbes et poisons microbiens, toxines végétales, cellules vivantes étrangères de tout ordre et leurs produits toxiques.

## § 2. — MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ ACQUISE ACTIVE

L'immunité *acquise active* est celle qui est consécutive à la réaction de l'organisme sous l'influence d'une infection ou d'une intoxication naturelle ou provoquée ; elle peut donc être *spontanée* ou *artificielle*. Cette immunité acquise peut être *anti-microbienne* ou *anti-toxique*.

Son mécanisme a une portée très générale qui dépasse la résistance de l'organisme aux microbes ou à leurs toxines et s'applique à la réaction de celui-ci contre toutes les cellules étrangères vivantes ou substances participant dans une certaine mesure à l'organisation compliquée des êtres vivants et provenant de ceux-ci. Le corps vivant producteur du toxique peut être d'ailleurs une cellule inférieure (microbe), un végétal supérieur (toxine végétale telle que la ricine, l'abrine), ou un animal supérieur (venin des serpents). Les anticorps s'obtiennent de même avec les substances albuminoïdes ayant une composition qui les rapproche de la structure du protoplasma vivant ; nous avons vu la formation des précipitines déterminée chez un animal par l'injection du sérum d'une autre espèce, par le lait, la globuline, etc.

Les toxiques d'origine minérale peuvent bien provoquer une sorte d'immunité, mais celle-ci est plutôt une accoutumance et ne s'exerce pas par le même mécanisme. En effet, dans l'accoutumance aux poisons minéraux, il n'y a pas production dans le