

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

sérum des immunisés d'une antitoxine comme dans l'immunisation par les toxines végétales ou animales.

Au contraire, toutes les fois qu'on introduit dans un organisme des corps étrangers organisés, ou dont la structure se rapproche de celle de la substance vivante, il y a formation d'anticorps ; l'immunité contre les microbes ou les toxines n'est donc qu'un cas particulier de la défense de l'organisme par les anticorps ; ceci est du plus haut intérêt au point de vue de la physiologie générale.

**1° Démonstration de la théorie de l'addition.** — PASTEUR émit la première théorie sur le mécanisme de l'immunité appelée *théorie de la soustraction*. On sait que les milieux nutritifs dans lesquels cultivent les végétaux, et notamment les végétaux inférieurs, les moisissures et les microbes, peuvent être épuisés par ce développement au point de ne pouvoir suffire à la croissance ultérieure de ces végétaux. En 1880, PASTEUR s'aperçut que le bouillon de culture du choléra des poules finissait par devenir impropre au développement d'une nouvelle culture de ce microbe, tandis qu'il pouvait se prêter à celle d'un autre microbe ; il pensa que cette impossibilité de développement dans ce milieu tenait à la soustraction des substances nutritives indispensables, et enfin il assimila un sujet immunisé contre une maladie à un milieu nutritif devenu impropre, par épuisement, au développement d'un agent infectieux.

On ne tarda pas à objecter que la stérilité du bouillon d'une culture réensemencée avec le même microbe peut tenir à la production de produits de sécrétion impropres à la vie de ces microbes. GRAWITZ fit observer que l'immunité contre la variole est aussi forte après l'évolution d'un simple bouton vaccinal, lésion toute locale, qu'après le développement généralisé d'une variole confluente, et que l'épuisement était vraisemblablement bien plus intense dans le second cas que dans le premier, sans qu'il y ait davantage d'immunité. Enfin, l'organisme se renouvelant sans cesse, on ne pouvait concevoir comment l'absence d'un principe nutritif pouvait persister indéfiniment.

La *théorie dite de l'addition*, soutenue par CHAUVEAU, c'est-à-

dire attribuant l'immunité à l'addition dans l'organisme de substances nouvelles produites au cours de l'infection, ne tarda pas à remplacer la théorie précédente. CHAUVEAU, démontra que l'immunité n'est pas absolue, et qu'un grand nombre de bacilles peut produire la maladie, dans des cas où un nombre plus restreint serait insuffisant : les moutons algériens, naturellement immunisés contre le charbon, résistent à une faible dose, mais non à une dose massive de ce virus ; il en est de même dans l'immunité créée artificiellement par des inoculations préventives. Ces faits prouvaient que l'immunité n'était pas due au manque d'une certaine catégorie de substances, car il n'était pas concevable qu'un milieu impropre à la vie de quelques bacilles ait pu devenir favorable au développement de ces bacilles lorsqu'ils étaient plus nombreux. Le microbe vaccine donc un organisme « en y laissant des substances nuisibles qui imprègnent ce milieu de culture et lui font subir certaines modifications inconnues » (CHAUVEAU).

Cette démonstration devait devenir encore plus évidente si l'on pouvait créer l'immunité en imprégnant un organisme, non plus avec des microbes, mais par les matières nuisibles sécrétées par le microbe, soit dans l'organisme, soit dans le bouillon de culture. M. CHAUVEAU tenta cette démonstration, de 1879 à 1886, par ses expériences sur les agneaux nés de mères inoculées avec le charbon pendant la gestation. Ces agneaux sont tous plus ou moins réfractaires à l'action de charbon ; comme il était admis que le placenta retenait tous les microbes et ne laissait passer que les matières solubles du sang, la vaccination des agneaux semblait bien produite par l'action des produits sécrétés par les microbes dans le sang de la mère. En effet, les recherches faites à Lyon chez 44 brebis succombant à la fin de la gestation à l'inoculation du charbon, ont montré deux fois seulement le passage des bacilles chez le fœtus ; or, comme M. CHAUVEAU a constaté sur 40 agneaux l'immunité anti-charbonneuse, plus des trois quarts, c'est-à-dire plus de 30 devaient leur résistance au passage des substances solubles et non des microbes. Mais MM. STRAUSS et CHAMBERLAND, PERRONCITO, etc. n'admirent pas la loi de BRAHÉLL-DAVAINE sur l'arrêt des microbes par le pla-

centa, et leurs critiques firent douter pendant un temps de l'exactitude des conclusions de CHAUVÉAU. Cependant la théorie de l'addition devait être rapidement prouvée par la possibilité de conférer l'immunité par l'injection de produits solubles bactériens. C'est encore un Lyonnais, TOUSSAINT, qui tente le premier cette preuve. Il inocule à des moutons du sang charbonneux chauffé pour détruire les bacilles, obtient ainsi l'immunité et l'attribue à la partie liquide du sang et non aux microbes. Mais PASTEUR et ses élèves montrèrent que ce chauffage ne détruit pas toujours les microbes et c'est là le point critiquable des expériences de TOUSSAINT. Cependant bien qu'incomplètement prouvée l'idée était justifiée. De même FERRAN de Barcelone tenta de vacciner contre le choléra par l'inoculation de cultures du vibrion cholérique sous la peau « pour déterminer l'accoutumance de l'organisme à la substance active diffusible apportée par le microbe » qui ne se produirait pas dans le tissu cellulaire. M. CHAUVÉAU en 1885, soutint la possibilité de cette interprétation. Bientôt M. PASTEUR se rallia lui-même à la théorie de CHAUVÉAU. D'ailleurs WOLRIDGE avait immunisé contre le charbon avec des cultures modifiées et filtrées de ce bacille, SALMON et SMITH avaient préservé des pigeons du choléra hog avec des cultures de ce microbe chauffées à 56-60°. Enfin, en 1887, CHARRIN donna la démonstration définitive de l'immunité produite par les cultures du bacille pyocyanique filtrées ou stérilisées complètement à 115°. Puis ROUX et CHAMBERLAND vaccinèrent de même contre la septicémie gangréneuse par les produits solubles du vibrion septique. En 1888, M. ROUX vaccina encore de la même façon contre le charbon symptomatique, et enfin GAMALEIA prouva la justesse des anciennes idées de FERRAN, en immunisant le pigeon contre le choléra avec des cultures tuées par le chauffage.

Dès lors la théorie de l'addition était prouvée : l'immunité était bien due à la formation de substances spéciales sous l'influence non seulement des microbes, mais encore de leurs toxines.

M. BOUCHARD et son école démontrèrent le rôle des transformations intra-organiques dans la formation des substances immunisantes. Les produits solubles des microbes ne sont pas en effet en eux-mêmes et directement les causes de l'état d'immunité :

parmi les toxines, si les unes déterminent l'immunité d'autres au contraire sont favorisantes (J. COURMONT) ; de plus l'immunité persiste pendant des années, alors que les substances microbiennes immunisantes ont été éliminées depuis longtemps ; bien plus, l'immunisation paraît marcher en sens inverse de cette élimination. MM. CHARRIN et RÜFFER ont montré que quinze jours après l'inoculation des produits solubles du bacille pyocyanique, les urines du lapin ont éliminé et ne contiennent plus ces produits, que l'immunité augmente pendant cette élimination, et que ces deux courbes d'éliminations et d'immunisation sont inverses. C'est la cellule de l'organisme qui acquiert la propriété de former les véritables substances immunisantes sous l'action des microbes ou des toxines ; l'immunité est donc un phénomène cellulaire. On peut expliquer ainsi la persistance et la transmission héréditaire de l'immunité, alors que celles-ci se concevaient très difficilement en dehors de cette action cellulaire active.

Mais on tenta d'aller plus avant encore dans l'explication des faits avec les théories suivantes.

**2° Théorie humorale.** — Des découvertes retentissantes ont marqué les différentes étapes de la théorie humorale : découverte du pouvoir bactéricide (FODOR, NUTTAL), de la bactériolyse (PFEIFFER), du pouvoir antitoxique des humeurs et de la sérothérapie (BEHRING), de l'agglutination des microbes (GRUBER), etc., Elle a été, soutenue en France par BOUCHARD et son école, par CHARRIN, ROGER, l'école Lyonnaise, à l'étranger par BÜCHNER, PFEIFFER, EHRLICH, etc. Elle s'appuie sur des faits rigoureusement démontrés jusque dans leurs détails. Il faut distinguer l'action des humeurs sur les microbes et sur les toxines.

a. *Pouvoir bactéricide du sérum.* — Nous avons vu l'existence fréquente de ce pouvoir bactéricide dans le sérum des sujets ayant acquis l'immunité à la suite d'une infection. PFEIFFER a démontré avec éclat que ce pouvoir bactéricide, constaté seulement avant lui *in vitro*, s'exerce *in vivo* et en l'absence de tout élément cellulaire. Le mécanisme de cette action bactéricide ou bactériolytique est bien établie depuis les recherches

de NUTTAL et BORDET ; il est dû à l'action de deux substances, l'alexine et la sensibilisatrice. L'alexine de BUCHNER (cytase de METCHNIKOFF, complément d'EHRlich) existe dans tous les sérums et pour lui serait la même pour toutes les espèces animales, ce serait la substance réellement bactéricide et destructive ou atténuante suivant les cas des microbes ; elle est détruite à 55° et s'éloigne, par un grand nombre de propriétés, des anticorps en général et notamment de la sensibilisatrice ; mais elle ne peut agir que rarement seule sur les microbes et a besoin de l'action préalable de la sensibilisatrice. Cette seconde substance découverte par BORDET et appelée différemment suivant les auteurs (addiment, fixateur, desmon,...) se fixe sur les cellules étrangères (EHRlich), les sensibilise (BORDET), et rend possible l'action de la substance bactéricide.

Il faut rapprocher de l'action bactéricide en général l'action agglutinante qui a peut-être pour rôle, comme la sensibilisatrice, de préparer les microbes à des actions destructives. GRÜBER voulait même baser une théorie complète de l'immunité sur l'agglutination ; mais à la suite de WIDAL on a constaté que l'immunisation n'est pas parallèle au développement de la substance agglutinante, ce qui ne veut pas dire cependant que l'agglutination ne joue aucun rôle dans la défense de l'organisme et par conséquent dans l'immunisation.

b. *Pouvoir antitoxique.* — Bien établi depuis BEHRING et KITASATO le pouvoir antitoxique est tellement évident soit *in vitro*, soit *in vivo*, et a conduit à des applications tellement importantes, que l'on n'a jamais songé à contester non seulement les faits, mais leur extrême valeur dans l'immunité : EHRlich a étendu la notion des antitoxines aux toxines végétales et PHISALIX et BERTRAND, CALMETTE, au venin des serpents.

En résumé, pour les partisans de la théorie humorale, l'immunité est produite par l'ensemble des actions bactéricides et antitoxiques des humeurs de l'organisme. Il va sans dire que l'on n'a jamais contesté le rôle des cellules vivantes dans la production de ces substances humorales qui ne pouvaient être que des sécrétions cellulaires. Dès 1890, DENYS, BUCHNER, reconnaissaient aux leucocytes la propriété de sécréter les substances bactéricides.

3° *Théorie phagocytaire de Metchnikoff.* — La théorie de METCHNIKOFF a évolué en deux phases. Dans la première période, qui commence en 1883, l'auteur attribue tous les phénomènes de défense dans l'infection au seul leucocyte. Il nie l'importance du pouvoir bactéricide et le rôle de l'alexine : la phagocytose est tout, et rien ne se passe en dehors du leucocyte. La deuxième période commence à la découverte des antitoxines par BEHRING, et de la bactériolyse *in vivo* par PREIFFER : il est impossible dès lors de ne pas tenir compte de faits aussi indiscutables et, avec DENYS et BUCHNER, METCHNIKOFF explique les propriétés humorales par celles des leucocytes ; s'il y a des propriétés bactéricides et antitoxiques, c'est que le leucocyte les a produites, et même, ce dernier conserve dans son intérieur la substance bactéricide, destinée uniquement à un rôle intra-cellulaire dans la phagocytose ; le leucocyte est bien toujours le *primum movens* de la défense organique, mais c'est au moyen de substances que l'on ne peut constater dans les humeurs qu'après sa mort (leucolyse). A l'heure actuelle, la théorie de METCHNIKOFF peut se résumer de la façon suivante ; son grand intérêt réside dans sa portée philosophique au point de vue de la physiologie comparée et de l'assimilation des phénomènes de défense des animaux supérieurs aux phénomènes de digestion unicellulaire des êtres inférieurs. Nous distinguerons ici encore le pouvoir antimicrobien et antitoxique.

a. *Lutte antimicrobienne.* — Elle réside tout entière pour l'auteur dans la phagocytose, celle-ci consiste dans la digestion des microbes ou des cellules étrangères par les cellules mobiles de l'économie, par les leucocytes, phénomène absolument comparable à la digestion d'un corps étranger ou d'un microbe par une amibe. Chez les animaux inférieurs, unicellulaires, les phénomènes de digestion et de défense contre les corps étrangers se confondent ; l'amibe se nourrit par exemple de bacilles coli détruits à l'aide d'une amibodiastase à l'intérieur des vacuoles qui se creusent dans son protoplasma. Chez les animaux supérieurs, les phénomènes de digestion et de défense sont séparés comme siège et comme organe : la digestion est surtout extra-cellulaire et se passe dans le tube digestif par des ferments

qui agissent en dehors des cellules vivantes. Dans la digestion intestinale de l'homme, deux ferments agissent de concert : la trypsine qui dissout la fibrine, et l'entérokinase qui ne fait que préparer et renforcer l'action de la première diastase. Quant aux phénomènes de défense antimicrobienne, ils se passeraient dans tous les points de l'organisme à l'aide des leucocytes par une digestion comparable à la fois à celle de l'amibe (digestion intra-cellulaire) et à la digestion intestinale (action de deux ferments analogues à la trypsine et à l'entérokinase). L'alexine, appelée par METCHNIKOFF cytase, n'agit en effet dans le leucocyte que grâce à l'imprégnation préalable du microbe par la sensibilisatrice, et ce double phénomène se passerait à l'intérieur même du leucocyte. Pour METCHNIKOFF, il y aurait au moins deux sortes de cytases : la *macrocytase*, existant dans les leucocytes mononucléaires ou macrophages, et destinée à la destruction des corps étrangers volumineux ou résistants ; et la *microcytase*, existant dans les polynucléaires ou microphages qui sont chargés de la destruction des microbes. Les cytases et les sensibilisatrices seraient toutes deux d'origine leucocytaire et presque tout le monde admet ce point. Mais, pour l'auteur, *seule la sensibilisatrice pourrait diffuser dans l'organisme*, tandis que la cytase ne quitterait jamais le corps du leucocyte pendant sa vie. De telle sorte que *les phénomènes bactéricides ne pourraient jamais se passer in vivo en dehors des leucocytes, à moins qu'il n'y ait eu destruction de ceux-ci (phagolyse)*. Ainsi, le pouvoir bactéricide ne serait dans le sérum que le résultat d'un phénomène cadavérique de la mort du sang, comme dans la coagulation. GENGOU a observé l'absence du pouvoir bactéricide et de la cytase dans du plasma sanguin, en recueillant le sang dans des tubes paraffinés de façon à empêcher la phagolyse. Pour expliquer la destruction *in vivo* des bacilles, dans le phénomène de PFEIFFER, METCHNIKOFF invoque encore les leucocytes, car cette réaction ne se produirait pas dans l'humeur aqueuse dépourvue presque complètement de leucocytes, ou bien dans le tissu cellulaire sous-cutané où il y en a très peu ; enfin on ne l'aurait jamais constatée dans le sang circulant, et, le phénomène de PFEIFFER ne se produit pas dans le péritoine du cobaye traité par des injections préalables de

bouillon, qui renforcent la résistance des leucocytes, et les empêchent d'être phagolysés. En tous cas, l'explication ne détruit pas les faits qu'elle explique, c'est-à-dire l'existence indiscutable de la destruction des bacilles par les humeurs *in vivo*. Au fond, il importe peu que la phagolyse soit nécessaire ou non pour la bactériolyse par les humeurs ; cependant cette notion pourrait être appliquée, si elle est exacte, à la leucothérapie en conduisant à provoquer la phagolyse dans un but thérapeutique.

b. *Lutte antitoxique*. — METCHNIKOFF a reconnu et admis l'existence et le rôle des antitoxines ; mais pour lui elles proviennent des sécrétions leucocytaires (et non des autres cellules comme pour EHRLICH) sans que, dit-il, il soit possible « d'appuyer cette supposition sur des faits rigoureux et faciles à interpréter, comme ceux que la science possède en faveur de l'origine phagocytaire des fixateurs ». De plus, les antitoxines n'agiraient, pour EHRLICH, que dissoutes dans les humeurs, tandis que, pour METCHNIKOFF, elles peuvent agir à l'intérieur des cellules.

Les cellules elle-mêmes pourraient acquérir l'immunité contre les toxines. Par exemple les globules rouges des mammifères peuvent être vaccinés contre le sérum hémolytique d'anguille ; lorsqu'on vaccine un lapin contre ce sérum d'anguille les globules rouges, même débarrassés de leur sérum, résistent à l'hémolyse.

4° *Théories d'Ehrlich*. — Fort ingénieuses et fertiles en déductions, les hypothèses du savant allemand viennent toutes à l'appui de la théorie humorale, et sont, sur bien des points, opposées aux doctrines de METCHNIKOFF.

A. IMMUNITÉ ANTITOXIQUE. — La doctrine d'EHRLICH peut se résumer en quelques propositions.

a. *Constitution des cellules et des toxines*. — Pour EHRLICH la *molécule toxine* est constituée par deux parties distinctes, le *groupement toxophore* auquel elle doit ses propriétés toxiques pour les cellules, et le *groupement haptophore* ; c'est par ce dernier que la molécule toxine peut se fixer sur les cellules, et que le groupement toxophore peut agir sur elles. D'autre part, les cellules vivantes des tissus, ou mieux, les molécules

protoplasmiques des cellules seraient formées aussi de deux sortes de groupements, comme certains corps chimiques de la série aromatique : le *groupement central* (C), partie essentielle,

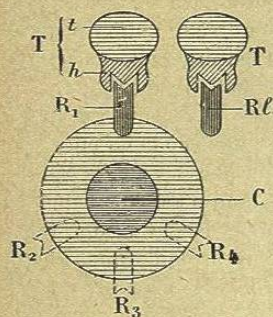


Fig. 106.

Schéma de l'action de la toxine sur la cellule, et de la production de l'antitoxine (mise en liberté des récepteurs ou chaînes latérales), d'après la théorie d'EHRLICH.

C, cellule. — R, récepteurs ou chaînes latérales. — T, toxine avec ses groupes toxophore (t) et haptophore (h). — R<sub>l</sub>, récepteur libre ou antitoxine neutralisant une molécule de toxine.

spécifique de telle toxine pour tel tissu et non pour d'autres.

b. *Combinaison et régénération des chaînes latérales.* — C'est donc par les chaînes latérales que les cellules fixent les molécules alimentaires (nutrition normale) ou toxiques (intoxications). Essentielles au fonctionnement des cellules, ces chaînes latérales doivent se multiplier en cas de besoin. Or voici ce qui se passe en cas d'intoxication microbienne. Si la toxine est inoculée à forte dose, elle se fixe en masse sur les cellules à récepteurs appropriés et, par son groupement toxophore,

de fixer, les substances nutritives ou toxiques. C'est par l'intermédiaire de ces récepteurs, se combinant aux groupements haptophores des toxines, que celles-ci se fixent sur les cellules, et peuvent dès lors agir sur elles par leur groupe toxophore. Cette fixation des haptophores sur les récepteurs ne se fait que lorsqu'il y a affinité entre eux; d'où l'action spécifique de telle toxine pour tel tissu, telle cellule. Si bien que l'absence de récepteurs appropriés rend une cellule incapable de subir l'action de telle ou telle toxine; il faut que le groupe haptophore de la toxine s'adapte exactement au récepteur de la cellule comme une clef à sa serrure, sans quoi toxine et cellule restent sans action l'une sur l'autre; d'où l'action

détermine leur mort; c'est l'intoxication. Mais si la dose de toxine est très faible (comme dans les expériences d'immunisation), elle ne peut détruire les cellules, et le seul résultat est la combinaison d'un certain nombre de récepteurs et d'haptophores; la cellule perd donc une certaine quantité de récepteurs, mais d'après la loi de régénération et de surproduction des organes nécessaires (WEIGERT), ces récepteurs se multiplient, et cela d'autant plus que de nouvelles doses de toxines seront inoculées. Cette surproduction aboutit à la chute et à la présence dans le sang de récepteurs libres, lesquels constituent précisément les antitoxines, qui, pouvant dès lors fixer les haptophores des toxines avant qu'ils n'arrivent aux cellules, les immobilisent ainsi que les groupes toxophores qui leur sont liés, et empêchent l'action de ces derniers sur les cellules. C'est donc la cellule qui produit elle-même et libère, sous l'influence d'une première atteinte, les chaînes latérales ou récepteurs qui, une fois libres, pourront la protéger.

En un mot, les antitoxines, et les anticorps en général ne seraient autres que les chaînes latérales ou récepteurs libérés et circulant dans le sang.

c. *Rôle du seul groupe haptophore dans l'immunité.* — On voit que le groupe haptophore doit suffire à lui seul, en se combinant aux récepteurs, à en priver la cellule, et à l'inciter à cette surproduction salutaire; le groupe toxophore est inutile pour cela et n'a d'autre action que de léser ensuite la cellule. Le groupe haptophore est donc seul utile pour créer l'immunité. Si l'on imagine une toxine modifiée de telle sorte que son groupe toxophore soit seul détruit ou atténué, le groupe haptophore n'aura plus l'effet nuisible de fixer le toxophore (absent ou inoffensif) sur la cellule, mais seulement l'effet utile de détacher des récepteurs, d'amener leur surproduction et par là l'immunité antitoxique.

Il ne serait donc pas nécessaire qu'un corps soit toxique pour amener la production d'antitoxine; cette conclusion paradoxale qui découle directement de la théorie d'Ehrlich est précisément appuyée par les faits. BEHRING, BRIEGER et FRANKEL, BOUCHARD et CHARRIN, ROUX... avaient vu précisément que les toxines

atténuées par la chaleur ou les agents chimiques ne sont presque plus toxiques, et sont cependant spécialement favorables à la production d'antitoxine. EHRLICH a observé que la toxine tétanique traitée par CS<sup>2</sup>, perd presque totalement son pouvoir tétanigène, tout en gardant son pouvoir immunogène : toxicité et pouvoir immunisant sont donc deux propriétés différentes, liées l'une à l'autre, mais pouvant être dissociées (groupe toxophore et groupe haptophore). Ce qui semble encore le prouver, c'est la découverte par EHRLICH dans les bouillons de culture du bacille de la diphtérie, à côté des toxines proprement dites, des *toxoides* qui en dérivent, corps à peu près dépourvus de toxicité mais neutralisant les antitoxines, capables de créer l'immunité et constitués en quelque sorte uniquement par des groupes haptophores.

Réciproquement, des corps toxiques non pourvus d'haptophores ne doivent pas pouvoir produire d'antitoxines : c'est, pour EHRLICH, la raison pour laquelle les poisons ordinaires et les alcaloïdes ne déterminent pas d'immunité par production d'antitoxine.

d. *Combinaison chimique des toxines et antitoxines.* — Pour EHRLICH la neutralisation des toxines par les antitoxines se fait, non par destruction de ces premières, mais par combinaison chimique des deux corps en proportions définies. Ce qui dominerait les rapports des toxines et antitoxines, ce ne serait pas les activités cellulaires, mais bien les affinités chimiques, aussi bien dans l'organisme que dans un tube à essai.

e. *Origine cellulaire des antitoxines.* — BUCHNER soutenait que les antitoxines étaient des produits de transformation des toxines. BOUGHARD et CHARRIN, puis EHRLICH, ont montré que la persistance de l'immunité active pendant des années est incompatible avec la vitesse d'élimination des toxines et des anticorps ; il faut que l'organisme lui-même intervienne comme source active, intarissable d'antitoxines. ROUX et VAILLARD ont vu, en saignant à plusieurs reprises des chevaux immunisés jusqu'à ce que tout leur sang ait été enlevé et régénéré par un sang de nouvelle formation, que de fortes quantités d'antitoxines se reproduisent, sans proportion avec la quantité de toxine une fois injectée.

Donc les *anticorps* sont des produits directs de sécrétion cellulaire, préformés dans l'organisme, augmentant et se libérant dans l'immunisation, et ne sont pas des produits de transformation des toxines.

f. *Cellules produisant les antitoxines.* — POUR METCHNIKOFF ce sont les globules blancs ; pour EHRLICH les *différentes cellules de l'organisme sécrètent chacune l'antitoxine appropriée à la toxine à laquelle elle est sensible*. Ceci découle nécessairement des prémisses de la théorie d'EHRLICH. La surproduction des récepteurs d'un ordre de cellules ne surviendra que sous l'influence des groupes haptophores qui précisément s'adaptent à ces récepteurs. Les faits semblent appuyer cette déduction et par conséquent toute la théorie. La toxine tétanique, par exemple, étant toxique pour le cerveau du cobaye, c'est cet organe qui devrait produire les antitoxines ou récepteurs spécifiques. Dans une expérience célèbre, WASSERMANN et TAKAKI neutralisent précisément la toxine tétanique *in vitro* en la mélangeant à du cerveau de cobaye ; le mélange avec d'autres organes n'a pas les mêmes effets. Le cerveau d'un animal sensible au tétanos est donc précisément antitoxique vis-à-vis de la toxine tétanique.

Les expériences suivantes, qu'on a objectées aux conclusions précédentes, les renforcent au contraire. ROUX et BORREL ont montré qu'on peut tétaniser le lapin en lui injectant de la toxine dans le cerveau, ce qui semble contraire à l'action antitoxique de ce dernier. Mais, c'est précisément parce que les récepteurs des cellules nerveuses fixent la toxine tétanique, qu'ils la neutralisent *in vitro* (expérience de WASSERMANN), tandis que dans le cerveau vivant ils la retiennent sur les cellules nerveuses, et entraînent le tétanos ; ils agissent comme un paratonnerre qui détourne dans le premier cas la foudre, et au contraire l'attire dans le second cas. La cellule nerveuse est précisément *philotoxique* pour la toxine tétanique, et par conséquent *antitoxique* si on la mélange à la toxine avant l'inoculation. De même, METCHNIKOFF et MARIE ont montré que la tortue et la poule, peu sensibles au tétanos, ont un système nerveux peu neutralisant pour ce poison ; c'est précisément parce que ces cellules

nerveuses ayant des récepteurs peu appropriés aux haptophores de la toxine, n'attirent ni ne neutralisent cette toxine.

Chaque ordre de cellules serait donc chargé de sa propre défense contre la toxine à laquelle il est exposé.

**B. IMMUNITÉ ANTIMICROBIENNE.** — Celle-ci s'exerce au moyen

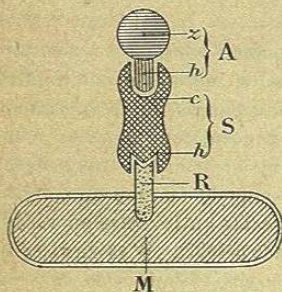


Fig. 107.

Schéma de l'action sur un microbe d'un sérum bactéricide (alexine et sensibilisatrice), d'après la théorie d'EHRlich.

M, microbe. — R, récepteur de celui-ci. — A, alexine, avec son groupe zymotoxique (z) et haptophore (h). — S, sensibilisatrice avec son groupe complémentophile (c) et son groupe haptophore (h).

trophile c), et l'autre au récepteur du microbe (groupe cytophile haptophore h). Pour ces raisons EHRlich a appelé la sensibilisatrice : ambocepteur (qui capte par les deux) ou *zwischenkörper* (corps intermédiaire) (fig. 107).

Nous avons vu les expériences de BORDET, EHRlich et MORGENTHAU qui établissent l'action de cette sensibilisatrice vis-à-vis non seulement des microbes, mais des cellules, et ses propriétés spéciales ; EHRlich ne fait que représenter ces faits en conformité avec ses hypothèses. De plus, il soutient que la com-

binaison de la sensibilisatrice avec le corps microbien est d'une nature spéciale ; BORDET soutient au contraire qu'il ne s'agit que d'un phénomène physique, qui a pour résultat de sensibiliser le corps cellulaire ou microbien (sensibilisatrice), par un mécanisme analogue au mordantage des étoffes permettant la teinture.

Le mécanisme de la bactériolyse est le suivant pour EHRlich : L'alexine et la sensibilisatrice, libres dans les humeurs, s'unissent pour agir sur les microbes et les détruire. L'alexine (A) (complément ou addiment d'Ehrlich) posséderait un groupe zymotoxique (z) et un groupe haptophore (h) ; le microbe comme toute cellule vivante aurait des chaînes latérales ou récepteurs (R) ; mais le récepteur microbien et le groupe haptophore ne pourraient agir l'un sur l'autre que par un corps intermédiaire, la sensibilisatrice S, pourvu de deux haptophores, l'un s'adaptant à l'alexine ou complément (groupe complémentophile c), et l'autre au récepteur du microbe (groupe cytophile haptophore h). Pour ces raisons EHRlich a appelé la sensibilisatrice : ambocepteur (qui capte par les deux) ou *zwischenkörper* (corps intermédiaire) (fig. 107).

Nous avons vu les expériences de BORDET, EHRlich et MORGENTHAU qui établissent l'action de cette sensibilisatrice vis-à-vis non seulement des microbes, mais des cellules, et ses propriétés spéciales ; EHRlich ne fait que représenter ces faits en conformité avec ses hypothèses. De plus, il soutient que la com-

binaison de la sensibilisatrice avec le corps microbien est d'une nature spéciale ; BORDET soutient au contraire qu'il ne s'agit que d'un phénomène physique, qui a pour résultat de sensibiliser le corps cellulaire ou microbien (sensibilisatrice), par un mécanisme analogue au mordantage des étoffes permettant la teinture.

Le grand mérite des théories d'EHRlich est d'avoir tenté de rapprocher les réactions de l'immunité de celles plus faciles à bien déterminer de certains corps chimiques définis. Comme toutes les hypothèses, celles d'EHRlich sont passibles d'objections, mais elles sont fort ingénieuses, permettent de grouper ces faits et surtout répondent à la plupart des expériences et des faits acquis.

**5° État actuel de la question de l'immunité active.** — A l'heure actuelle, suivant l'éclectisme de BOUGHARD et son école, de CHARRIN, d'ARLOING, etc..., on peut faire la part de vérité de chaque théorie et distinguer ce qui est admis à peu près pour tous, de ce qui est encore très controversé.

**A. FAITS ACQUIS.** — La théorie de l'addition est incontestée ; l'immunité acquise est due à des substances nouvelles développées dans l'organisme (CHAUVEAU) ; les propriétés humorales en sont la preuve absolue ; METCHNIKOFF les rattache seulement au leucocyte et insiste sur l'éducation phagocytaire.

Les principaux faits établis par les partisans de la théorie humorale sont solidement établis : pouvoir bactéricide, rôle de l'alexine et des sensibilisatrices, pouvoir antitoxique, notion générale de la formation des anticorps.

Les résultats de la sérothérapie préventive et curative, basés sur les statistiques hospitalières, et sur des expériences de laboratoire d'une merveilleuse précision, ont montré les applications fécondes de la théorie.

Le rôle des leucocytes n'est pas contestable, ou du moins on ne peut nier les faits tendant à faire admettre ce rôle : diapédèse, phagocytose, leucocytose, production de ferments d'origine leucocytaire analogues à ceux de la coagulation.



Le rôle défensif de certains organes est également, appuyé sur un certain nombre de faits précis.

B. DISCUSSION. — Ce qui est encore discuté, c'est l'importance réciproque des différents éléments de la défense organique.

a. *Quelle importance faut-il accorder à la phagocytose et aux propriétés humorales ?* — Pour METCHNIKOFF, la phagocytose explique toute l'immunité ; pour certains (R. TRIPIER) elle n'est qu'un phénomène leucocytaire passif, n'a aucune importance, et ne joue aucun rôle ; pour d'autres l'englobement des détritiques et corps microbiens n'a qu'un rôle de balayage, la phagocytose n'est qu'un phénomène ultime et secondaire (BUCHNER). La vérité paraît être entre ces extrêmes : les microbes et cellules étrangères doivent subir d'abord l'action destructive (bactériolyse) ou du moins atténuante (action bactéricide partielle, agglutination...) des anticorps ; la phagocytose agit ensuite plus facilement sur des cellules pour ainsi dire préparées ; dans certains cas l'action humorale peut suffire, dans d'autres la phagocytose peut agir seule ; le plus souvent ces deux processus doivent agir de concert, avec des variations suivant les organes, les sujets, les microbes, etc...

b. *Origine des cytases et anticorps.* — Deux théories s'opposent sur ce point. Pour METCHNIKOFF tout vient du leucocyte : alexine (ou cytase) et anticorps (sensibilisatrices, antitoxines...)

Pour EHRLICH, toutes les cellules de l'organisme concourent à la production des cytases et des anticorps. Chaque organe sécrète en quelque sorte les substances défensives nécessaires. Ce point de vue est certainement plus scientifique et plus en accord avec les faits, bien qu'un rôle capital demeure aux leucocytes dans la production des ferments défensifs.

c. *Mise en liberté des alexines et anticorps.* — Pour METCHNIKOFF ces substances demeurent dans le leucocyte (sauf cependant la sensibilisatrice), n'agissent normalement qu'à son intérieur et n'en sortent qu'après sa mort. Pour BOUCHARD, BUCHNER, EHRLICH les propriétés humorales sont dues à la mise en liberté constante de l'alexine et des anticorps par une sorte de sécrétion normale des leucocytes et des autres cellules.

6° **Théorie éclectique de l'immunité.** — En somme il faut être éclectique, ne nier aucun fait, accorder à chacun son importance, à chaque organe, chaque cellule, chaque substance, le rôle que des faits précis démontrent.

L'immunité n'est pas un processus mystérieux et univoque, c'est une *résultante complexe* de toutes les propriétés défensives internes dues aux *réactions organiques normales*, et seulement exagérées ou diversement dirigées à l'occasion des infections. Les facteurs organiques, cellulaires, et humoraux qui en dépendent, agissent dans un harmonieux accord.

### § 3. — HÉRÉDITÉ DE L'IMMUNITÉ

Lorsqu'un nouveau-né présente de l'immunité contre une maladie de ses parents il faut envisager deux cas : ou bien les parents sont encore en état de maladie au moment de la conception, ou de la gestation pour la mère, ou bien ils sont guéris depuis longtemps et ne présentent que l'état d'immunité.

1° **Maladies des parents.** — Si la mère est malade pendant la gestation, l'immunité du fœtus peut tenir aux mêmes causes que chez celle-ci.

On sait que les microbes peuvent passer à travers le filtre placentaire et que la loi contraire de Brauell-Davaine a été infirmée par les expériences de STRAUSS, CHAMBERLAND, etc. MM. ARLOING, CORNEVIN et THOMAS ont vu des lésions de charbon symptomatique chez des agneaux dont les mères étaient infectées. L'observation de syphilis congénitale d'origine maternelle est courante. De même on peut voir des nouveau-nés présenter des lésions de variole, fièvre typhoïde, d'origine maternelle.

D'autres fois, les microbes ne passent pas, mais ce sont des produits solubles, microbiens qui infectent en même temps le fœtus et la mère, et l'immunité se développe chez les deux par le même mécanisme.

Quant à l'action des maladies du père la question est contestée (Voir dans la première partie la question de l'hérédité des maladies infectieuses, pages 50 et 63).