

CHAPITRE XVI

APERÇU HISTORIQUE DES CONNAISSANCES SUR L'IMMUNITÉ

Procédés des peuples sauvages pour les vaccinations contre le venin des serpents et contre la péripneumonie des bovidés. — Variolisation et vaccination contre la variole. — Découverte de l'atténuation des virus et des vaccinations avec des microbes atténués. — Théorie de l'épuisement du milieu comme cause de l'immunité acquise. — Théorie des substances qui empêchent la pullulation des microbes dans l'organisme réfractaire. — Théorie localiste de l'immunité. — Théorie de l'adaptation des cellules de l'organisme immunisé.

Observations sur la présence des microbes dans les globules blancs. — Histoire de la phagocytose et de la théorie des phagocytes. — Nombreuses attaques contre cette théorie. — Théorie de la propriété bactéricide des humeurs. — Théorie du pouvoir antitoxique des humeurs. — Destruction extracellulaire des microbes. — Analogie entre la bactériolyse et l'hémolyse. — Théorie des chaînes latérales.

Progrès de la théorie des phagocytes. — Essais pour la concilier avec la théorie humorale. — Phase actuelle de la question de l'immunité.

Comme la préservation contre les maladies est une question des plus importantes parmi celles qui préoccupent l'humanité, il est tout naturel qu'on lui ait consacré la plus grande attention dès les temps les plus reculés. Nous voyons donc des peuples primitifs, des gens du commun, des médecins, des législateurs et jusqu'aux savants des plus raffinés contribuer à la solution du problème de l'immunité contre les empoisonnements et les infections.

La science historique ne révélera jamais les premières sources de nos connaissances sur cette question, tellement elles sont reculées. La grande extension de plusieurs procédés pour préserver l'homme et le bétail de quelques maladies prouve bien que l'origine de cette pratique date de bien longtemps.

La fréquence des serpents venimeux dans beaucoup de pays a inspiré la peur de ces animaux et celle-ci a dû amener à rechercher quelque méthode pour lutter contre l'empoisonnement après la morsure. Aussi constate-t-on que beaucoup de peuples primitifs se servent de différents procédés pour immuniser l'organisme contre l'action du

venin. Le colonel portugais M. de Serpa-Pinto (1) raconte, dans une lettre adressée à d'Abbadie, la méthode par laquelle il a été vacciné par les Vatuas, indigènes de la côte orientale d'Afrique. Ces sauvages extraient le poison des serpents et en préparent, au moyen de substances végétales, une pâte gluante très brune qu'ils introduisent dans des incisions faites à la peau. Cette opération est très douloureuse et est suivie d'un gonflement qui dure toute une semaine. Les Vatuas affirment que ce procédé confère une immunité certaine contre le venin. M. de Serpa-Pinto n'a jamais été mordu par un serpent, mais, peu de temps après avoir été vacciné, il a été piqué aux îles Seychelles par un scorpion sans éprouver aucun mal. Ce résultat confirme l'assertion des Vatuas, car il est établi que le vaccin contre le venin des serpents est aussi efficace contre la morsure des scorpions. Le fait qu'après avoir été piqué par un autre scorpion dix ans plus tard, M. de Serpa-Pinto a été si malade que, pendant huit jours, il a cru qu'il allait mourir ou au moins perdre un bras, démontre qu'il ne jouissait pas d'immunité naturelle. L'innocuité de la première piqûre doit donc être attribuée à la vaccination dont l'effet avait complètement disparu au bout de dix ans.

Une autre pratique vaccinale des peuples primitifs se rapporte à la péripneumonie des bovidés. M. de Rochebrune (2) signale parmi les Maures et les Pouls de la Sénégambie « une habitude, dont l'origine se perd dans la nuit des temps » et qui consiste à inoculer à leurs troupeaux de bœufs le virus de la péripneumonie épizootique. « La pointe d'un couteau de forme primitive ou celle d'un poignard est plongée dans le poumon d'un bœuf mort de l'affection, et une incision permettant de faire pénétrer le virus sous la peau des animaux bien portants est pratiquée dans la région sus-nasale. L'expérience a démontré tout l'avantage de cette opération préventive. »

En Europe, les vaccinations des bœufs avec le virus de la péripneumonie sont certainement connues depuis plus d'un siècle, car, dans une brochure publiée à Berne en 1773 (3), il est question de l'« inoculation » des bovidés comme moyen d'empêcher la maladie en Angleterre et en Hollande, maladie contre laquelle on a reconnu l'impuissance des remèdes.

(1) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1896. T. CXXII, p. 441.

(2) *Ibid.*, 1885. T. C, p. 659.

(3) Cette brochure a été reproduite dans le *Recueil de médecine vétérinaire*, 1886, p. 624.

L'inoculation du virus variolique à des hommes sains qui rentre dans la même catégorie que l'inoculation du virus péripneumonique à des bovidés bien portants, est aussi une pratique très répandue et très ancienne. Les Chinois (1) affirment qu'ils connaissent depuis le commencement du onzième siècle le procédé d'immuniser contre la variole. Chez eux, comme chez les Siamois, on introduit la matière des croûtes varioliques dans les narines. En Perse, la variolisation est pratiquée par les chirurgiens et les employés des établissements de bains qui introduisent, par les éraffures de la peau, les croûtes pulvérisées. Les Achantis inoculent le virus variolique en sept endroits, aux bras et aux jambes. D'après le récit de Timoni, médecin grec exerçant à Constantinople dans la première moitié du dix-huitième siècle, les Circassiens et les Géorgiens, préoccupés de conserver la beauté de leurs filles, les piquaient, à différents endroits de la peau, avec des aiguilles chargées de virus variolique. Il est connu de tout le monde que c'est de Constantinople que Lady Montague importa en Europe, à la même époque (1721), « la méthode grecque » qui consistait dans l'inoculation du contenu de pustules varioliques, dans le but de produire une variole bénigne et de préserver les personnes vaccinées de la variole grave et dangereuse. Cette pratique s'est beaucoup répandue en Europe pendant la seconde moitié du dix-huitième siècle ; mais comme elle n'était pas sans présenter de sérieux inconvénients, on essaya de les éviter par l'emploi de toutes sortes de médicaments. Mais comme ceux-ci se montraient entièrement inefficaces, le besoin s'est fait sentir de remplacer la variolisation par une autre méthode plus bénigne.

On affirme (2) qu'au Beloutchistan, était répandu depuis des temps immémoriaux l'usage de faire traire des vaches atteintes de cowpox par des enfants porteurs de quelques blessures aux mains. Cette pratique leur conférait l'immunité contre la variole. Il est incontestable que la notion du pouvoir vaccinant du cowpox était répandue parmi les éleveurs et les laitiers de plusieurs localités en Europe, notamment en Angleterre, en France et en Allemagne. On affirme que dans son pays natal, à Gloucestershire, Edwar Jenner a appris des paysans que le contact avec le cowpox préservait contre la variole. Très intelligent et très instruit, il s'est mis à vérifier cette opinion par la méthode

(1) Barthels, *Die Medicin der Naturvölker*. Leipzig, 1893, p. 428 ; Pagel, *Einführung in die Geschichte der Medicin*. Berlin, 1898, p. 313.
 (2) Haeser, *Geschichte der Medicin*. 3^e édition, 1881. T. II, p. 4075.

expérimentale. Après avoir démontré par un grand nombre d'expériences que l'inoculation du virus variolique à des personnes vaccinées par le cowpox restait sans résultat, il est devenu le grand propagateur de la nouvelle méthode. Il a travaillé ce sujet pendant vingt ans et ne s'est décidé à faire une publication (en 1798) qu'après avoir acquis la complète certitude de la grande utilité de la vaccination par le virus du cowpox. La découverte de Jenner souleva d'abord de grandes objections, mais bientôt sa méthode fut vérifiée en France et dans plusieurs autres pays et ne tarda pas à se répandre d'une façon tout à fait générale.

Lorsque Pasteur se mit à étudier les maladies infectieuses dans leurs rapports avec les microbes, il lui vint aussitôt l'idée de profiter de la découverte de ces êtres pathogènes pour en tirer une arme contre les infections. Il étudia l'œuvre de Jenner pour en tirer quelques indications capables de l'amener sur la bonne voie. Il fit exécuter à ses collaborateurs plusieurs séries d'expériences dans l'intention d'immuniser l'organisme contre les microbes infectieux. Et pendant ce travail laborieux et original, le hasard (1) facilita l'accomplissement de la tâche. Lorsque rentrés des vacances, en automne 1879, Pasteur et ses collaborateurs MM. Chamberland et Roux, voulurent reprendre leurs expériences sur le choléra des poules, ils constatèrent à leur grande surprise que le microbe de cette maladie, d'habitude si meurtrier, était devenu inoffensif. Les poules, ayant reçu des doses de cultures beaucoup plus que suffisantes pour amener la mort, n'en éprouvaient aucun effet. Préparé par ses connaissances antérieures et ses réflexions continuelles sur la prévention des maladies contagieuses, Pasteur devina de suite la grande portée de l'échec des inoculations avec de vieilles cultures et installa aussitôt des expériences précises sur le rôle vaccinant de ces microbes devenus inoffensifs. Ces recherches l'ont conduit à la découverte de deux grands principes : celui de l'atténuation des virus et cet autre de la propriété vaccinnante des microbes atténués. Plusieurs mémoires de Pasteur (2) établissent ces lois d'une façon très précise, donnant tous les renseignements nécessaires pour contrôler et vérifier les principaux résultats. En France, cette grande découverte a été de suite admise par plusieurs savants, tandis que d'autres trouvèrent moyen de manifester leur

(1) V. Valléry-Radot, *La vie de Pasteur*. Paris, 1900, p. 427.

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1880. T. XC, pp. 939, 952, 1030 ; T. XCI, pp. 571, 673.

scepticisme. Mais à l'étranger, il s'est produit une opposition très vive et émanant des sources les plus autorisées. On ne voulait reconnaître ni la possibilité d'atténuer les virus, ni celle de conférer l'immunité à des animaux. La bactériodie charbonneuse, disait-on, pouvait être cultivée pendant très longtemps sur des milieux de culture, par exemple la pomme de terre, sans perdre quoi que ce soit de son pouvoir pathogène. Donc, l'atténuation des virus n'existe pas en réalité. Des rats blancs ayant résisté à une ou à plusieurs inoculations du bacille charbonneux peuvent mourir à une inoculation ultérieure par le même microbe. Donc, il n'y a pas d'immunité acquise, etc. Les lois découvertes par Pasteur présentent une si grande importance sous tous les rapports que des travaux très nombreux ont été exécutés pour vérifier leur exactitude et la lutte n'a pas été bien longue. Au bout de peu d'années, il a été reconnu universellement que l'atténuation des virus, aussi bien que la vaccination par les microbes atténués, sont des réalités qui désormais ne peuvent être niées d'aucune façon et qui doivent passer dans le domaine des vérités définitivement acquises.

On s'est donc mis à étendre les nouvelles conquêtes aux autres maladies infectieuses. Pasteur, MM. Chamberland et Roux se sont appliqués à élaborer une méthode pour vacciner des animaux contre le charbon et contre le virus rabique ; Pasteur et Thuillier ont étendu les recherches dans cette voie au rouget des pores. De plusieurs autres côtés, on s'est mis aussi à chercher des vaccins. Toussaint a fait des tentatives, parfois couronnées de succès, pour immuniser des animaux contre le charbon à l'aide de sang charbonneux chauffé. MM. Arloing, Cornevin et Thomas sont arrivés à vacciner les bovidés contre le charbon symptomatique. M. Loeffler a, le premier en Allemagne, démontré que les lapins guéris de la maladie provoquée par le bacille de la septicémie des souris, acquièrent une immunité contre ce microbe. Nous n'avons pas besoin de citer d'autres exemples, tellement ils sont devenus nombreux et unanimement confirmatifs.

Après les premiers pas dans cette nouvelle voie, Pasteur et ses collaborateurs se sont mis à appliquer les connaissances acquises à la préparation de vaccins capables de donner des résultats pratiques. Les deux vaccins anticharbonneux et les deux vaccins contre le rouget des pores ont été le fruit de ces tentatives. Ici encore des objections nombreuses ont été soulevées contre ces découvertes. Les moutons, auxquels on donne des quantités énormes de bactériodies, peuvent

mourir du charbon malgré les deux vaccins pastoriens. De là, on a voulu conclure que ces vaccins ne doivent pas être employés dans la pratique pour préserver les moutons contre la fièvre charbonneuse. Les résultats des expériences faites en grand sur plusieurs points du globe ont démontré l'inexactitude de ces objections et cette question aussi est considérée comme définitivement résolue.

Une telle quantité de travaux répondant à des besoins des plus urgents, n'était pas favorable pour les recherches sur le mécanisme de cette immunité qui s'était dévoilée d'une façon si merveilleuse. Malgré cela, Pasteur s'est appliqué à résoudre ce problème autant qu'il lui a été possible dans les conditions où il exécutait ses investigations. Il a supposé que l'immunité acquise est le résultat de l'impossibilité pour un microbe pathogène de végéter dans un milieu où il se développait auparavant. Lorsque le microbe du choléra des poules provoque chez quelques individus une maladie non mortelle, quoique grave, ou bien lorsque le microbe atténué produit un simple malaise passager, dans les deux cas, il vit dans les humeurs et les tissus de l'animal. Cette vie est possible à la suite de l'absorption de certaines substances nutritives. Une fois consommées, ces substances ne se renouvellent pas de sitôt et l'organisme vacciné devient par conséquent incapable de nourrir le microbe une seconde ou une troisième fois. Pour appuyer cette vue de l'esprit par des faits précis, Pasteur a fait des expériences sur les conditions du développement du microbe du choléra des poules *in vitro*. Il a filtré le bouillon de culture de ce microbe après un développement abondant pendant plusieurs jours et aensemencé dans le liquide, devenu clair et transparent, une nouvelle semence du même microbe. Celui-ci ne poussait plus et le liquide restait toujours aussi limpide qu'auparavant. Cette absence de développement pouvait être expliquée ou par l'existence dans le liquide de quelque substance excrémentitielle, abandonnée pendant la première culture, ou bien par le manque de quelque substance indispensable pour la nutrition du microbe. Pasteur écarte la première hypothèse par l'expérience qui démontre qu'il suffit d'ajouter au liquide filtré un peu de nouvelles substances nutritives, pour que le microbe se développe de nouveau abondamment. C'est donc à l'absence de quelque élément essentiel pour la vie de celui-ci qu'il faut attribuer l'immunité des animaux vaccinés ou guéris spontanément. Voici comment s'exprime Pasteur (1) à ce sujet : « Le muscle

(1) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1880. T. XC, p. 247.

qui a été très malade est devenu, même après guérison et réparation, en quelque sorte impuissant à cultiver le microbe, comme si ce dernier, par une culture antérieure, avait supprimé dans le muscle quelque principe que la vie n'y ramène pas et dont l'absence empêche le développement du petit organisme. Nul doute que cette explication, à laquelle les faits les plus palpables nous conduisent en ce moment, ne devienne générale, applicable à toutes les maladies virulentes.»

Cette explication a paru très probable à plusieurs savants, parmi lesquels je puis citer M. Chauveau (1) qui s'est distingué par des travaux importants sur les virus. « Selon toute vraisemblance cette séduisante théorie — dit M. Chauveau — basée sur une des plus intéressantes séries de ces expériences nettes et décisives dont M. Pasteur est coutumier, s'applique à la plupart des cas d'immunité acquise par inoculation préventive. » Seulement M. Chauveau pense qu'elle ne peut expliquer l'immunité naturelle, surtout celle des moutons algériens vis-à-vis du charbon, exemple qu'il avait étudié à plusieurs reprises. Lorsqu'il inoculait à ces animaux de fortes quantités de bactériidies, sans dépasser certaines limites, les moutons résistaient très bien; mais les injections de doses énormes étaient presque toujours capables de vaincre l'immunité naturelle des moutons algériens et de leur donner le charbon mortel. M. Chauveau suppose que ce fait s'explique le mieux par la présence d'une substance empêchante dans le liquide sanguin, dont l'action s'épuise lorsqu'elle doit se répartir sur un très grand nombre de bactériidies. Cette opinion n'est cependant pas partagée par Pasteur (2) qui lui objecte que l'immunité naturelle doit bien se passer de cette substance empêchante, car les poules qui manifestent une résistance si grande contre le charbon prennent bien la maladie, lorsqu'on abaisse la température de leur corps. Dans ces conditions, il est inadmissible de supposer la disparition d'une substance empêchante sous l'influence du froid.

Cette polémique, dès la naissance des théories sur l'immunité, nous montre déjà que, dès le début, le problème s'est présenté comme très complexe et que, pour l'aborder d'une façon suffisante, il a fallu, autant que possible, multiplier et approfondir l'étude des phénomènes qui accompagnent la résistance de l'organisme vis-à-vis des microbes pathogènes. Aussi M. Chauveau (3) n'a-t-il pas tardé à entreprendre

(1) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, p. 1526.

(2) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1880. T. XCI, p. 536.

(3) *Ibid.*, p. 680.

des expériences sur le sort des bactériidies, injectées dans les vaisseaux sanguins des moutons algériens. Il a vu que ces microbes disparaissent du sang déjà au bout de quelques heures, mais se trouvent accumulés dans le poumon, la rate et quelques autres viscères. Là ils deviennent incapables de se reproduire et ne tardent pas à disparaître complètement chez les individus réfractaires, gênés par les substances empêchantes du liquide sanguin.

Les deux théories que nous venons d'esquisser ont ce point commun qu'elles attribuent l'immunité naturelle ou acquise à des propriétés humorales et purement passives. D'après l'une d'elles, c'est l'appauvrissement des liquides de l'organisme qui empêche le développement des microbes pathogènes, tandis que d'après l'autre c'est au contraire la présence de quelque poison bactérien qui détermine le même résultat. Pour appuyer sa théorie sur une base expérimentale, Pasteur invoque ses tentatives d'ensemencement dans des milieux de culture épuisés par le développement antérieur du même microbe, éliminant pour ainsi dire l'influence active de l'organisme. Il est vrai que, pour expliquer l'immunité naturelle, il fait jouer un rôle à la « constitution » et à la « résistance vitale », l'interprétant comme le faisait déjà Naegeli, dans le sens d'une concurrence entre les parasites et les cellules de l'organisme pour l'oxygène et les substances nutritives.

Se rattachant à ce point de vue, un élève de Naegeli, M. Hans Buchner (1), a essayé de se rendre compte d'une façon plus précise des conditions dans lesquelles s'établit l'immunité acquise contre les maladies infectieuses. Il développa dans plusieurs publications sa théorie, qui se résume dans la propriété de l'organisme de renforcer la résistance locale des organes à l'aide de la réaction inflammatoire. Le point de départ de cette théorie localiste constitue la thèse que chaque microbe pathogène n'est capable de manifester son action pathogène que lorsqu'il parvient dans l'organe particulier où il est capable de vivre et de se maintenir. Ainsi le pneumocoque ne pourrait vivre que dans les poumons, le vibrion cholérique que dans les intestins, etc. Chaque fois qu'un microbe pathogène se localise dans son organe de prédilection, il se produit une réaction inflammatoire qui a pour résultat le renforcement des éléments vivants de l'organe en question. L'inflammation est donc considérée par M. Buchner comme

(1) *Die Naegeli'sche Theorie d. Infektionskrankheiten*. Leipzig, 1877, *Eine neue Theorie über Erziel. v. Immunität*. München, 1883.

une réaction salubre, qui agit non pas directement sur la cause morbide, mais par l'intermédiaire des cellules spécifiques des organes. Cette théorie de l'immunité a conduit M. Buchner à proposer le traitement arsénical comme remède contre les maladies microbiennes, car, de tous les médicaments, l'arsenic est celui qui est capable de provoquer la plus forte réaction inflammatoire.

Un autre savant allemand, M. P. Grawitz (1), proposa aussi une théorie de l'immunité acquise, d'après laquelle une première atteinte d'une maladie infectieuse provoque « l'adaptation des cellules au pouvoir d'assimilation énergique des champignons ». Cette adaptation renforcée se transmet aux descendants des cellules qui l'ont acquise et c'est pour cela que l'immunité peut persister pendant des mois et même des années. M. Grawitz a voulu baser ses conceptions sur ses expériences au sujet de l'immunité acquise contre le champignon du muguet, mais M. Loeffler (2) démontra bientôt que cette base n'était pas soutenable et que l'immunité, admise par M. Grawitz, n'existait pas en réalité.

On voit que toutes les théories que nous avons sommairement rapportées, se distinguent par leur caractère vague et peu précis, ce qui n'est pas du tout étonnant, vu la connaissance très imparfaite des phénomènes qui ont lieu dans des cas de l'immunité. Il est évident que, pour se rendre compte d'une façon satisfaisante du mécanisme de la résistance de l'organisme contre les microbes pathogènes, il fallait se renseigner sur les modifications que subissent les organes et les tissus, lors de l'acquisition de l'immunité et aussi savoir ce que deviennent les microbes dans un organisme réfractaire.

Nous avons vu que M. Chauveau avait établi que les bactériidies, injectées dans les vaisseaux des moutons algériens disparaissaient de leur organisme, mais il ne pouvait rien dire sur la façon dont cette disparition se faisait dans la nature. M. Buchner admettait la résistance renforcée des organes enflammés, sans qu'il lui fût possible de préciser les phénomènes qui se passent pendant l'inflammation des tissus, envahis par les microbes pathogènes.

Indépendamment de ces vues théoriques et plutôt spéculatives sur l'immunité, il s'est accumulé, dans le bagage scientifique, des données assez précises sur le rapport de certains microbes pathogènes avec les organes et les tissus des animaux sensibles ou réfractaires. Lorsque, à

(1) *Virchow's Archiv.*, 1877. T. LXXXIV, p. 87.

(2) *Mittheilungen a. d. k., Gesundheitsamte.* 1881. T. I, p. 134.

la suite des travaux de Davaine et d'Obermeyer, l'attention des pathologistes et notamment de ceux d'entre eux qui s'occupaient d'histologie pathologique, fut attirée sur le rôle des microbes dans les maladies infectieuses, on s'occupa beaucoup de la recherche de ces organismes sur des coupes d'organes de personnes mortes de toutes sortes d'affections. On trouvait surtout des amas de cocci dans les différents organes d'individus morts de la diphtérie, de la fièvre puerpérale et des diverses pyémies. Au cours de ces travaux, on signala assez souvent la présence des microbes dans l'intérieur des globules blancs du pus et d'autres produits morbides. Parmi les premiers savants ayant fait cette observation, je dois citer M. Hayem (1) en France et MM. Birch-Hirschfeld (2), Klebs, Rindfleisch, v. Recklinghausen et Waldeyer en Allemagne. M. Klebs (3) parle de la présence des microbes, dans les maladies des plaies, à l'intérieur des globules blancs contractiles et attribue à ces cellules le rôle principal dans le transport de ces parasites dans le tissu lymphatique. M. Waldeyer (4) cite un cas de fièvre puerpérale, dans lequel les globules du pus péritonéal étaient remplis de bactéries. Des observations semblables n'étaient point rares; elles conduisirent à une conclusion générale que les microbes rencontrent des conditions favorables dans l'intérieur des leucocytes qui peuvent contribuer à leur dissémination dans l'organisme.

Cette opinion était devenue tellement générale que lorsque M. R. Koch (5) fit chez des grenouilles, inoculées avec des bacilles charbonneux, la découverte de cellules rondes, renfermant un grand nombre de ces microbes, il n'hésita pas à conclure que les bacilles trouvent un milieu propice dans le contenu de ces éléments. Or la grenouille est, dans les conditions ordinaires, réfractaire au charbon.

Et cependant déjà en 1874 Panum (6) avait exprimé l'idée, d'une façon encore vague il est vrai, que les leucocytes pourraient bien servir à la destruction des microbes. Dans son mémoire sur le poison putride, se trouve une note qui contient la réflexion suivante : « Pour la

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 1870, p. 115; *Gaz. hebdom. de Méd. et de Chir.*, 1871, p. 291.

(2) *Résumé dans Schmidt's Jahrbücher d. gesammten Medicin.* 1872. CLX, p. 97.

(3) *Pathologische Anatomie der Schusswunden.* 1872.

(4) *Archiv., für Gynäkologie.* 1872. T. III, p. 293.

(5) *Cohn's Beiträge zur Biologie d. Pflanzen.* 1876. T. II, p. 300.

(6) *Virchow's Archiv.* 1874. T. LX, p. 347.