

définitivement renversée. Ainsi M. C. Fränkel (1) a annoncé dans un discours public que la science dans sa marche progressive a « découvert les moyens défensifs de l'organisme contre ses ennemis des plus redoutables, moyens qui n'ont rien de commun avec la phagocytose, qui fonctionnent d'une façon tout à fait indépendante des phagocytes et manifestent une action si énergique qu'on peut tranquillement renoncer aux autres facteurs ». Cette opinion est basée sur la découverte des antitoxines et de la substance bactéricide étudiée par M. Pfeiffer.

On comprendra facilement qu'aussitôt que j'eus appris l'existence d'une véritable destruction extracellulaire des microbes, je me mis de suite à l'étudier pour en reconnaître l'importance réelle dans la question de l'immunité. J'ai examiné d'abord (2) le phénomène de Pfeiffer avec le vibrion cholérique et j'ai pu établir qu'il ne se produit que dans des conditions particulières. Il faut que les phagocytes préexistants subissent une forte avarie pour que les vibrions cholériques se transforment en granules. La phagolyse (j'ai désigné ainsi cette avarie passagère des phagocytes) est indispensable pour que le phénomène de Pfeiffer se manifeste dans le liquide péritonéal. Lorsqu'on la supprime, en préparant les phagocytes par des injections de divers liquides, au lieu du phénomène de Pfeiffer, c'est la phagocytose presque instantanée qui se produit. Dans les endroits où il n'y a pas du tout ou presque pas de leucocytes préexistants, comme dans le tissu sous-cutané, le phénomène de Pfeiffer ne se produit pas du tout.

Même avec le vibrion cholérique, la destruction extracellulaire ne s'observe donc que dans des cas spéciaux. La grande majorité des autres microbes pathogènes ne subissent même pas du tout cette destruction dans les conditions où le vibrion cholérique manifeste nettement le phénomène de Pfeiffer. Ces faits nous ont permis de conclure que la destruction des microbes se fait dans l'organisme par les ferments solubles de la digestion phagocytaire. Ceux-ci se trouvent à l'état normal des phagocytes dans leur intérieur et s'en échappent lors de la destruction ou d'une avarie passagère de ces cellules. Cette conclusion se trouvait en contradiction formelle avec la théorie et les affirmations de M. Pfeiffer, qui admettait une action importante des sécrétions endothéliales. Pour résoudre cette controverse, je me suis proposé d'obtenir le phénomène de Pfeiffer en dehors de l'organisme,

(1) *Schutzimpfung und Impfschutz*, Marburg, 1895.
 (2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895. T. IX, p. 433.

c'est-à-dire indépendamment du concours de l'endothélium péritonéal. Il a suffi d'ajouter un peu de lymphé péritonéale, riche en leucocytes, au sérum antiinfectieux inactif, pour provoquer dans des gouttes pendantes la transformation des vibrions cholériques en granules.

Cette expérience a été reprise par M. J. Bordet (1) dans mon laboratoire, avec l'intention d'en déterminer le mécanisme intime. M. Bordet a réussi à obtenir le phénomène de Pfeiffer *in vitro*, non seulement en ajoutant au sérum spécifique de la lymphé péritonéale d'un cobaye neuf, mais aussi en y ajoutant une goutte de sérum sanguin frais du même animal. L'analyse des phénomènes qui se passent dans ces conditions a amené M. Bordet à la conception suivante. La destruction des microbes chez les animaux vaccinés se fait par le concours de deux substances. L'une d'elles est l'alexine de M. Buchner qui se trouve normalement dans les phagocytes ; elle produit la bactériolyse proprement dite lorsqu'elle est confinée dans l'intérieur des leucocytes ou bien lorsqu'elle s'en échappe lors de la phagolyse. Seulement, pour atteindre ce but, l'alexine a besoin du concours d'une autre substance. Celle-ci est la substance préventive, ou sensibilisatrice de M. Bordet. Elle circule dans les plasmas et porte le caractère spécifique que les alexines ne présentent pas du tout. Je n'ai pas besoin d'insister ici longuement sur cette théorie, car elle a été suffisamment développée dans le cours de cet ouvrage.

Les données que je viens de résumer au sujet du rôle restreint du phénomène de Pfeiffer et de son mécanisme, ont été attaquées par M. Pfeiffer lui-même et par quelques autres observateurs. Mais elles ont pu être confirmées d'une façon générale, de sorte que leur exactitude ne peut plus être mise en doute. La conception de M. Bordet du mécanisme de la bactériolyse a soulevé également des objections. Ainsi M. Abel (2) l'a critiquée par l'argumentation suivante : « Malgré la certitude et l'assurance de la plupart des affirmations de Bordet sur l'importance des divers facteurs et notamment des leucocytes dans l'immunité, il ne peut pas être mis en doute que des recherches ultérieures modifieront et corrigeront ses interprétations que nous ne partageons pas en Allemagne dans leur entière étendue. Jusqu'à présent, la marche des choses dans ces questions a toujours donné raison à Pfeiffer, dont les recherches solides et exemptes de parti pris l'ont fait, selon l'expression des amateurs de sports, le favori de tous ceux

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895. T. IX, p. 462 et 1896, T. X, p. 760.
 (2) *Centralblatt für Bakteriologie*, 1896. T. XX, p. 766.

qui suivent attentivement le tournoi international sur l'arène du problème de l'immunité ». M. Abel est certainement un bactériologiste très estimé, mais il n'est pas bon prophète et il a eu tort de se placer au point de vue national (1). En Allemagne, on s'intéresse beaucoup au mouvement scientifique et il est tout naturel qu'on y critique et y discute les théories originales et nouvelles. Mais cela ne suffit pas pour qu'on puisse invoquer contre une opinion qu'elle n'est pas partagée en Allemagne. Dans ce pays, si riche en production scientifique, on trouve des partisans des opinions les plus opposées. Dans tous les cas, dans le conflit entre M. Pfeiffer d'un côté, M. Bordet et moi de l'autre, les choses ne se sont pas passées exactement comme les avait prévues M. Abel. Les deux substances qui agissent dans la destruction des microbes sont à présent acceptées par tout le monde. Les rapports intimes entre les alexines et les leucocytes sont également reconnus par un très grand nombre de savants. Le fait que les alexines restent confinées dans l'intérieur des phagocytes a été confirmé par plusieurs observateurs et a acquis une preuve très démonstrative dans les expériences de M. Gengou sur l'action comparative du sérum et du plasma sanguins vis-à-vis des microbes. Le fait de la phagolyse, nié d'abord par quelques savants, a été vérifié par plusieurs autres et ne doit plus être mis en doute.

Les relations entre la substance sensibilisatrice et les phagocytes sont moins faciles à saisir que celles entre les alexines et les leucocytes. Et cependant, les expériences de MM. Pfeiffer et Marx (2) ont amené ces savants à reconnaître que la première provient de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse, c'est-à-dire des organes phagocytaires par excellence. Ce résultat a été confirmé par M. Deutsch et doit être considéré comme acquis d'une façon définitive.

Toutes les données, recueillies dans ces dernières années, ont donc confirmé l'opinion d'après laquelle la destruction des microbes dans l'organisme réfractaire se présente comme un cas particulier de la

(1) On a déjà tort de se placer dans une question purement scientifique à un point de vue national. Mais on a bien plus tort encore en se plaçant, dans la recherche des problèmes qui ne concernent que la science, au point de vue personnel. C'est cependant ce qui est arrivé plusieurs fois dans la discussion à propos de la phagocytose. Quelques élèves mécontents ont essayé de se venger en publiant des travaux et des critiques dirigés contre la théorie des phagocytes. N'ayant pas de doute sur le mobile de ces publications, je me considère en plein droit de ne pas en parler dans ce livre, où je me suis placé au point de vue exclusivement scientifique et où j'ai tâché de tenir compte autant que possible de toutes les critiques et objections qui m'avaient été adressées.

(2) *Zeitschrift für Hygiene*, 1898. T. XXVII, p. 272.

résorption des éléments figurés. Cette vérité était tellement reconnue dans notre laboratoire que l'analogie entre la bactériolyse et la destruction des cellules animales se présentait comme tout à fait naturelle et évidente. M. J. Bordet avait depuis plusieurs années observé que le sérum sanguin de certains animaux manifestait une grande analogie dans la propriété agglutinative vis-à-vis des microbes et des globules rouges. En étudiant le sort des spirilles d'oie dans le péritoine de cobayes (dont il a été question dans le sixième chapitre de cet ouvrage), en 1898, je m'étais aperçu que ces microbes subissaient les mêmes altérations intra et extraphagocytaires; ce fait me parut être en parfaite harmonie avec tout l'ensemble de nos connaissances sur la résorption des éléments figurés et sur la digestion intracellulaire.

M. Bordet (1), préparé par ses recherches précédentes sur l'agglutination des hématies, s'est mis à étudier le sort des globules rouges dans l'organisme. Il a pu facilement établir la parenté étroite qui existe entre le développement de la propriété bactériolytique et le pouvoir hémolytique du sérum des animaux, préparés par des injections répétées de bactéries et de sang. Ses résultats ont été aussitôt (janvier 1899) confirmés par MM. Ehrlich et Morgenroth (2) qui leur ajoutèrent cette notion importante que la substance sensibilisatrice de Bordet, ou substance intermédiaire (E. et M.), a la propriété de se fixer sur les globules rouges.

Les travaux sur l'hémolyse, poursuivis pendant ces trois dernières années par MM. Ehrlich et Morgenroth d'un côté et M. Bordet de l'autre, ont permis d'approfondir l'étude du mécanisme de l'action des deux substances sur les microbes et les cellules animales. M. Ehrlich a étendu aux substances bactériolytiques sa théorie ingénieuse des antitoxines, qu'il considère comme des chaînes latérales détachées des cellules, et capables d'absorber les toxines. Dans une série de travaux remarquables, exécutés en majeure partie en collaboration de M. Morgenroth, M. Ehrlich a développé sa théorie qui essaie de rendre compte du mécanisme intime qui préside à la destruction des microbes et à la neutralisation de leurs poisons. Cette théorie se trouve en pleine période de développement. Quelques-uns de ses points sont en contradiction avec plusieurs conclusions des travaux de M. Bordet. Tandis que celui-ci admet que la substance sensibilisatrice se fixe comme un mordant, M. Ehrlich la considère comme

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. T. XII, p. 688; 1899. T. XIII, p. 273.

(2) *Berliner klinische Wochenschrift*, 1899, p. 6.

entrant en combinaison chimique avec les groupements moléculaires des microbes et des cellules animales. Pour M. Bordet, l'alexine d'une même espèce animale est toujours la même substance. M. Ehrlich soutient énergiquement la pluralité des alexines qu'il désigne sous le nom de compléments.

Cette controverse a donné lieu à un échange de vues des plus intéressants et a conduit à des expériences d'une remarquable ingéniosité ; mais il faut bien avouer que tous les points en litige ne sont pas encore définitivement réglés. Il est évident que nous sommes ici en présence d'une nouvelle voie de recherches qui promet les résultats les plus féconds pour la science.

Nous avons exposé dans plusieurs chapitres de cet ouvrage les éléments fondamentaux de la théorie de M. Ehrlich. On a pensé souvent que celle-ci se trouvait en contradiction de principe avec la théorie des phagocytes, mais nous avons déjà fait remarquer que cette opinion ne peut pas être acceptée. Il est vrai que M. Ehrlich admet que les ferments bactériolytiques et cytotoxiques que nous avons appelés *cytases* (alexines, ou compléments), circulent à l'état dissous dans le plasma sanguin, tandis que, d'après la théorie des phagocytes, ils se trouvent à l'état normal dans l'intérieur des phagocytes. Mais cette opinion n'a rien à faire avec la base de la théorie des récepteurs, ou des chaînes latérales de M. Ehrlich, d'après laquelle les antitoxines et certains autres anticorps (substance intermédiaire) sont considérés comme des produits détachés des cellules ayant une affinité pour les toxines et les produits microbiens.

La théorie des phagocytes cherche à établir le rôle de ces cellules dans la destruction des microbes. Elle admet que les manifestations vitales des phagocytes, telles que la sensibilité, la mobilité et la voracité, constituent une condition essentielle pour débarrasser l'organisme des microbes, car le vrai ferment bactéricide est renfermé dans l'intérieur des phagocytes, sauf les cas de phagolyse. La destruction des microbes suit les lois qui dirigent la résorption des éléments figurés en général. Cette résorption est en dernier lieu l'œuvre de deux ferments digestifs solubles, dont l'un (fixateur) est facilement excrété par le phagocyte dans les plasmas du sang et des exsudats. La théorie des phagocytes cherche à établir ces principes d'une façon aussi précise que possible, mais elle ne s'est pas risquée à pénétrer dans la profondeur des phénomènes de la digestion intracellulaire qui se confondent avec l'action des ferments solubles en général. Or ce problème est encore loin d'être suffisamment résolu.

Malgré les objections très nombreuses, dont les principales ont été déjà mentionnées, la théorie des phagocytes, dans les limites indiquées, n'a non seulement pu être renversée, mais s'est consolidée de plus en plus, grâce aux nombreux travaux exécutés depuis sa fondation. C'est pour cette raison que l'opposition s'est calmée dans ces dernières années et que, dans beaucoup d'ouvrages, les opinions exprimées sont devenues plus favorables au rôle de la phagocytose dans l'immunité.

Bientôt après le Congrès d'hygiène en 1891, la Société pathologique de Londres a consacré plusieurs séances à la discussion de la question de l'immunité. Beaucoup de savants éminents ont pris part à ces débats qui ont été, en général, favorables à la théorie des phagocytes (1).

Au Congrès international d'hygiène, tenu à Budapest en 1894, il a été de nouveau question de l'immunité. M. Buchner (2) a lu un rapport dans lequel il a beaucoup insisté sur l'origine leucocytaire des alexines, considérant que ce fait est particulièrement capable de rapprocher la théorie bactéricide des humeurs de la théorie des phagocytes. Seulement, les alexines, sécrétées par les leucocytes, devaient exercer leur rôle principal dans les plasmas du sang et des exsudats. La phagocytose n'interviendrait que d'une façon secondaire, pour englober les microbes, déjà tués ou gravement avariés par les alexines des humeurs.

Dans son dernier résumé de la question, présenté au Congrès international de Médecine de Paris en 1900, M. Buchner (3) maintient sa théorie des sécrétions leucocytaires. Mais il fait déjà un pas de plus pour se rapprocher de la théorie des phagocytes, au moins en ce qui concerne l'immunité naturelle. Il consent à admettre « que l'activité phagocytaire a, dans beaucoup de cas, une importance décisive pour vaincre les processus infectieux, notamment dans les cas où les alexines sécrétées n'ont pu amener qu'une atténuation passagère des bactéries dans leurs fonctions vitales. Dans ces conditions, les bactéries n'ont pu être modifiées qu'autant que leurs fonctions chimiques ont été transformées dans un état latent, duquel elles pourraient revenir à leur pleine énergie vitale, si précisément les phagocytes ne se trouvaient là pour les en empêcher ». Dans tous les cas, cette concep-

(1) *British medical Journal*, 1892, pp. 373, 492, 591, 604. Un court résumé de cette discussion a été donné dans la *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1892, p. 296.

(2) *Münchener medicin. Wochenschrift*, 1894, p. 717.

(3) *Ibid.*, 1900, p. 4193.

tion est loin de l'ancienne théorie, d'après laquelle les phagocytes étaient considérés comme capables d'englober uniquement des bactéries mortes ou inoffensives.

Un second adversaire de la théorie des phagocytes, M. v. Behring (1), lui assume une place non seulement dans certains exemples de l'immunité naturelle, mais même dans quelques cas d'immunité acquise, comme dans l'exemple de l'immunité des moutons vaccinés contre le charbon, exemple que nous avons cité dans notre huitième chapitre (v. plus haut p. 255).

Il serait trop long d'exposer ici le changement d'opinions sur les théories de l'immunité qui s'est manifesté durant ces dernières années. Nous nous contenterons de citer quelques exemples qui nous seront fournis par les adversaires les plus déclarés de la théorie des phagocytes. Ainsi M. Flügge, dont l'intervention contre cette théorie cellulaire, a été très catégorique en même temps qu'elle se manifestait en faveur de la théorie humorale, a été amené à résumer son opinion dans son « Traité d'hygiène ». Dans sa première édition de 1889, il s'exprime (2) de la façon suivante : « Les nouvelles recherches rendent cependant probable que les phagocytes saisissent dans de beaucoup la plus grande majorité des cas les agents infectieux non vivants, mais déjà morts et que par conséquent ils ne sont nullement propres à jouer un rôle défensif. Au contraire, il est prouvé que le sang et le plasma sanguin des animaux à sang chaud possèdent la propriété de détruire en un temps très court des quantités énormes de bactéries pathogènes »... etc. Dans la quatrième édition du même traité, publiée en 1897, nous trouvons à l'endroit correspondant (3) le passage suivant : « Les nouvelles recherches rendent cependant probable que la théorie de M... n'est pas en état d'expliquer le processus de l'immunité d'une façon complète ». Ce passage est suivi d'un développement dans un sens plutôt conciliant et éclectique.

Prenons comme second exemple le « Traité de bactériologie » de M. Günther, très répandu dans l'original et en traductions. Dans la première édition de 1890 (4), la théorie des phagocytes est rapidement jugée « comme n'ayant pas pu résister à la critique ». Dans la cinquième édition du même ouvrage (5), publiée en 1898, cette théorie

(1) *Encyclop. Jahrbücher*, 1900. T. IX, p. 203.

(2) *Grundriss der Hygiene*, 1889, p. 487.

(3) *Id.*, 4^e édition, 1897, p. 507.

(4) *Einführung in das Studium der Bakteriologie*, 1890, p. 146.

(5) *Id.*, 5^e édition, 1898, p. 275.

n'est plus traitée de cette façon. On lui fait une place parmi les théories de l'immunité et on essaie de la concilier avec la théorie humorale, à peu près dans le sens de M. Buchner.

Un changement dans la même direction peut être constaté aussi dans l'opinion de M. Charrin. Dans la première édition de sa « Pathologie générale infectieuse », ce savant (1) s'est déjà placé à un point de vue éclectique au sujet des théories de l'immunité. Mais le rôle qu'il accorde aux phagocytes est dépendant et secondaire, tandis que celui des propriétés humorales est mis au premier plan. Dans la seconde édition du même ouvrage, parue 7 ans plus tard (2), l'importance de la phagocytose est reconnue d'une façon beaucoup plus large, comme on peut en juger d'après les passages suivants : « Pour ma part, j'ai toujours admis la phagocytose; j'ai également toujours admis l'existence de principes humoraux spéciaux; dès 1888, j'ai montré, *in vivo*, que les germes se modifient hors des cellules; mais je ne savais pas de quels groupes d'éléments anatomiques dérivait ces principes, j'exagérais leur importance, et c'est en fixant cette origine, cette importance, qu'on peut rapprocher les deux théories » (p. 250). « En définitive, la défense repose sur ces deux grands processus, activités cellulaires, phagocytisme en première ligne, puis influences humorales, les unes bactéricides, nuisibles aux germes vivants, les autres antitoxiques, nuisibles à leurs sécrétions » (p. 253).

Tandis que la théorie des phagocytes s'est consolidée par la démonstration : 1^o que les phagocytes, dans les cas d'immunité, englobent et détruisent les microbes vivants et virulents, sans que ceux-ci soient préalablement dépouillés de leurs toxines; 2^o que les phagocytes absorbent les substances toxiques; 3^o que les phagocytes renferment les cytases bactéricides et produisent les fixateurs, les théories humorales, malgré tous les soins apportés pour les soutenir, n'ont jamais pu être développées sous forme de théories tant soit peu générales. Quelques savants, dès le début très sympathiques aux théories humorales, ont essayé de les résumer dans leur ensemble. Ainsi M. Stern (3) et plus tard M. Frank (4) ont publié des rapports sur les travaux concernant les propriétés des humeurs et leur rôle dans l'immunité. Ces rapports ont été rédigés avec beaucoup de soin et dans un grand

(1) *Traité de médecine* de Charcot, Bouchard et Brissaud. T. I, 1891, pp. 219-230.

(2) *Id.*, 2^e édition, 1898. T. I, pp. 250-254.

(3) *Centralbl. f. allgem. Pathologie*, 1894. T. V, p. 212.

(4) Lubarsch u. Osterlag, *Ergebnisse der allgem. Pathol.* etc., 1895. I Abtheilung, p. 384.

esprit d'impartialité. Voici comment ils résument la question. M. Stern est arrivé à ce résultat qu'il est impossible « de démontrer d'une façon constante l'existence de rapports entre l'action bactéricide du sang et l'immunité dans toutes les infections. Dans quelques cas, ces rapports sont cependant si manifestes que, pour ces exemples, le lien causal entre les deux facteurs est extrêmement probable ». M. Frank s'exprime de la façon suivante : « Il résulte avec la plus grande évidence que l'immunité d'un animal — immunité innée ou acquise — ne correspond avec la propriété bactéricide du sang que dans quelques cas exceptionnels. Comme seul animal, absolument sensible au charbon et dont le sang est entièrement dépourvu de propriété bactéricide, on ne peut à l'heure actuelle citer que la souris ». « L'action bactéricide du sérum sanguin est un fait qui, sans aucun doute, présente une grande importance biologique ; mais elle ne peut sûrement être la cause générale de l'immunité, ni innée, ni acquise ».

On a essayé de revivifier la théorie humorale, soit en admettant que la substance bactéricide n'est autre chose que la sécrétion éosinophile ou pseudoéosinophile des leucocytes (Kanthack), soit en supposant que la destruction des microbes dans l'organisme nécessite avant tout l'intervention de la substance agglutinative, dissoute et répandue dans les humeurs (Max Gruber). Ces deux suppositions ont été exposées sous forme préliminaire, sans qu'il ait été possible de les ériger en théories. Aussi elles n'ont plus été soutenues pendant ces dernières années.

Il est incontestable qu'aucune des théories humorales de l'immunité n'a pu se maintenir ni résister aux faits nombreux accumulés pendant ces dernières années.

La contradiction si flagrante entre le pouvoir bactéricide des humeurs et l'immunité s'est expliquée par la circonstance que les substances microbicides restent chez l'organisme vivant dans l'intérieur des phagocytes et ne s'en échappent que lorsque ces cellules ont subi des lésions. Le fait, si bien constaté par M. Gengou, que le plasma sanguin est dépourvu du pouvoir bactéricide, a donné le coup de grâce à la théorie microbicide des humeurs qui ne peut plus être maintenue.

Les théories humorales, basées sur les propriétés antitoxique et préventive des humeurs, ne peuvent prétendre qu'à une application restreinte. Ces propriétés ne se rencontrent que dans l'immunité acquise et encore elles ne sont pas constantes. Bien des cas d'immunité

acquise contre les microbes ne sont accompagnés d'aucun pouvoir antitoxique et dans plusieurs exemples de cette immunité les humeurs ne manifestent même pas de propriété préventive.

Il n'y a qu'un élément constant dans l'immunité innée ou acquise qui est la phagocytose. L'extension et l'importance de ce facteur ne peuvent plus être niées.

Il est bien prouvé que les phagocytes sont des cellules sensibles qui réagissent contre les agents morbides, organisés ou non. Ces cellules englobent les microbes et absorbent les substances solubles. Elles saisissent les microbes vivants et aptes à exercer leur effet nuisible, et les soumettent à l'influence de leur contenu cellulaire, capable de tuer et de digérer les microbes ou bien de les empêcher dans leur action pathogène. Les phagocytes agissent grâce à leurs propriétés vitales et à la faculté d'exercer une action fermentative sur les agents morbides. Le mécanisme de cette action n'est pas encore définitivement éclairci et il est à prévoir que les recherches futures auront un champ vaste et fertile en poursuivant cette voie.

L'état actuel de la question de l'immunité ne constitue dans le développement de la science biologique qu'un stade capable de bien des perfectionnements.