

CHAPITRE XVII

RÉSUMÉ

Moyens de défense de l'organisme contre les agents infectieux. — Résorption des microbes. — Les phagocytes et leur rôle dans l'inflammation. — L'action des phagocytes dans la résorption des microbes. — Les cytases, ferments des phagocytes. — Les cytases sont intimement liées aux phagocytes. — Les fixateurs et leur rôle dans l'immunité acquise. — Les fixateurs sont excrétés par les phagocytes et passent facilement dans les liquides de l'organisme. — Mécanisme intime de l'action des fixateurs. — Adaptation des phagocytes à détruire les microbes dans l'immunité acquise. — La différence entre les fixateurs et les agglutinines. — Antitoxines et leur analogie avec les fixateurs. — Hypothèses sur l'origine des antitoxines. — L'immunité cellulaire est un fait d'ordre général. — La sensibilité et son rôle dans l'immunité. — Applications de la théorie de l'immunité à la pratique médicale.

L'immunité dans les maladies infectieuses est la propriété de l'organisme de rester indemne, malgré la pénétration des agents infectieux. Cette notion embrasse une très grande quantité de phénomènes qui ne peuvent pas être toujours nettement séparés des phénomènes voisins. D'un côté, l'immunité touche à la guérison ; de l'autre, elle s'approche de la maladie. Un organisme peut être considéré comme indemne, si la pénétration d'un virus très dangereux ne provoque qu'un malaise insignifiant. Et cependant ce malaise est accompagné de symptômes morbides, quoique très légers. Il est impossible et inutile d'établir des limites précises entre l'immunité et les états voisins.

L'immunité présente une grande variabilité. Tantôt elle est très stable et durable ; dans d'autres cas elle est très fragile et passagère. L'immunité peut être individuelle ou familiale ; elle peut être un privilège de race ou d'espèce.

L'immunité est souvent innée, ce qui est le cas de l'immunité dite naturelle. Mais souvent aussi elle est acquise. Cette dernière catégorie d'immunité se développe soit par voie naturelle, après une atteinte de maladie infectieuse, soit à la suite de l'intervention humaine. Le principal moyen pour aboutir à l'immunité acquise artificielle, consiste dans l'inoculation des virus et des vaccins.

L'immunité est un phénomène qui a apparu sur ce globe depuis des temps immémoriaux. L'immunité doit être de date aussi ancienne que la maladie. Les organismes les plus simples et les plus primitifs doivent constamment lutter pour leur existence. Ils font la chasse à des êtres vivants pour se nourrir, et ils se défendent d'autres organismes, pour ne pas devenir leur proie. Lorsque dans cette lutte l'agresseur est beaucoup plus petit que son adversaire, il en résulte que le premier s'introduit dans l'organisme du dernier et le détruit par voie d'infection. Dans ce cas, il s'installe pour absorber le contenu de son hôte et pour produire dans son intérieur une ou plusieurs générations nouvelles. L'histoire naturelle des organismes unicellulaires, végétaux et animaux, nous présente souvent de ces exemples d'infections primitives.

Mais l'infection a aussi sa contre-partie. L'organisme attaqué se défend contre le petit agresseur. Il se protège en se séparant de lui par une membrane résistante, ou bien il le détruit par tous les moyens en son pouvoir. Comme un très grand nombre d'organismes sont obligés, pour se nourrir, de soumettre leurs aliments à une digestion par diverses substances chimiques, ils utilisent celles-ci dans la lutte contre les agents infectieux : ils les digèrent chaque fois qu'ils peuvent y réussir.

Un des organismes des plus primitifs qui puissent exister, le plasmode des Myxomycètes, en masses protoplasmiques informes, intermédiaires entre les animaux et les végétaux inférieurs, englobe des corps étrangers de natures diverses. Il lui arrive très souvent de s'incorporer des bactéries nombreuses qui se développent à côté de lui sur du bois pourri ou ailleurs. Le plasmode leur permet de vivre pendant quelque temps dans l'intérieur de ses vacuoles digestives. Mais il finit par les digérer avec ses ferments solubles, intermédiaires entre la pepsine et la trypsine. Grâce à ce pouvoir digestif, les plasmodes restent indemnes d'infections bactériennes.

Cet exemple, choisi parmi les êtres les plus simples, peut servir de prototype pour les phénomènes de l'immunité en général. Au début des études de cette propriété si remarquable de tant d'organismes vivants, on pensait que les microbes pathogènes rencontraient, dans le sein des êtres réfractaires, un milieu qui ne leur permettait pas de vivre, soit qu'il fût privé de quelques substances nutritives, indispensables à leur existence, soit qu'il renfermât quelque substance nuisible aux microbes. Des recherches très nombreuses et approfondies

ont démontré l'inexactitude de ces hypothèses. Il y a bien quelques microbes pathogènes qui sont très exigeants pour leur milieu de culture. Il y en a qui ne se développent qu'en présence de quelques substances particulières, comme il y en a d'autres qui sont extrêmement sensibles aux moindres traces de poisons. Mais ce sont des exceptions rares. La grande majorité des microbes pathogènes, appartenant au groupe des Bactéries, s'adaptent au contraire très bien à toutes sortes de milieux de culture et la plupart d'entre eux vivent et se développent très bien dans le sang ou dans les autres humeurs des organismes réfractaires. Là n'est donc pas la cause de l'immunité de ces derniers. Il faut la chercher parmi les facteurs plus intimement liés avec la vie.

Voulant approfondir ces recherches, on a supposé que l'organisme indemne se débarrassait des microbes infectieux, en les expulsant au dehors avec les excréta. On a soutenu assez longtemps que l'organisme animal possédait le moyen de faire passer les bactéries pathogènes dans les reins, d'où elles s'éliminaient par l'urine. Mais on a dû se convaincre que cette élimination ne se fait jamais dans les cas d'immunité et ne s'opère que lorsque l'organisme est malade et que le filtre rénal est atteint dans son intégrité.

Les microbes infectieux, entrés dans l'organisme indemne, y restent plus ou moins longtemps, mais périssent dans son sein, sans être expulsés au dehors. Cette disparition des microbes se fait par le même procédé qui débarrasse le plasmode des bactéries qu'il a pu englober dans ses pérégrinations lentes sur des feuilles mortes ou sur du bois pourri. Les microbes sont résorbés dans l'organisme réfractaire, à la suite d'un véritable acte de digestion. Il est bien remarquable que la digestion gastro-intestinale, si bien outillée pour rendre solubles les aliments les plus divers, est le plus souvent incapable de digérer les microbes pathogènes ou autres. Il est très rare de rencontrer des ferments solubles du canal intestinal qui soient en état de digérer les organismes microscopiques et surtout les bactéries. C'est pourquoi cet organe, si riche en diastases digestives, est le plus souvent peuplé d'une grande quantité de bactéries et d'autres microbes.

Même chez des animaux, dont la nourriture renferme des masses de microbes, comme les larves de mouches, les sucs digestifs sont impuissants à les détruire. Et cependant, il y a des organismes qui se nourrissent exclusivement ou presque exclusivement de bactéries et qui sont bien capables de les digérer. Ce sont des Protozoaires, tels

que les Amibes et certains Infusoires, qui, sans posséder trace de tube digestif, arrivent facilement à ce résultat. On peut cultiver des amibes sur la surface de la gélose, en ayant soin d'ensemencer en même temps des bactéries pour les nourrir. Il suffit de leur donner une seule espèce de microbes que l'on peut choisir parmi les formes pathogènes, telles que le vibriion cholérique ou le colibacille. Les amibes englobent une quantité de ces bactéries à l'état vivant. Elles les tuent et les digèrent dans leurs vacuoles digestives qui renferment, à côté d'un peu d'acide, un ferment du groupe des trypsines, l'amibodiastase.

L'organisme des animaux inférieurs et supérieurs est très riche en éléments qui, sous tous les rapports, ressemblent à des amibes. Tantôt ce sont des cellules épithéliales du tube digestif qui poussent des prolongements protoplasmiques pour saisir la nourriture et la transporter dans leur intérieur, où elle est soumise à l'action des ferments digestifs. Tantôt ce sont des cellules, disposées entre la paroi du corps et celle du tube intestinal, qui nagent librement dans les liquides de l'organisme ou qui sont plus ou moins fixées dans le tissu interstitiel. Le règne animal présente une grande variété de ces éléments amiboïdes, connus sous le nom général de phagocytes (cellules capables de dévorer des corps solides). Une disposition des plus originales des phagocytes se rencontre chez les *Ascaris* et leurs congénères du groupe des Nématodes. Pour tout l'organisme de ces vers ronds, il n'y a que quatre ou un peu plus de cellules énormes, fixées à la paroi du corps. Ce sont les phagocytes qui poussent des prolongements d'une longueur extraordinaire, capables d'explorer toute la cavité intérieure du corps.

La plupart des phagocytes circulent dans la lymphe et le sang, et passent dans les exsudats. Ces globules blancs ont une structure plus uniforme chez les Invertébrés et se présentent sous l'aspect de petites cellules avec un noyau et un protoplasma capable de mouvements amiboïdes. Chez les Vertébrés, on rencontre deux grandes catégories de globules blancs, dont les uns ressemblent à ceux des Invertébrés, car ils possèdent aussi un seul gros noyau et un protoplasma amiboïde. Ce sont les macrophages du sang et de la lymphe, intimement liés avec les macrophages des organes tels que la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle des os. Une autre catégorie de globules blancs des Vertébrés est constituée par des petites cellules amiboïdes qui se distinguent par leur noyau qui, bien qu'unique, est divisé en plusieurs lobes. Ce sont les microphages, dont la principale particu-

larité, c'est-à-dire la forme multilobée du noyau, doit être considérée comme une adaptation pour franchir le plus rapidement possible la paroi des capillaires et des petites veines.

La diapédèse des globules blancs, leur migration dans les cavités et les tissus à travers la paroi vasculaire, est un des principaux moyens de défense de l'organisme. Aussitôt que les agents infectieux ont pénétré dans l'organisme, toute une armée de globules blancs se dirige vers l'endroit menacé et engage la lutte avec les microbes. Ce sont d'abord les microphages qui passent à travers la paroi des vaisseaux, aidés justement par la forme appropriée de leur noyau. Divisé en plusieurs petits lobes, chacun d'eux pénètre facilement à travers les orifices minuscules entre les cellules endothéliales des vaisseaux. Les macrophages suivent les microphages et se mêlent en quantité plus ou moins grande aux exsudats.

Mais ce ne sont pas seulement les microbes qui provoquent cette réaction inflammatoire accompagnée de l'émigration et de l'accumulation des leucocytes. L'introduction des corps inertes et des liquides aseptiques, amène le même résultat. Les phagocytes sont en effet doués d'une grande sensibilité qui leur permet de percevoir de tout petits changements de composition chimique ou physique du milieu qui les entoure.

Arrivés à l'endroit où se trouvent les intrus, les leucocytes les saisissent à la façon des amibes et les soumettent dans leur intérieur à la digestion intracellulaire. Celle-ci se fait dans des vacuoles qui renferment le plus souvent un liquide très faiblement acide et des ferments digestifs, dont le nombre connu est déjà assez considérable.

De même que les Amibes et les Infusoires font un choix parmi les petits organismes qui les entourent, les leucocytes choisissent aussi les corps qui leur conviennent le mieux. Ainsi les macrophages saisissent de préférence les cellules animales, telles que les globules du sang, les spermatozoïdes et tous les autres éléments qui proviennent des animaux. Parmi les microbes infectieux, les macrophages ont une prédilection pour ceux qui provoquent des maladies chroniques, telles que la lèpre, la tuberculose et l'actinomyose et aussi pour ceux qui accusent une nature animale. Dans cette dernière catégorie, rentrent les parasites amiboïdes du paludisme, de la fièvre du Texas et les Trypanosomes. Les macrophages peuvent aussi englober les bactéries des maladies aiguës, mais, sauf quelques cas exceptionnels, leur intervention est de peu d'importance.

Les microphages au contraire agissent surtout dans les infections aiguës. Leur intervention vis-à-vis des cellules animales est nulle ou insignifiante. Ainsi ils ne saisissent que rarement les globules rouges de même espèce animale ou d'espèce étrangère. Ils manifestent aussi une répulsion vis-à-vis des parasites d'origine animale et de quelques bactéries qui provoquent des affections chroniques. Tandis que les macrophages saisissent les bacilles de la lèpre avec une grande avidité, les microphages ne les englobent qu'à titre d'exception.

Aux différences morphologiques et physiologiques des deux grandes catégories de phagocytes mobiles (leucocytes), correspondent aussi des différences dans la composition de leurs ferments solubles. De même que les amibes digèrent leur proie à l'aide de leur amibodiastase, ferment soluble du groupe des trypsines, les globules blancs soumettent les corps étrangers qu'ils englobent à l'action des cytases. Ces cytases (alexines ou compléments d'autres auteurs) sont des ferments solubles qui se rattachent aussi à la catégorie des trypsines. Elles agissent dans un milieu faiblement acide, neutre ou faiblement alcalin et, comme l'amibodiastase, elles se distinguent par une grande sensibilité au chauffage. Lorsque les cytases sont contenues dans des liquides, la température de 55°-56° les détruit complètement au bout de peu de temps. Lorsqu'elles se trouvent dans les organes réduits à l'état d'émulsion, leur sensibilité diminue et il faut élever la température à 58°-62° pour abolir complètement leur action.

M. Bordet soutient l'opinion que les cytases sont bien différentes dans les diverses espèces animales, mais que, chez la même espèce, il n'existe qu'une seule cytase. MM. Ehrlich et Morgenroth sont d'avis tout opposé. Le même sérum renferme, d'après ces savants, plusieurs cytases différentes dont le nombre peut quelquefois être très grand. Cette question est trop difficile pour être résolue dès à présent d'une façon définitive. Mais il nous paraît très probable qu'il existe, chez la même espèce animale, deux cytases différentes. L'une d'elles agit beaucoup plus sur les cellules animales que sur les bactéries; c'est la macrocytase que l'on trouve dans les organes lymphoïdes et dans le sérum du sang. Grâce à elle, l'extrait ou la macération de la rate, de l'épiploon et des ganglions lymphatiques dissolvent plus ou moins facilement les globules rouges; mais en même temps ces extraits et ces macérations sont incapables de détruire les bactéries. Lorsque les macrophages saisissent les hématies nucléées, ils les digèrent totalement, sans épargner le noyau, si difficile à attaquer. Mais lorsque les

mêmes phagocytes englobent les microbes les plus faciles à digérer, comme les vibrions cholériques, leur action est faible. Les vibrions, sans se transformer en granules, restent vivants pendant assez longtemps et ne sont détruits et digérés que très péniblement. La cytase des microphages, ou microcytase, se distingue par des qualités inverses. Elle détruit et digère facilement beaucoup de microbes, mais n'agit pas du tout ou presque pas sur les globules rouges et les autres cellules animales. Les exsudats, riches en macrophages, comme les organes lymphoïdes, ne sont pas ou ne sont que peu bactéricides, mais manifestent une action dissolvante vis-à-vis des globules rouges. Les exsudats, composés en grande majorité de microphages, laissent au contraire les hématies intactes, mais détruisent facilement les microbes. Les mêmes propriétés distinguent la moelle des os, dont les extraits et les suspensions ne dissolvent pas les globules rouges, mais attaquent les microbes. Or, on sait que la moelle des os est le foyer principal des microphages.

Même lorsqu'on ajoute du fixateur spécifique aux exsudats microphagiques, il ne se produit pas de dissolution de globules rouges, ce qui démontre bien que la microcytase est réellement incapable d'attaquer ces cellules animales.

On est donc bien obligé d'admettre deux cytases différentes, dont l'une (la macrocytase) agit surtout sur les éléments d'origine animale et dont l'autre (la microcytase) agit principalement sur les microbes. Quant à des différenciations encore plus détaillées, il est impossible de les indiquer dans l'état actuel de nos connaissances.

Il y a des ferments solubles qui, pendant la vie des cellules qui les produisent, passent facilement dans les liquides. Ainsi la sucrase peut être sans difficulté retrouvée dans le liquide de culture des moisissures et des levures. Les ferments de la digestion intestinale passent également avec une grande facilité dans les liquides sécrétés. D'autres ferments solubles restent au contraire très intimement attachés aux cellules qui les élaborent. Ainsi la zymase des levures ne peut être dégagée des cellules de ces champignons que très difficilement, sous l'influence d'une forte pression et dans des conditions qui altèrent profondément la cellule. Le ferment protéolytique des levures est aussi très adhérent aux cellules de ces plantes. Le fibrine-ferment, ou plasmase des globules blancs n'est point sécrété par ces cellules tant qu'elles sont tout à fait intègres. Mais il suffit de les soumettre à des conditions défavorables d'existence pour qu'elles se mettent à la dégager de leurs

corps. Extraits de l'organisme, les leucocytes subissent une détérioration, ce qui ne tarde pas à faire déposer autour d'eux des filaments de fibrine.

Les cytases doivent être aussi rangées dans la catégorie des ferments solubles qui ne se dégagent pas des phagocytes tant que ceux-ci restent intacts. Mais, aussitôt que ces cellules se trouvent lésées, elles laissent échapper de leur contenu une partie de leurs cytases. Dans le sang, extrait de l'organisme, les globules blancs laissent passer dans le liquide la plasmase qui produit la coagulation de la fibrine et la formation du caillot. Mais en même temps, ces cellules abandonnent une partie de leurs cytases, ce qui communique au sérum ses propriétés hémolytiques et bactéricides. Ce fait a une importance tout à fait capitale dans la question de l'Immunité. Sa meilleure démonstration a été fournie par la comparaison du pouvoir bactéricide dans les différents endroits du corps et dans les humeurs extraites de l'organisme.

Lorsqu'on introduit des microbes dans les endroits de l'organisme réfractaire qui contiennent des leucocytes préexistants, ceux-ci, sous l'influence du choc, subissent des lésions graves, accompagnées de l'abandon des cytases. Dans ces conditions, les microbes les moins résistants (comme le vibrion cholérique) manifestent des signes incontestables de détérioration : ils se transforment en granules et peuvent même mourir en quantité plus ou moins grande. Mais, lorsque les leucocytes sont bien protégés et supportent l'injection des microbes sans être profondément altérés, la destruction extracellulaire des microbes n'a point lieu. Il se produit au contraire une phagocytose très rapide qui amène la mort et la digestion intracellulaires des microbes. Dans ces conditions, les vibrions se transforment aussi en granules et périssent, mais seulement dans l'intérieur des leucocytes. Les phénomènes que je viens de mentionner s'accomplissent dans la cavité péritonéale et dans les vaisseaux sanguins des animaux réfractaires, c'est-à-dire dans des endroits riches en leucocytes.

Dans le tissu sous-cutané, dans les liquides de l'œdème et dans la chambre antérieure de l'œil des mêmes animaux réfractaires, les phénomènes sont tout différents. Comme, dans ces endroits, il n'y a pas de leucocytes préexistants, ou bien leur nombre est tout à fait insignifiant, les microbes introduits ne subissent point de lésions graves ; ils continuent à vivre jusqu'au moment où les leucocytes, arrivés à la suite de la réaction inflammatoire, saisissent les microbes vivants, les

tuent et les digèrent dans leur intérieur. De même qu'il est facile, dans les endroits peuplés de leucocytes préexistants, de supprimer la destruction extracellulaire des microbes, en préservant les phagocytes contre leur avarie ou phagolyse, il est non moins facile de provoquer cette même destruction extracellulaire dans les endroits privés de leucocytes. Il suffit pour cela d'introduire préalablement une quantité de ces cellules. Lorsqu'on injecte d'abord, dans le tissu sous-cutané, des exsudats riches en leucocytes, et que l'on introduit ensuite des microbes peu résistants, comme le vibrion cholérique, on observe alors que ceux-ci se détruisent en dehors des cellules après s'être transformés en granules.

Le résultat de toutes ces expériences n'est pas douteux. La substance qui transforme les vibrions en granules est la microcytase. Lorsque les microphages restent intacts, c'est dans l'intérieur de ces cellules que les vibrions subissent leur transformation. Lorsqu'au contraire les microphages subissent des lésions et laissent échapper la microcytase, la transformation des vibrions en granules et leur destruction partielle se font dans les plasmas, en dehors des phagocytes.

Ce résultat peut être confirmé par les recherches comparatives sur le pouvoir bactéricide du sérum et du plasma sanguins, en dehors de l'organisme. Il est vrai qu'il est impossible de préparer un liquide qui soit sous tous les rapports comparable au plasma du sang circulant. Mais il y a toujours moyen d'obtenir en dehors de l'organisme un liquide se rapprochant beaucoup plus du plasma sanguin que le sérum. M. Gengou a réussi à préparer dans des tubes paraffinés un liquide qui ne se coagule que très tardivement et qui ne renferme que très peu de fibrine-ferment. Ce liquide s'est montré beaucoup moins bactéricide que le sérum sanguin des mêmes animaux. Souvent il s'est montré même complètement dépourvu de tout pouvoir bactéricide, tandis que le sérum était capable de détruire un grand nombre de microbes.

Dans les phénomènes de résorption des cellules, on rencontre aussi un grand nombre de faits qui démontrent que la macrocytase ne s'échappe des macrophages qu'au moment de leur phagolyse. Ainsi la dissolution extracellulaire des globules rouges se fait facilement dans le liquide péritonéal des animaux préparés par des injections préalables des mêmes globules. Lorsqu'on abandonne les leucocytes de la cavité péritonéale à leur sort, il se produit une forte phagolyse et partant une dissolution des hématies dans le liquide même. Lorsqu'au contraire, on empêche la phagolyse de se produire, les macro-

phages demeurés intacts ne laissent point échapper leur macrocytase et la dissolution des globules rouges se fait presque exclusivement dans l'intérieur des phagocytes.

Le sérum sanguin, chez certains animaux, immobilise aussitôt leurs propres spermatozoïdes, tandis que ceux-ci restent bien mobiles dans l'organisme même, car la macrocytase immobilisante est renfermée dans les macrophages et ne s'en échappe pas tant que ces cellules sont intactes. Lorsque, chez de pareils animaux, on introduit leurs propres spermatozoïdes dans le tissu sous-cutané, ils restent mobiles pendant longtemps; lorsqu'au contraire, on les injecte dans le péritoine, dont les leucocytes n'ont pas été préparés, la phagolyse se produit sans tarder et les spermatozoïdes s'immobilisent aussitôt.

Comme toutes ces données concordent pour démontrer que les phagocytes intacts retiennent les cytases qui restent dans leur intérieur, on conçoit facilement la cause des contradictions entre les phénomènes de l'immunité et du pouvoir bactéricide des humeurs. Le sérum des rats est capable de détruire une grande quantité de bacilles charbonneux, malgré que ces rongeurs soient sensibles au charbon. C'est que, dans le sérum des rats, les bacilles sont détruits par la microcytase mise en liberté, tandis que, dans l'organisme, elle reste renfermée dans l'intérieur des microphages vivants. Tant que ces cellules manifestent vis-à-vis de la bactériémie une chimiotaxie négative, ces microbes restent dans les plasmas où ils ne sont point gênés. Grâce à cela, ils se multiplient dans l'organisme et le tuent après s'être généralisés dans le sang et les organes. La sensibilité des leucocytes est donc la cause de la mort des rats par le charbon, parce que l'organisme de ces rongeurs ne profite pas de sa richesse en microcytase bactéricide.

Un autre fait paradoxal concerne les cobayes immunisés contre le vibrion de Gamaleïa (*Vibrio Metchnikovii*). Comme l'ont démontré MM. v. Behring et Nissen, le sérum du sang de ces cobayes est très bactéricide vis-à-vis du vibrion en question. Un contact de moins d'une heure suffit déjà pour détruire une grande quantité de microbes. Et cependant lorsqu'on injecte une petite dose de culture sous la peau de ces cobayes hypervaccinés, les vibrions restent vivants pendant quelques jours jusqu'au moment où ils sont englobés et détruits par les leucocytes qui arrivent en grand nombre à l'endroit menacé. Cette contradiction apparente s'explique facilement par le fait que, dans le sérum, les vibrions rencontrent la microcytase, sortie des microphages lors de la formation du caillot et du dégagement du sérum.