

CHAPITRE X

L'IMMUNITÉ

HISTORIQUE. — IMMUNITÉ NATURELLE. — IMMUNITÉ ACQUISE. — THÉORIE DE LA SOUSTRACTION. — THÉORIE DE L'ADDITION. — INFLUENCE DE L'ACTION DIRECTE DES TOXINES. — LEUR ÉLIMINATION. — DOCTRINE DE L'ACCOUSTOMANCE. — DOCTRINES DIVERSES. — ÉTAT BACTÉRICIDE. — CHIMIOTAXIE. — PRINCIPES ANTITOXIQUES. — SÉROTHÉRAPIE. — LES BACTÉRIES CHEZ LES VACCINÉS. — HÉRÉDITÉ DE L'IMMUNITÉ. — L'IMMUNITÉ PROPRIÉTÉ CELLULAIRE.

Immunité naturelle connue anciennement. — Immunité acquise également anciennement connue; son mécanisme étudié récemment. — L'immunité au travers des âges. — Variations de la virulence. — Maladies disparues. — Retour des épidémies. — Transmission de l'état réfractaire de génération en génération. — Mécanisme de la vaccination. — Théorie de l'addition. — Théorie de la soustraction. — Démonstration de la première théorie. — Généralisation de cette démonstration. — Impuissance des toxines agissant par elles-mêmes, par leur action de présence, à la façon d'un antiseptique placé dans un bouillon. — Théories de l'immunité. — Théorie de l'accoutumance. — Théories de Grawitz, de Charlewood Turner, de Wolf; théorie localistique. — Insuffisance de ces théories. — Doctrine de la phagocytose. — La phagolyse. — Les phagocytes. — Microphages. — Macrophages. — Phagocytisme à l'état normal, à l'état pathologique. — Raisons du déplacement des phagocytes. — Leurs origines. — La chimiotaxie. — Chimiotaxie positive. — Chimiotaxie négative. — Interventions vasculaires. — Diapédèse. — Influence des phénomènes osmotiques. — Rôle des densités. — Idées d'Hertwig. — Actions réflexes. — Phénomènes vaso-moteurs. — Oscillations de la phagocytose. — Diffusion des théories purement cellulaires. — Leur importance. — Leur insuffisance. — Théories humorales. — Découverte des principes bactéricides. — Leur existence dans les humeurs, dans les tissus. — Attributs de ces principes. — Leur influence sur les germes. — Généralisation de ces données. — Nombre considérable des infections influencées par les extraits des sujets rendus réfractaires. — Découverte des antitoxines. — Mécanisme de leur action. — Influences de divers états de l'organisme sur cette action. — Siège des antitoxines. — Cellules génératrices. — Rapports des éléments antitoxiques, bactéricides, globulicides. — Caractères des produits antitoxiques. — Leurs variations. — Transmission des attributs antitoxiques. — Virus capables de faire apparaître ces propriétés. — Usages thérapeutiques. — Sérothérapie. — Son origine. — Idées directrices. — Théories mixtes de la vaccination. — Les stimulines. — Théorie des alexocytes de Hankin. — Théories de Kanthack; de Krüse; de Buchner, etc. — Conceptions variées. — Immunité naturelle. — Immunité acquise. — Rôle des phagocytes. — Rôle des humeurs. — Doctrines cellulaires. — Doctrines humorales. — Impossibilité de l'humorisme pur. — Opinions conciliatrices. — Modifications subies par les germes chez les vaccinés. — Modifications favorables. — Modifications défavorables. — Conception éclectique. — L'immunisation influence la qualité, la quantité des virus. — Intervention de facteurs multiples. — Hérité de l'état réfractaire. — L'immunité propriété cellulaire.

L'immunité, surtout celle qui est innée, a été connue, observée dès l'antiquité; toutefois, l'étude du mécanisme, spécialement l'étude de la pathogénie de l'état réfractaire acquis, opposé au naturel, est de date récente.

Si on envisage cette immunité au point de vue historique, on constate qu'elle varie avec les siècles, avec les nations; en général, elle se révèle considérable ou à peine marquée, pour un mal donné, chez un peuple spécial, suivant que ce peuple subit depuis longtemps les atteintes de ce mal ou n'en souffre que depuis peu; on reconnaît que cette maladie est d'autant plus faible qu'elle est plus ancienne; les cas sont plus nombreux, plus intenses, dans les populations jusque-là vierges de cette affection⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Voy. t. I, l'article de M. BOURCY. — Prédilection et immunité. — Cet article nous a

La syphilis actuelle est relativement bénigne, en partie à cause du traitement, mais aussi pour d'autres motifs; elle était, en tout cas, incomparablement plus redoutable au xv^e siècle, quand elle a fait, d'après certains historiens, son apparition dans nos régions; il suffit, pour s'en convaincre, de se reporter aux descriptions qui remontent à quatre cents ans environ; elle est encore d'une gravité exceptionnelle dans les populations du Pacifique, qui n'ont subi ses atteintes que depuis une époque relativement récente, attendu que ces populations ont été contaminées par nos navigateurs.

On sait la gravité de la rougeole sévissant aux îles Féroë, celle de la variole transportée au Mexique par les Espagnols au xvi^e siècle; quand la coqueluche est apparue en France, en 1414, tous ceux qui étaient atteints succombaient.

La suette s'est montrée également pour la première fois en Occident, au xv^e siècle, qui a été le siècle des affections nouvelles, parce qu'il a été le siècle des grandes navigations; en 1486, en Angleterre, cette suette a tué la moitié de la population; ses ravages ont également été terribles en Flandre, en Allemagne, en France; elle existe encore, tout en étant devenue plus bénigne. — Il est vrai que, parfois, l'inverse s'observe; la gravité reparaît: la scarlatine de Morton s'est révélée plus sévère que celle de Sydenham.

C'est à l'immunité, à son hérité, à la sommation d'une série de petits états réfractaires, plus encore qu'à l'atténuation des virus, que sont dues la disparition ou plutôt l'atténuation de certains processus: la peste, la syphilis, etc. — Il est clair qu'un tel problème consistant à expliquer ces accroissements de résistance devait tenter une foule de chercheurs; toutefois, ce n'est que dans les temps rapprochés que les conceptions formulées ont pu, grâce à la bactériologie, revêtir quelque clarté.

Des deux principales théories formulées pour expliquer la genèse de cette immunité, à l'époque où la bactériologie a commencé à éclairer les sciences médicales, la première, soutenue par Pasteur, voulait que l'état réfractaire résultât de l'épuisement du milieu, de la consommation par les microbes des principes nécessaires à leur évolution: une nouvelle atteinte devenait dès lors impossible, cette consommation, cette soustraction, réalisées à l'heure de la première maladie, ne permettant plus la pullulation des germes⁽¹⁾. — Il est vrai que dans sa lettre au professeur Duclaux, lettre du mois de janvier 1887, le maître accepte clairement la seconde théorie, sans, cependant, apporter des faits inédits.

Dans cette seconde théorie, la vaccination était rattachée à l'introduction au sein de l'économie de principes engendrés par la vie des microphytes: c'est la conception de Chauveau, qui crut démontrer la réalité de cette doctrine, dite doctrine de l'addition. — Il fit remarquer que les agneaux nés de brebis charbonneuses offrent, vis-à-vis de cette maladie, une certaine résistance; comme il considérait le placenta comme un filtre infranchissable pour les éléments figurés, pour les agents pathogènes vivants, pour la bactérie, il pensa que cette vaccination était la conséquence du passage des produits solubles, créés par cette bactérie, de la mère au fœtus (Acad. des sc., 19 juillet 1880). — On sait que les découvertes ultérieures ont montré que cet

permis de négliger certains détails, en particulier pour l'historique, pour les données cliniques, pour l'immunité naturelle, etc.

⁽¹⁾ Acad. des sc., 9 février, 26 avril, 5 mai 1880.

organe placentaire n'est pas constamment imperméable aux infiniment petits⁽¹⁾. — Cette constatation de Perroncito, de Straus et Chamberland a porté atteinte à la rigueur de la démonstration.

Toussaint, en injectant du sang charbonneux chauffé à 58 degrés, fit apparaître l'immunisation; il estima qu'elle était due aux substances dissoutes dans ce sang, croyant que la chaleur avait anéanti tout corps vivant (Acad. des sc., 12 juill. 1880). — En prouvant qu'il n'en était rien, que cette température ne suffit pas, on a établi le peu de solidité de cette conclusion : aussi les adhésions à la croyance de l'immunisation effectuée à l'aide des produits solubles demeuraient-elles rares.

Woolridge fit une nouvelle tentative : en traitant le charbon par des extraits de thymus, de testicules de veau, il obtint par filtration des substances vaccinantes. — Toutefois, d'une part, il ne s'agit pas là d'éléments d'origine microbienne; d'autre part, jamais on n'a pu réaliser, en suivant ce procédé, la création de l'immunité vis-à-vis de la bactériémie. — Il est vrai que cet auteur affirme, d'un autre côté, avoir pratiqué, au même instant, avec succès, et l'inoculation positive de ce germe et l'injection de toxines charbonneuses rendant immédiatement l'animal invulnérable. Mais, personne n'a, jusqu'à ce jour, observé, avec cette bactériémie, des faits semblables; si on fait pénétrer les produits solubles au moment où l'on introduit l'agent pathogène, loin de protéger, ces produits aggravent le mal. — Il y a donc lieu de formuler des réserves, quel que soit, d'ailleurs, l'incontestable mérite de cet expérimentateur anglais.

En 1885, Salmon et Smith annoncèrent que des cultures stérilisées leur avaient permis de vacciner contre le choléra hog. Toutefois, cette vaccination a porté sur le pigeon, animal qui, d'après ces auteurs, est à la limite de la réceptivité⁽²⁾, nullement sur le sujet type, sur le porc; de plus, ces auteurs n'ont élevé ces cultures qu'à 58 degrés, température analogue à celle que Toussaint avait utilisée, température qui n'est pas toujours suffisante, particulièrement lorsqu'il s'agit de germes à spores; or, pour cet agent du choléra hog, quelques bactériologues, contrairement au plus grand nombre, l'ont déclaré sporifère.

Il est juste de reconnaître que ces chercheurs ont semé sans succès leurs cultures stérilisées. On peut assurément objecter que, pour ces ensemencements, ils n'ont pas employé la totalité; on peut objecter surtout qu'un microbe atténué à limite, suivant l'expression consacrée, ne pullule plus dans un bouillon, comme l'a établi Maximovitch⁽³⁾, alors qu'il se développe dans l'animal. — Il ne faut pas s'imaginer, ainsi que divers auteurs l'ont remarqué, qu'un virus qui cesse d'évoluer dans un bouillon, sur de l'agar ou de la gélatine est fatalement détruit : inoculez-le, et plus d'une fois vous verrez des phénomènes morbides se dérouler. C'est qu'autour des germes se trouvent quelquefois des sortes de coques, de membranes enveloppantes, le plus fréquemment de nature protéique, qui s'opposent à toute évolution. Dans une

⁽¹⁾ Il est surtout perméable, quand il est altéré, comme un filtre perforé; or, il est détérioré fréquemment chez les personnes malades, à l'exemple des reins, des divers tissus; c'est dans ces cas que son intégrité serait le plus nécessaire.

⁽²⁾ Sans doute, avec de fortes doses, on surmonte cette résistance du pigeon; mais il en est ainsi de toutes les immunités, de celle du mouton d'Algérie, par exemple, à l'égard du charbon : l'absolu, en pareille matière, s'observe ou s'obtient.

⁽³⁾ Académie des sciences, 1886.

économie vivante, ces coques, ces membranes se dissolvent, disparaissent sous l'influence des sucs, des ferments solubles, des leucocytes, des phagocytes; le parasite récupère son entière vitalité. Or, la chaleur est précisément un des agents qui, en amenant la précipitation des éléments albuminoïdes, fait que les bactéries sont de temps à autre revêtues de ces enveloppes. — D'autres causes occasionnent la formation de cette minuscule carapace; d'autres motifs mettent obstacle à la germination.

Toutefois, le défaut de rigueur porte sur cette résistance naturelle du pigeon. Comment savoir qu'un animal qui, 5 fois sur 4, d'après Salmon et Smith eux-mêmes, d'après Cornil et Babès, est réfractaire, doit son immunité à des pratiques artificielles? Aussi un maître de la critique a-t-il déclaré que ces constatations diminuent la valeur de ces expériences! Le lapin supporte, en général, la belladone; injectez-lui un produit quelconque : attribuez-vous son invulnérabilité à ces injections?

Ces objections font que ces expériences ne remplissent pas les conditions exigibles; voilà pourquoi leur publication au Congrès de Washington fit peu de bruit; elle ne fut connue en Europe que plusieurs mois après; elle ne provoqua ni mouvement d'adhésion, ni essais analogues. On continuait à croire au mécanisme de la soustraction; la question n'avancait pas; ceux qui avaient combattu la doctrine de l'addition paraissaient triompher; les travaux démonstratifs de cette doctrine de l'addition continuaient à faire défaut.

Les choses en étaient là, quand, après deux ans d'études et de contrôle, je publiais une note dans laquelle j'annonçais la possibilité de vacciner soit par des injections sous-cutanées de virus faible, soit à l'aide des produits solubles administrés préalablement. Le professeur Bouchard a déposé cette note sur le bureau de l'Académie des sciences le 25 octobre 1887 : je rappelle quelques-unes de ses lignes⁽¹⁾.

« Il y a deux choses dans les doses inoculées par voie sous-cutanée, le bacille et les substances chimiques. Débarrassons-nous du bacille par la filtration, par la chaleur à 115° C.; assurons-nous, par la culture, que le liquide est stérile; puis, injectons ce liquide sous la peau par doses fractionnées, etc. » La conclusion était la suivante : « Ce qu'on peut dire, en s'en tenant strictement aux faits, c'est que, dans les conditions indiquées, *il est possible d'augmenter la résistance du lapin à un microbe déterminé, de rendre cette résistance plus ou moins complète et durable, soit en inoculant au préalable ce microbe par une autre voie⁽²⁾, soit en injectant préalablement les produits solubles des cultures.* »

Personne n'a attaqué ces conclusions; aujourd'hui encore, je ne vois pas par où l'erreur aurait pu se glisser; à 115 degrés, en dehors de quelques thermophiles exceptionnels, les bactéries, surtout si elles subissent longtemps ce chauffage, sont détruites; c'est, en tout cas, ce qui se passe pour le bacille du pus bleu; il ne résiste même pas à 100; son inoculation, dans ces conditions, est inoffensive. — Non seulement ces conclusions n'ont pas été combattues, mais, de toutes parts, sont venues d'éclatantes confirmations; alors qu'en huit années, deux tentatives suivies d'échec avaient été faites pour établir, à

⁽¹⁾ Celui qui voudra consulter les registres du laboratoire de *Pathologie générale* verra que, dès 1885, j'avais résolu ce problème. Si je me suis si longtemps contrôlé, c'est que j'allais à l'encontre de bien des idées reçues; je ne l'ignorais pas.

⁽²⁾ En dehors de la vaccination chimique, j'ai réalisé la vaccination figurée, en changeant la porte d'entrée; c'était alors un des rares exemples expérimentaux connus.

propos de deux infections, cette théorie de l'addition, en moins de deux ans, à partir de cette publication, ce que j'avais mis en évidence pour la maladie pyocyanique a été placé hors de contestation pour douze virus.

Je reconnais qu'au début mes animaux en général mourraient; ils succombaient sans qu'on puisse déceler un seul bacille dans leurs viscères, après des semaines, des mois, alors que les témoins périssaient dans les quarante-huit heures, les tissus farcis de germes; ces vaccinés n'étaient nullement victimes de l'infection; ils étaient donc réellement immunisés. Il a, du reste, suffi de diminuer les doses de toxines immunisantes, sans aucun autre changement, pour les voir survivre; en somme tout ce qu'on peut me reprocher, c'est de n'avoir pas eu dès la première minute une technique parfaite irréprochable! Mais j'ai réussi de la façon la plus absolue à m'opposer au développement des microbes visés! Or, théoriquement, toute la question est là! Je n'ai, d'ailleurs, créé aucun principe; j'ai simplement apporté des preuves décisives, dépourvues des défauts de celles qu'on avait fournies jusqu'alors.

On ne compte plus aujourd'hui les maladies contre lesquelles il est possible d'immuniser, soit à l'aide des produits solubles, soit en utilisant les humeurs, le sang, le sérum, les tissus, les extraits des organes des sujets réfractaires. — On a vacciné en injectant des cultures stérilisées, plus tard le liquide hématique des animaux rendus résistants; le professeur Bouchard a obtenu les mêmes résultats, en introduisant sous la peau les urines des lapins subissant les effets de l'inoculation du microbe du pus bleu⁽¹⁾.

On doit des démonstrations analogues, pour l'œdème malin à Roux et Chamberland⁽²⁾, pour le charbon bactérien à Hankin qui a employé des albumoses, à Woolridge, à Peterman, à Christmas qui ont également utilisé des éléments protéiques, à Pasteur, à Perdrix qui ont injecté le sang chauffé, etc.; même, dans certains cas, pour ce charbon, suivant Fodor, Schor, Zagari, Innocente, le bicarbonate de soude peut rendre des services. — Mastbaum, en ayant recours à de petites doses successives de toxines, a vacciné contre le rouget; Chantemesse, Widal, Bruschetti, Klemperer, Levy, Stern, contre la dothiéntérie; Roger, Mironoff, Marmorek, contre le streptocoque; Belfanti, Klemperer, Arkharoff, Mosny, en s'adressant aux substances expectorées ou aux cultures épuisées, contre le pneumocoque; divers chercheurs, Brieger, Wassermann, Haffkine, Macraé, Kestcher, Buchsab, Swatchensko, Sabolotny, ont immunisé à l'égard du choléra indien, en employant des bouillons faits avec le thymus, en utilisant des antiseptiques; Behring, Kitasato, Vernicke, Wladimiroff, Vaillard, Vincent, Courmont, Doyon, Abel, Kuprianow, etc., les uns, à l'aide des produits solubles, les autres à l'aide des sérosités, des extraits viscéraux, produits ou extraits additionnés de trichlorure d'iode ou d'eau oxygénée, ont obtenu des vaccinations diphtériques, anti-tétaniques, etc.⁽³⁾.

Ajoutons, à ces vaccinations, celles qu'on a réalisées vis-à-vis de la rage

⁽¹⁾ Cette expérience est importante, parce que, les produits des germes variant avec les milieux, on ne sait pas si une bactérie fabriquera dans une économie ce qu'elle engendre dans un bouillon; cette démonstration est nécessaire: on l'oublie trop.

⁽²⁾ *Ann. Inst. Pasteur*, déc. 1887.

⁽³⁾ Dans le laboratoire, on vaccine contre des virus, dont une première atteinte, chez l'homme, ne préserve pas, ou, du moins, ne paraît pas préserver. — Ces différences tiennent aux espèces, aux techniques, à ce fait que la résistance humaine est quelquefois de trop courte durée pour être appréciée, etc. — Nous ne pouvons citer ici, à ce propos, comme à d'autres, que quelques cas.

par le contenu des moelles, ou, par les sécrétions des réfractaires, vis-à-vis des infections causées par le vibron avicide, par celui du charbon symptomatique, par celui de la septicémie des poules, de la lèpre, de la peste, du botulisme, etc.; quelques principes immunisants sont de nature volatile.

Les essais tentés par Reichel ou par différents auteurs contre les agents pyogènes, contre le bacille du côlon, etc., ont fourni des résultats assez inconstants, sauf peut-être pour ce bactérium coli. On ne saurait, du reste, prétendre à dresser une liste complète au point de vue de ces immunisations; la marche rapide des progrès la ferait demain incomplète.

Pour plusieurs de ces affections, pour la plupart même, pour celles, par exemple, que provoquent la bactériémie, les bacilles du pus bleu, de la diphtérie, du tétanos, les agents du rouget, du choléra des oiseaux, du charbon œdémateux, etc., pour plusieurs de ces affections, on possède, d'ailleurs, des vaccins figurés, qui ne sont autre chose que les germes pathogènes eux-mêmes introduits soit en petite quantité, soit par une porte d'entrée spéciale, soit à l'état atténué, atténuation obtenue à l'aide du temps, de la lumière, de la chaleur, de l'oxygène, des antiseptiques, de la dessiccation, etc.

Parfois, on a pu immuniser vis-à-vis d'un virus en s'adressant à un autre virus. — Sobernheim⁽¹⁾, Szekely, Szana⁽²⁾, ont vu le *Proteus vulgaris*, le *Prodigiosus*, le bacille du côlon, la spirille de Finkler créer la résistance contre le choléra indien, et réciproquement; Cesaris-Demel, Orlandi⁽³⁾, etc., ont constaté des faits analogues soit à propos du bacille d'Eberth, soit à propos de ce choléra indien. Dunschmann a reconnu que le sang des animaux rendus résistants au charbon symptomatique permet d'établir des protections efficaces vis-à-vis de la septicémie aiguë. L'antitoxine diphtérique affaiblit le venin de la vipère; il en est de même, d'après Phisalix et Bertrand, du liquide hématique du hérisson. Bonhoff estime que la résistance à la virgule n'est pas spéciale⁽⁴⁾; le contenu vasculaire de l'homme, suivant Pfeiffer, facilite l'immunisation contre la spirille de Koch. Le sérum bactéricide pour le streptocoque se montre également nuisible pour les staphylocoques; Calmette vient d'apporter de nouveaux exemples à l'appui de ces données. L'histoire de la variole et de la vaccine fournit des arguments de cet ordre; toutefois, les travaux d'Eternod, de Haccius, les observations venues de Carlsrhue, etc., ébranlent l'unicisme de Chauveau, de la Commission lyonnaise, de Dupuy, de Juhel-Renoy, de Chambon, de Saint-Yves-Ménard, etc.

Ainsi un progrès considérable se trouve de la sorte réalisé, attendu que les vaccins figurés sont rares, attendu que, très atténués, ces vaccins figurés ne font rien, tandis que, trop peu affaiblis, ils tuent: au point de vue pratique l'avantage est important. La théorie y trouve son compte; toutefois, là, comme ailleurs, le dernier mot n'est pas dit; la question n'est que déplacée; ses limites, sa solution, ne sont que reculées.

Il ne faudrait, en effet, ni s'illusionner, ni croire que nous avons pénétré le mécanisme de l'immunité, parce qu'il a été établi que cette immunité survient après l'injection des produits solubles. A coup sûr, la question a fait un pas en avant, quoique le fond du problème demeure enveloppé d'obscurité. — Il

⁽¹⁾ *Hyg. Rundsh.*, 1892.

⁽²⁾ *Centr. f. Bakt.*, XII.

⁽³⁾ *Centr. für Bakt.*, t. XII, 1892.

⁽⁴⁾ *Hyg. Rundsch.*, sept. 1894.