



HAL
open science

Sur l'immunité

Elie Metchnikoff

► **To cite this version:**

Elie Metchnikoff. Sur l'immunité. XIIIe congrès international de médecine - Section bactériologie et parasitologie, 1900, Paris, France. pp.11-27. pasteur-00724024

HAL Id: pasteur-00724024

<https://pasteur.hal.science/pasteur-00724024>

Submitted on 16 Aug 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

SUR L'IMMUNITÉ

RAPPORT

par M. METSHNIKOV.]

MESSIEURS,

Le Comité d'organisation de notre section m'a chargé de vous faire un rapport sur l'état actuel de la question de l'immunité dans les maladies infectieuses. Le peu de temps accordé pour la lecture des rapports au Congrès rend plus malaisé encore l'accomplissement de ma tâche déjà difficile en elle-même. Comptant sur votre bienveillance, j'essayerai de vous faire, en traits généraux, la synthèse des matériaux accumulés sur la question de l'immunité.

Il y a juste vingt ans que la découverte de la vaccination expérimentale par l'injection de cultures microbiennes atténuées, découverte accomplie par Pasteur en collaboration avec Roux et Chamberland, a mis à l'ordre du jour l'étude scientifique du grand problème de l'immunité. Au début, on se contentait encore de formuler de simples vues de l'esprit pour expliquer l'ensemble des phénomènes si remarquables de résistance de l'organisme contre les germes infectieux. On pensait que les microbes trouvaient dans l'organisme réfractaire un milieu impropre à leur développement. On comparait ainsi la résistance de l'organisme à celle que présentent les milieux de culture, ayant déjà servi à nourrir certaines Bactéries ou Levures, et qui se montrent désormais impropres à une nouvelle culture. On supposait aussi que l'organisme réfractaire se débarrasse des germes pathogènes en les éliminant par divers émonctoires, notamment par les reins, conformément à ce que l'on observe souvent pour l'élimination de certains poisons solubles.

Cette hypothèse a été surtout formulée par M. Flügge; mais un travail, exécuté dans son laboratoire par M. Visokovitch, en démontra la nullité. Quand il s'agit d'un organisme malade, les microbes peuvent, il est vrai, passer dans les excréta. Mais ce mode d'élimination ne se constate jamais, lorsqu'on fait pénétrer des microbes dans un organisme réfractaire. Ce résultat a été plusieurs fois, et même dans ces derniers temps, contredit par quelques observateurs. Mais l'analyse détaillée des faits a pu facilement démontrer l'inexactitude de toutes les objections.

Tout récemment M. Métin a étudié cette question à l'Institut Pasteur

avec beaucoup de précision. Ses conclusions confirment complètement celles de M. Visokovitch. Dans l'état réfractaire, les microbes ne sont jamais éliminés par les émonctoires.

Mais que deviennent-ils dans l'organisme qui résiste victorieusement à l'invasion de germes morbides? Dans ce cas, les microbes subissent une résorption et une destruction partielles ou totales dans le sang et les organes, sans être expulsés au dehors. Ces phénomènes de disparition des microbes dans l'organisme réfractaire se rattachent d'une façon tellement étroite au processus de résorption des éléments corpusculaires en général et des cellules en particulier, ces deux catégories de phénomènes suivent si rigoureusement les mêmes lois, que *la question de l'immunité dans les maladies infectieuses rentre totalement dans le chapitre de physiologie générale qui traite de la résorption des éléments figurés.*

Il est de notion courante que, dans chaque organisme à l'état normal ou morbide, se produisent constamment des phénomènes de résorption et de disparition d'un grand nombre de cellules. Ainsi les globules rouges et blancs du sang se résorbent dans la rate et les ganglions lymphatiques. On trouve très souvent, dans l'organisme en apparence intact, des ovules et des spermatozoïdes en voie de résorption complète. Beaucoup d'éléments figurés de l'utérus se résorbent après la gestation et ainsi de suite. Bien plus fréquents encore sont les cas de disparition des cellules dans l'organisme malade, où l'on observe la résorption de globules de pus ou d'autres exsudats et de productions morbides diverses.

Quelquefois, certains éléments figurés peuvent être résorbés totalement, sans être détruits. Tel est le cas des globules rouges dans certains épanchements, où ces cellules sont simplement entraînées par le courant lymphatique et sanguin, sans subir la moindre destruction. C'est ce qu'on observe quand on étudie le sort des globules rouges du sang, injectés dans la cavité péritonéale. Tout récemment encore, M. Lesage a décrit le passage du sang, introduit dans le péritoine de Chiens, dans le système lymphatique et en dernier lieu dans le sang. Mais des cas pareils constituent plutôt l'exception que la règle. Le plus souvent, la résorption des éléments figurés est suivie d'une destruction des cellules dans l'intérieur des phagocytes, grâce à un processus de digestion intra-cellulaire. Nous voilà donc transportés dans le chapitre de la digestion qui doit nous servir de guide et nous simplifier autant que possible l'étude de l'immunité.

Dans cette digestion intra-cellulaire qui détermine la résorption des cellules, il s'agit, comme dans la digestion ordinaire ou extra-cellu-

laire, d'une action fermentative sur les éléments absorbés par les phagocytes. L'étude détaillée de ce processus présente de grandes difficultés, dans beaucoup de cas chez les organismes supérieurs. C'est pourquoi M. Mesnil, dans un travail exécuté dans mon laboratoire et encore inédit, s'est adressé aux animaux inférieurs, spécialement aux Actinies ou Anémones de mer. La digestion des aliments se fait, chez ces Cœlentérés, dans l'intérieur des cellules intestinales, à l'aide d'un ferment soluble qui digère dans un milieu faiblement acide ou faiblement alcalin et qui se rapproche le plus de la papaïne, ce ferment soluble d'origine végétale. Le ferment intra-cellulaire des Actinies est détruit presque complètement par une température de 55 à 58 degrés et présente une grande analogie avec le ferment hémolytique, cytotoxique ou bactéricide qu'on trouve dans le sérum sanguin des animaux supérieurs.

Ces ferments solubles intra-cellulaires, qui servent à la digestion des cellules dans l'intérieur des phagocytes des animaux supérieurs et de l'Homme, sont moins bien étudiés, mais se rattachent probablement au même groupe. Parmi eux, la première place est occupée par un ferment qui dissout les éléments figurés en général et les microbes en particulier et qui appartient à la catégorie des substances désignées par M. H. Buchner sous le nom d'*alexines*, ou substances protectrices. Comme ces substances sont probablement identiques à celles qui amènent la résorption des cellules propres de l'organisme, dans un processus où il n'y a aucune protection, M. Ehrlich a proposé de les désigner sous le nom de *compléments*. Mais, puisque ce sont des ferments solubles, présentant une grande analogie avec d'autres enzymes, il serait beaucoup plus utile de les réunir sous le nom générique de *cytases*.

Les processus intimes de l'action des cytases sur les éléments digérés par les phagocytes sont encore trop peu connus, pour qu'on se hasarde à en donner un aperçu général. Dans beaucoup de cas, peut-être même toujours, les cytases ont besoin du concours d'autres substances dont la nature est encore moins élucidée que celle des cytases.

L'origine phagocytaire des cytases (alexines ou compléments) découle d'un grand nombre de faits bien établis et ne rencontre pour le moment que bien peu de contradicteurs. M. Buchner avec ses collaborateurs, M. Denys et ses élèves l'acceptent aussi bien que M. Bordet, qui a fait sur ce sujet un travail à l'Institut Pasteur. Les objections qui ont été faites par quelques observateurs s'expliquent par la grande différence dans le pouvoir digestif des deux grandes caté-

gories de leucocytes, comme cela résulte des nouvelles expériences inédites de M. Gengou, exécutées dans mon laboratoire.

En préparant une émulsion de l'épiploon, des ganglions mésentériques ou de la rate des Mammifères, on constate facilement une action dissolvante de ces liquides sur certains éléments figurés, par exemple sur les globules rouges, action due à la présence de cytases, ferments détruits par un chauffage à 55 ou 56 degrés. Ces cytases sont intimement liées aux phagocytes et ne peuvent en être isolées qu'en petite quantité et souvent avec une grande difficulté.

Quelques observateurs admettent que ces ferments agissent non seulement dans l'intérieur des phagocytes, mais aussi dans le milieu extérieur, c'est-à-dire dans les plasmas du sang et des exsudats, dans lesquels ils parviennent par un acte de sécrétion. Rien ne justifie cette opinion; un grand nombre de faits bien établis démontrent au contraire que, dans l'organisme vivant, les cytases restent confinées dans l'intérieur des phagocytes et ne se rencontrent dans les liquides de l'organisme que dans des cas exceptionnels et particuliers.

Parmi les données expérimentales qui peuvent le plus contribuer à a solution de ce problème d'une importance capitale, je m'arrêterai un moment sur les phénomènes de résorption des cellules propres de l'organisme.

Après qu'il eut été établi que l'introduction de cellules d'espèce étrangère produit des modifications notables dans le sérum sanguin de l'animal qui a reçu et résorbé ces éléments, MM. Ehrlich et Morgenroth se sont posé la question suivante : est-ce que la résorption des cellules propres d'un organisme est capable aussi de provoquer l'apparition dans les humeurs d'une substance qui digère ces mêmes cellules? On sait par exemple, qu'en injectant à des Chèvres du sang de Mouton, on finit par obtenir dans le sérum de ces Chèvres une substance, l'hémotoxine, qui dissout les globules rouges de Mouton. Eh bien, si à une Chèvre on injecte du sang de cette même espèce, il se produit, d'après les savants que je viens de citer, une isohémotoxine, c'est-à-dire un ferment qui dissout les globules rouges des Chèvres, non pas de l'individu même qui a subi les injections, mais d'autres individus de même espèce. MM. Ehrlich et Morgenroth considèrent qu'il est tout à fait impossible de supposer, à la suite de la résorption des globules rouges propres, la production d'une autohémotoxine qui dissoudrait les globules rouges du même individu. Ce fait leur paraît en contradiction avec les lois générales de la nature qui tend à conserver ses créations.

Eh bien, il existe des exemples d'autotoxines, comme le prouvent

les recherches de M. Metalnikov, exécutées dans mon laboratoire et encore inédites. Au lieu d'injecter du sang, il introduit dans l'organisme de Cobayes du sperme de même espèce.

Après quelques injections, le sérum du sang des animaux ainsi préparés devient extrêmement toxique non seulement pour les spermatozoïdes d'autres Cobayes, mais aussi pour ceux de l'individu même qui fournit le sérum. Si, dans une goutte pendante, vous mélangez un peu de ce sérum avec du sperme, prélevé au même Cobaye, vous constaterez que déjà au bout de 5 à 5 minutes, tous les spermatozoïdes seront immobiles. Le sérum est donc devenu incontestablement et fortement autospermotoxique. Seulement cet effet immobilisant ne se produit pas dans l'organisme même, car les spermatozoïdes, extraits des épидидymes de l'animal qui fournit le sérum autospermotoxique et suspendus dans de la solution physiologique de chlorure de sodium, conservent leur mobilité pendant des heures. Ils étaient donc bien vivants dans l'organisme du Cobaye préparé.

Comment expliquer cette contradiction apparente? Justement par le fait que la spermotoxine ou au moins une de ses parties constituantes, la cytase ou l'alexine était pendant la vie renfermée dans l'intérieur des phagocytes et n'en est sortie qu'après la destruction des leucocytes, lors de la formation du caillot sanguin et du sérum.

La conclusion que je viens de formuler est corroborée par une série d'autres faits qui méritent d'être mentionnés. Ainsi, d'après les expériences de M. Metalnikov, les spermatozoïdes de Cobayes, injectés sous la peau d'individus de cette même espèce dont le sérum sanguin est très autospermotoxique, restent mobiles pendant des heures et cela malgré la formation rapide d'une exsudation au point d'injection. La cytase n'a donc pas passé dans ce liquide. Si au contraire vous injectez du même sperme dans la cavité péritonéale du même Cobaye, les spermatozoïdes seront immobilisés au bout de peu de minutes. Il s'est donc trouvé de la cytase dans le liquide du péritoine. L'examen de celui-ci démontre que les phagocytes de la lymphe péritonéale ont subi le phénomène de la phagolyse, c'est-à-dire qu'ils ont été pour la plupart très avariés, qu'ils se sont agglomérés en grumeaux et ont en grande partie perdu leur mobilité. Il faut donc admettre que, pendant cet état d'avarie, les leucocytes ont laissé échapper une partie de leur cytase, suffisante pour immobiliser rapidement les spermatozoïdes. En effet, lorsque l'on supprime la phagolyse par des injections préalables de substances qui provoquent la chimiotaxie des leucocytes, et que l'on injecte ensuite la même dose

de sperme de Cobayes, les spermatozoïdes conservent leur mobilité comme dans le tissu sous-cutané.

Toutes ces données se trouvent en parfaite harmonie avec le fait que les spermatozoïdes, injectés dans le péritoine de Cobayes neufs, sont toujours englobés par les phagocytes. Ils ne sont dissous que dans l'intérieur de ces cellules, ce qui est la meilleure démonstration de la présence de ferments digestifs dans les leucocytes du péritoine. Le même phénomène s'observe également sur d'autres cellules injectées dans le péritoine de Cobayes, comme par exemple les globules rouges de Mammifères d'autres espèces, d'Oiseaux, etc. Dans les conditions naturelles, la cytase reste donc renfermée dans le contenu des phagocytes et ne s'en échappe que dans des cas de phagolyse.

Si vous comparez le sort des spermatozoïdes de Cobayes, injectés dans le péritoine d'individus dont le sérum est devenu autospermotoxique, au sort des mêmes spermatozoïdes, injectés dans la cavité péritonéale de Cobayes neufs, vous serez frappés de la grande différence que présente la survie dans les deux cas. Chez des Cobayes autospermotoxiques, les spermatozoïdes s'immobilisent déjà après peu de minutes, tandis que dans le péritoine de Cobayes neufs ils restent mobiles pendant une heure ou deux. Cette différence s'explique par la présence, dans les humeurs des Cobayes autospermotoxiques, d'une autre substance qui agit sur les spermatozoïdes. Cette deuxième substance est la « substance sensibilisatrice » pour la première fois démontrée par M. J. Bordet et désignée par M. Ehrlich d'abord, sous le nom de « corps immunisant », puis sous celui de « substance intermédiaire ». Elle est plus résistante à la chaleur que la cytase et s'en distingue par le fait qu'elle est par elle-même incapable d'immobiliser les spermatozoïdes ou de dissoudre les hématies. Mais sa propriété essentielle est de rendre, d'une manière spécifique, les éléments figurés remarquablement sensibles à l'influence digestive de l'alexine ou de la cytase. M. Ehrlich, qui est notre plus grande autorité dans ce domaine, a démontré avec M. Morgenroth que la substance intermédiaire se fixe sur les éléments sensibles, hématies ou spermatozoïdes. Cette fixation est un acte qui favorise d'une façon toute particulière l'influence de la cytase.

Dans leurs tentatives d'approfondir encore plus le mécanisme d'action de la substance intermédiaire, MM. Ehrlich et Morgenroth ne sont pas encore arrivés à des résultats définitifs. Il reste encore beaucoup à faire dans la voie qu'ils ont tracée. Quelle est la nature de cette action? Est-elle comparable à l'action de l'acide sur la digestion peptique, à celle du manganèse dans l'oxydation par la laccase, ou

bien présente-t-elle plus d'analogie avec l'influence du ferment du tube intestinal sur les ferments pancréatiques, telle qu'elle a été reconnue récemment par M. Shepovalnikov dans un travail exécuté sous la direction de M. Pavlov? L'avenir nous donnera sans doute la solution de ce problème. Mais, à présent déjà, on est en droit d'affirmer que la substance sensibilisatrice ou intermédiaire, que nous proposons de désigner sous le nom de *philocytase*, circule dans le plasma du sang et des exsudats.

Lorsque M. Metalnikov, dans ses recherches sur l'autospermotoxine, ajouta du sperme de Cobaye, dont le sérum était fortement auto-spermotoxique, au sérum sanguin du Cobaye normal, il constata que ces spermatozoïdes s'immobilisaient beaucoup plus vite que ceux de Cobaye normal. Ce fait démontre que les spermatozoïdes de Cobaye autospermotoxique, bien que parfaitement mobiles, avaient fixé au sein de l'animal vivant une partie de la substance intermédiaire et se trouvaient par conséquent dans un état de sensibilité particulière à l'action de la cytase, renfermée dans du sérum de Cobaye normal. Il en résulte que la substance intermédiaire circule dans les plasmas à l'état naturel et n'est point liée pour toujours au corps des cellules qui la produisent. Ces cellules productrices sont encore les phagocytes, qui digèrent dans leur intérieur les spermatozoïdes et toute sorte d'autres éléments figurés.

L'analyse détaillée de la résorption des globules rouges d'Oie par les phagocytes de Cobaye nous a amené à cette conclusion que la *philocytase* est une de celles qui servent pour la digestion intracellulaire et que les phagocytes qui la produisent en rejettent une certaine quantité dans le courant sanguin. Il y aurait sous ce rapport une certaine analogie avec la pepsine qui, pendant la digestion stomacale, passe dans le sang et de là dans l'urine de l'Homme et des animaux. Pendant le jeûne prolongé, cette pepsine urinaire disparaît pour réapparaître de nouveau après le repas. D'un autre côté, la production par les phagocytes de deux substances qui servent dans la digestion intracellulaire est jusqu'à un certain point comparable à la formation par la cellule de la Levure de deux ferments, dont l'un, la zymase d'E. Buchner, reste intimement lié au corps cellulaire, tandis que l'autre, la sucrase ou l'invertine, est sécrété facilement dans le milieu ambiant.

L'autospermotoxine, sur laquelle j'attire votre attention aujourd'hui d'une façon particulière, nous fournit un argument précieux en faveur de la thèse que je soutiens. Lorsque l'on injecte dans le péritoine de Cobaye neuf du sperme de même espèce, les spermatozoïdes

deviennent très rapidement la proie des phagocytes. Ils sont englobés et totalement digérés par les leucocytes de la cavité péritonéale. Quelque temps après, la philocytase apparaît dans les humeurs. Lorsque au contraire vous injectez dans le péritoine du Cobaye du sang défibriné de même espèce, les globules rouges restent intacts pendant plusieurs jours. Leur phagocytose est nulle ou à peu près, mais ils passent directement, sans être détruits, dans le courant sanguin. Il n'y a donc point ou presque pas de digestion intracellulaire, et corrélativement il ne se produit pas de philocytase. Les humeurs de Cobaye n'acquièrent aucune propriété nouvelle.

Les faits de la résorption des spermatozoïdes dans l'organisme de Cobaye se résument de la façon suivante : Les éléments du sperme sont saisis et digérés par les phagocytes à l'aide de deux substances, dont l'une, la cytase, est déjà préformée et se trouve constamment confinée dans le contenu des phagocytes, tandis que l'autre, la philocytase, ou substance intermédiaire, se développe pendant l'acte de la digestion et est en partie excrétée dans le milieu extracellulaire.

Dans l'organisme vivant c'est uniquement cette deuxième substance qui atteint les spermatozoïdes dans les organes génitaux et les sensibilise, tandis que la cytase reste à l'intérieur des phagocytes, ce qui empêche l'immobilisation des spermatozoïdes. Mais, dès qu'un certain nombre de phagocytes se détériorent, une partie de la cytase s'échappe et les spermatozoïdes sensibilisés s'arrêtent brusquement.

Vous me reprochez sans doute de vous entretenir si longuement de la résorption des cellules, au lieu de vous parler de l'immunité vis-à-vis des microbes. Mais cette immunité n'est autre chose que la résorption des germes morbides, et le mécanisme est le même dans les deux cas.

Lorsque les microbes qui ont pénétré dans l'organisme se résorbent directement et passent intacts dans le courant sanguin, comme font les globules rouges d'une certaine espèce injectés dans le péritoine d'un animal de même espèce, il se produit une maladie infectieuse, le plus souvent mortelle. Mais lorsque la résorption des microbes se fait d'après le mécanisme de la résorption des spermatozoïdes ou des globules rouges d'espèce étrangère, c'est-à-dire par l'intermédiaire des phagocytes, c'est l'immunité qui constitue la règle, la maladie et la mort sont au contraire exceptionnelles. Dans la très grande majorité des cas, les phagocytes traitent les microbes englobés identiquement comme les spermatozoïdes ou les hématies, c'est-à-dire qu'ils les tuent et les digèrent plus ou moins totalement. Ils mettent en jeu les deux substances digestives, la ou les cytases qui dissolvent les microbes, et la substance intermédiaire qui les sensibilise.

M. H. Buchner qui, un des premiers, a reconnu la production des alexines (cytases) par les phagocytes, soutient depuis plusieurs années que ce ferment est normalement sécrété dans les plasmas ambiants par les cellules productrices. En collaboration avec ses élèves, MM. Hahn et Schattenfroh; il a essayé de démontrer la réalité de cette supposition. Mais plus ils approfondissaient leurs investigations, plus il devenait difficile de prouver leur thèse. Tout récemment un autre de ses élèves, M. Lashtshenko, a publié un travail dans lequel il pense avoir trouvé cette preuve. Lorsqu'on ajoute des leucocytes de Lapin au sérum sanguin de Chien, le mélange devient fortement bactéricide, déjà cinq minutes après sa préparation. Lorsqu'au contraire ces mêmes leucocytes sont mélangés avec du sérum de Lapin, le liquide ne manifeste point cette propriété de détruire les microbes. Mais ces faits s'expliquent beaucoup mieux par la détérioration très rapide des leucocytes de Lapin par le sérum du Chien, milieu plus étranger pour les cellules du Lapin que le sérum de ce même Rongeur.

L'analyse des faits de l'immunité vis-à-vis des microbes nous révèle à chaque pas des phénomènes tout à fait pareils à ceux que nous avons mentionnés à propos de la résorption. Les microbes, introduits dans le péritoine d'animaux réfractaires, restent vivants dans le plasma et sont englobés dans cet état par les phagocytes qui les tuent, les digèrent et les traitent donc exactement comme les spermatozoïdes ou les hématies d'espèce étrangère. Lorsqu'il se produit une destruction extracellulaire des microbes, comme c'est le cas dans le phénomène de Pfeiffer, on peut être certain qu'il y a eu phagolyse, c'est-à-dire avarie des phagocytes préexistants. Lorsqu'on supprime cette phagolyse par une préparation appropriée du péritoine, il ne se produit pas non plus de destruction extracellulaire des microbes. Le phénomène de Pfeiffer ne se manifeste pas non plus chez les animaux réfractaires auxquels on injecte les microbes dans les endroits où il n'existe pas de leucocytes préformés, comme dans le tissu sous-cutané ou dans la chambre antérieure de l'œil. Ces faits ont été trop souvent démontrés pour qu'il soit utile de les développer ici davantage.

Quant à la phagocytose, elle s'observe dans tous les points de l'organisme résistant, auquel on injecte les microbes correspondants. Les cytases qui servent à l'organisme réfractaire dans la lutte contre les microbes sont celles qu'il emploie aussi à digérer ses propres cellules. Cet organisme produit également, et dans les mêmes conditions, la phagocytase. Ce sont encore les phagocytes qui la préparent, ainsi qu'il découle des expériences de MM. Pfeiffer et Marx sur l'immunité des Lapins vis-à-vis du Vibrion cholérique. Ces savants ont démontré en

effet que, avant d'apparaître dans les humeurs, la philocytase se manifeste d'abord dans la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle des os. M. Deutsch a poursuivi plus tard l'étude de cette question sur le Bacille typhique dans mon laboratoire : les résultats généraux ont été les mêmes. La philocytase apparaît en effet dans les organes phagocytaires où elle doit être préparée par les phagocytes eux-mêmes. Il y a donc, sous ce rapport aussi, une concordance parfaite avec le mécanisme de la résorption des cellules.

La philocytase, produite par les phagocytes, est en partie excrétée dans les humeurs et peut y être retrouvée assez facilement. Elle atteint partout les microbes et peut les sensibiliser, mais elle est incapable par elle-même de les rendre inoffensifs. Ce dernier résultat ne peut être obtenu que grâce au concours des cytases. Or, cette action des cytases ne se produit que dans l'intérieur des phagocytes, ou bien encore dans les humeurs qui renferment des cytases issues des phagocytes avariés (phénomène de Pfeiffer). Mais, même dans ce dernier cas, après une courte période de phagolyse, les phagocytes nouvellement arrivés se mettent à saisir et à digérer les microbes restés intacts ou leurs débris.

Plus on poursuit et plus on approfondit les phénomènes de l'immunité naturelle ou acquise, plus on se persuade de la constance et de la généralisation de l'action phagocytaire. De même que la digestion gastro-intestinale peut s'accomplir normalement, sans que la pepsine ou les autres enzymes soient excrétées dans le sang et l'urine, ainsi la digestion intracellulaire dans la résorption des cellules ou des microbes s'accomplit sans être nécessairement accompagnée de l'excrétion dans les humeurs d'une substance intermédiaire ou sensibilisatrice. Aussi les cas ne sont-ils pas rares où, malgré une immunité acquise incontestable, les humeurs des sujets réfractaires ne contiennent pas du tout ou presque pas de cette substance. On sait avec quelle difficulté on l'obtient chez des animaux fortement immunisés contre la Bactéridie charbonneuse; il y a des cas où les phagocytes acquièrent un pouvoir extraordinaire d'englober et de digérer les Bacilles charbonneux, et cependant les humeurs ne manifestent pour cela aucun pouvoir bactéricide ou préventif. MM. Delius et Kolle ont observé le même fait chez leurs animaux immunisés contre le Bacille de Pfeiffer.

Dans ces derniers temps, on a beaucoup étudié l'immunité acquise vis-à-vis des microbes pathogènes appartenant au règne animal, et l'on est arrivé au même résultat. M. Celli a constaté, chez des sujets réfractaires au paludisme, l'absence d'une action quelconque du

sérum. M. Lignières a établi le même fait pour l'immunité des Bovidés vis-à-vis du Protozoaire de la fièvre de Texas.

Pendant assez longtemps, plusieurs savants ont identifié avec la substance sensibilisatrice celle qui produit l'agglutination des microbes en amas. MM. Charrin et Roger, les premiers, ont attiré l'attention sur l'agglutination du Bacille pyocyanique, obtenue avec le sérum sanguin de Lapins immunisés contre cette Bactéridie.

Depuis cette époque, l'agglutination des microbes par les sérums a été étudiée par plusieurs observateurs, parmi lesquels je dois citer notamment M. Max Gruber. Ce savant a formulé une théorie de l'immunité acquise, basée sur le pouvoir agglutinant du sérum des animaux vaccinés. Je ne sais pas si M. Gruber soutient encore cette théorie, qu'il avait exposée dans une note préliminaire, il y a déjà plus de quatre ans, et qu'il n'a pas, depuis lors, développée dans un travail plus complet. Je sais seulement que sa théorie est insoutenable, parce que le pouvoir agglutinatif du sérum manque dans plusieurs exemples typiques même d'immunité acquise. D'un autre côté, il est incontestable que la substance agglutinative n'est pas identique à la substance intermédiaire. En présence du rôle secondaire de l'agglutination dans l'immunité, nous pouvons nous dispenser de l'analyse détaillée de ce phénomène, pour passer de suite à une propriété humorale des plus importantes, qui est le pouvoir antitoxique.

Tout le monde connaît et apprécie l'admirable découverte, due à M. Behring, de l'antitoxine dans les humeurs des animaux immunisés contre les toxines, et de son application pratique pour la prévention et la guérison de certaines maladies. Il s'agit pour nous d'étudier les rapports des antitoxines avec l'immunité dans les maladies infectieuses. On a pensé pendant quelque temps que l'immunité naturelle elle-même devait être expliquée par la préexistence des antitoxines, qui enlèveraient aux microbes pathogènes leur arme principale dans leur attaque contre l'organisme. Cette opinion ne s'est pas maintenue en présence de faits nombreux, où l'immunité contre les toxines se manifestait sans aucune trace d'un pouvoir antitoxique quelconque des humeurs. Bien plus, il existe un très grand nombre de cas d'immunité naturelle, comme aussi d'immunité acquise, où l'état réfractaire coïncide avec une extrême sensibilité pour les toxines microbiennes.

Il est donc impossible de rattacher l'immunité à la présence des antitoxines dans les humeurs; et cependant il est incontestable que, dans un assez grand nombre de cas, cette propriété humorale existe. Les antitoxines sont dissoutes dans les plasmas du sang et des exsu-

dats comme la phagocytase elle-même, avec laquelle elles ont d'ailleurs beaucoup d'autres traits communs. Les antitoxines sont notamment aussi résistantes à la température que les phagocytases. Aurait-on le droit, en présence de cette analogie de caractères, d'admettre aussi la même origine pour les deux catégories de substances? *A priori*, cette hypothèse ne s'impose guère, car dans un cas nous avons la production de substances digestives à la suite de la résorption des éléments figurés par les phagocytes, tandis que, dans l'autre, il s'agit des conséquences de la résorption des toxines, substances solubles, capables d'être absorbées par n'importe quelle cellule de l'organisme.

On s'est tout naturellement mis à chercher l'origine des antitoxines dans les éléments figurés les plus divers. M. Ehrlich, notamment, après avoir enrichi la science d'un très grand nombre de faits de la plus grande importance relatifs à l'immunité contre les poisons solubles, a formulé une théorie expliquant l'immunité ainsi que la nature et l'origine des antitoxines. Pour lui, ces dernières sont des parties normales du protoplasma cellulaire, des « chaînes latérales » qui, dans les conditions physiologiques, servent à la nutrition cellulaire. Mais, en même temps, elles sont douées d'une grande affinité chimique pour certaines toxines, qui, dès lors, les neutralisent et les empêchent d'accomplir leur fonction normale. Le reste de la cellule reproduit dans ce cas les parties manquantes, et cela en si grande abondance qu'une masse de ces chaînes latérales finissent par être expulsées du corps cellulaire dans le milieu ambiant et passent ainsi dans la circulation.

Dans l'exemple du tétanos, que M. Ehrlich adopte pour démontrer sa théorie, la toxine tétanique se fixe particulièrement sur les chaînes latérales des cellules nerveuses. Celles-ci meurent à la suite de l'intoxication par le poison tétanique, ou bien elles résistent et reproduisent en grand nombre des chaînes latérales, dont une portion notable est excrétée dans le plasma sanguin.

Ces chaînes latérales excrétées dans le sang conservent leur grande affinité pour la toxine tétanique et, en fixant ce poison, en préservent les cellules nerveuses. Mais l'action antitoxique des chaînes latérales ne se manifeste qu'en dehors du système nerveux, car dans les cellules nerveuses mêmes elles ne servent qu'à faciliter l'accès du poison vers l'élément qui y est le plus sensible.

D'après la théorie de M. Ehrlich, ce serait donc l'organe attaqué par le poison spécifique qui produirait l'antitoxine correspondante. Dans le tétanos, ce serait le système nerveux central. En poursuivant ses recherches sur cette question, M. Ehrlich est arrivé plus récem-

ment, en collaboration avec M. Morgenroth, à cette autre notion que des antitoxines peuvent être produites indépendamment de l'action toxique des poisons. Ainsi, si l'on appliquait ce résultat au tétanos, l'antitoxine pourrait être produite par un élément cellulaire qui fixerait seulement le poison, sans être empoisonné lui-même. On pourrait donc chercher la source de l'antitétanine ailleurs que dans les cellules nerveuses. Mes expériences ont en effet démontré qu'une partie de la toxine tétanique est absorbée par les leucocytes de la Poule, fait qui se trouve en harmonie avec la leucocytose prononcée qu'on observe si souvent après l'injection de différents poisons (toxines, arsenic, etc.).

En raison de la très grande complexité du problème de l'origine des antitoxines et des difficultés qu'on y rencontre, je me suis adressé à l'étude de l'antispermotoxine. Il a été facile d'établir que les spermatozoïdes, bien que très sensibles à l'action toxique de la spermotoxine, ne produisent cependant pas d'antispermotoxine.

Les Lapins mâles adultes ou âgés seulement de quelques semaines, soumis à la castration, et privés totalement des spermatozoïdes ou de leurs cellules mères, sont néanmoins très capables de préparer dans leur organisme l'antispermotoxine. Les Lapines possèdent la même propriété. Comme le sérum de Cobaye normal renferme déjà une certaine quantité de spermotoxine naturelle (différente peut-être de celle qu'on obtient à la suite des injections à des Cobayes du sperme des Lapins), je me suis mis à faire des expériences parallèles.

J'injectai à quelques Lapins châtrés du sérum de Cobaye normal et à d'autres du sérum de Cobayes, préparés avec du sperme de Lapin. L'antispermotoxine des seconds a été beaucoup plus active que celle des premiers. Cette expérience nous prouve en même temps que l'antispermotoxine des Lapins de la seconde catégorie renferme non seulement de l'anticytase, mais aussi de l'antiphilocytase.

Après avoir établi ces faits, je me suis mis à rechercher dans quels organes se fixe la spermotoxine chez le Lapin. Lorsqu'on l'injecte dans la cavité péritonéale, on en retrouve une quantité notable dans la partie ganglionnaire de l'épiploon. Mais la majeure partie du poison passe dans le courant sanguin, d'où elle va se fixer dans plusieurs organes, notamment dans la rate. Alors que la spermotoxine se trouve dans le sang, une partie de cette substance est absorbée par les leucocytes. Je tire cette conclusion du fait que le plasma sanguin est dans tous les cas notablement, quelquefois même beaucoup moins spermotoxique que le sérum du même sang.

Une partie de la spermotoxine passe dans les reins et les capsules

surrénales. Il est probable que, conformément à l'élimination de tant de poisons solubles, la spermotoxine peut être partiellement excrétée par les organes uropoïétiques. Il n'est point étonnant, en étudiant la distribution de la spermotoxine injectée dans le corps de Lapins mâles ou femelles non châtrés, d'en retrouver une certaine quantité dans les glandes génitales.

La recherche d'un organe producteur de l'antitoxime a abouti à un résultat négatif. L'antispermotoxine se manifeste d'abord dans le plasma sanguin ; ce liquide reste par la suite plus antispermotoxique que n'importe quel organe. Parmi les tissus qui fixent la spermotoxine, les éléments génitaux ne jouent aucun rôle tant soit peu marqué dans la production de l'antispermotoxine. Par contre, il devient de plus en plus probable que les leucocytes et le système phagocytaire en général doivent fournir la substance antitoxique. La fixation de la spermotoxine par les leucocytes du sang et par les macrophages de l'épiploon nous fournit déjà une indication précieuse. L'absence d'un organe qui fixerait la spermotoxine d'une façon particulière et qui se trouverait plus tard chargé d'une quantité prédominante d'antispermotoxine, plaide également en faveur de l'origine phagocytaire de cette antitoxine. En troisième ligne, on peut invoquer l'analogie de cette substance avec la phlocytase qui doit être considérée comme une excrétion phagocytaire. En tout cas, lorsqu'on soutiendrait que l'antispermotoxine est le produit de tissus variés, on ne trouverait aucun argument pour en exclure les phagocytes.

Dans cet état de choses, il n'est plus possible de maintenir l'hypothèse d'après laquelle l'action antimicrobienne des phagocytes dépendrait d'une manifestation antitoxique préalable qui serait issue de cellules n'ayant rien de commun avec le système phagocytaire.

On reproduit souvent cette idée que, dans l'organisme réfractaire, le premier acte de résistance consiste dans la destruction des toxines élaborées par les microbes pathogènes. Ceux-ci, privés de leur arme principale, deviendraient secondairement la proie des phagocytes. Eh bien, les phagocytes absorbent si souvent et si facilement les divers poisons solubles, qu'ils peuvent se passer du concours de ces autres éléments hypothétiques. D'ailleurs, il y a bien des cas d'immunité naturelle ou acquise, dans lesquels l'organisme résistant à l'infection microbienne reste néanmoins sensible à l'intoxication.

Les partisans des théories humorales de l'immunité ont invoqué pour un certain nombre de ces exemples l'action prépondérante de la substance préventive ou anti-infectieuse, qui circule dans les humeurs et atteint les microbes. Or, en analysant les faits de plus près, nous

sommes arrivé au résultat exposé plus haut, à savoir que la portion humorale de l'anticorps anti-infectieux ou microbicide est justement la philyctase, qui apparaît d'abord dans la rate et dans d'autres organes phagocytaires. On doit considérer cette substance comme excrétée par les phagocytes et comme constituant une partie de la substance qui sert pour la digestion intracellulaire. Dans ces conditions, on conçoit aisément que la philyctase, rencontrant dans l'organisme réfractaire les microbes spécifiques, puisse les sensibiliser ou même les tuer dans certains cas de phagolyse. Mais on conçoit aussi que l'organisme réfractaire puisse se débarrasser des microbes pathogènes, lors même que la philyctase ne se trouve point excrétée dans les humeurs.

Ainsi, nous arrivons à cette conclusion que *les propriétés humorales ne représentent qu'une certaine fraction dans l'ensemble des phénomènes de l'immunité, cette dernière étant dominée par des propriétés cellulaires*, qui apparaissent dans la presque totalité des cas d'immunité naturelle ou acquise. Parmi les cellules qui jouent le rôle prépondérant dans la lutte de l'organisme contre les microbes, les phagocytes occupent la première place. Comme ce sont les seuls éléments capables de résorber les cellules (que ces cellules appartiennent à l'organisme ou, comme les microbes, qu'elles lui soient étrangères), il est évident que leur activité prime toutes les autres. Les phagocytes agissent grâce à la sensibilité très développée qu'ils possèdent et qui leur permet de s'approcher et de saisir les microbes. Ils agissent aussi en digérant ces éléments étrangers d'une façon plus ou moins complète. Si ces propriétés sont suffisamment développées pour s'opposer à l'infection, l'organisme possède l'immunité naturelle. Lorsque au contraire la sensibilité ou le pouvoir digestif ne se développent que progressivement, l'immunité qui en résulte est dite immunité acquise.

La propriété de modifier ou d'augmenter le fonctionnement des cellules constitue évidemment un des apanages fondamentaux du protoplasma vivant. Aussi voyons-nous déjà chez les organismes les plus inférieurs une adaptation aux conditions du milieu, tout à fait comparable à la modification fonctionnelle des phagocytes dans l'immunité acquise. D'un autre côté, on trouve chez les organismes supérieurs des cellules autres que les phagocytes et qui manifestent également un certain pouvoir d'adaptation. C'est ainsi que les globules rouges des Lapins, immunisés contre l'effet toxique du sérum d'Anguille, acquièrent une résistance propre contre l'action dissolvante de l'ichtyotoxine. Tout récemment, MM. Ehrlich et Morgenroth ont signalé un nouvel exemple d'immunité du globule rouge contre l'isohémo-

toxine. Dans cet exemple, on ne trouve, d'après les recherches de ces auteurs, aucun concours d'antitoxine. Il s'agit donc, ici encore, d'un cas d'immunité acquise et purement cellulaire.

Dans la physiologie de la digestion intestinale, qui nous intéresse surtout par ses rapports avec les phénomènes de résorption ou digestion intracellulaire, nous rencontrons des faits analogues. Ainsi, comme l'a démontré M. Vassiliu, le pouvoir fermentatif du suc pancréatique s'adapte et se modifie selon le régime qu'on fait suivre aux animaux d'expérience.

Parmi les éléments figurés ce sont les phagocytes qui se distinguent par la facilité avec laquelle ils s'adaptent aux nouvelles conditions. Ce sont les éléments plastiques par excellence. L'immunité des cellules plus nobles se développe avec beaucoup plus de difficulté. Mais les cellules les plus différenciées elles-mêmes, comme les éléments nerveux, par exemple, sont capables de se modifier dans le sens de l'adaptation. Les cas nombreux d'accoutumance et d'habitude doivent être rangés dans la même catégorie et il est très probable que les phénomènes si variés, comme l'immunisation contre les microbes, contre les poisons solubles, contre les sensations pénibles et même contre les actes psychiques, dépendent en dernière analyse d'une même loi générale.

Conclusions.

1° L'immunité dans les maladies infectieuses n'est qu'un cas particulier de la résorption des éléments figurés en général.

2° Le phénomène le plus général dans l'immunité naturelle et acquise consiste dans une réaction phagocytaire.

3° Les phagocytes agissent en vertu de leur sensibilité et de leur pouvoir d'englober les éléments figurés et de les digérer.

4° La digestion intracellulaire se fait à l'aide de ferments, parmi lesquels les cytases (alexines ou compléments) occupent la première place.

5° Les cytases restent, dans l'organisme vivant, confinées aux phagocytes et ne sont pas sécrétées dans les plasmas. Elles peuvent passer dans les humeurs lors de la phagolyse ou avarie des phagocytes.

6° Les cytases sont aidées dans leur fonction digestive par une substance plus thermostable qui est la philocytase, substance sensibilisatrice ou corps intermédiaire.

7° La philocytase est un produit des phagocytes qui est le plus souvent excrété dans les plasmas.

8° Non seulement dans l'immunité naturelle, mais aussi dans

plusieurs cas d'immunité acquise l'organisme peut résister sans avoir besoin de la présence dans ses plasmas de la philocytase.

9° Les antitoxines sont, sinon en totalité, du moins en partie des produits des phagocytes.

10° L'immunité naturelle et acquise (active) est une fonction cellulaire.

M. le Président, au nom de la section, remercie MM. Buchner et Metshnikov, dont les importants travaux ont fait faire de si rapides progrès à la question de l'immunité.
