

partial synthesis, are compounds which act specifically on the uterus only. Hydrogenation of one double bond of their molecule causes all alkaloids to lose their action on smooth muscle, whereas alkaloids of the ergotamine group retain their inhibitory properties on the autonomous nervous system. These may even be increased by the process. Hydrogenation of these alkaloids has thus rendered possible the preparation of active compounds, endowed with inhibitory pro-

perties only and therefore better tolerated. Clinical investigation has shown the usefulness of the dihydro-compounds, especially of dihydro-ergotamine (e. g. in the treatment of migraine).

Consumption of ergot has risen considerably owing to the growing number of indications and cultivation of ergot has therefore been undertaken by artificial infestation, the various operations of which can be seen in the accompanying illustrations.

## Phagocytes, phagocytose et défense de l'organisme contre les infections

Notions classiques et données nouvelles

Par A. BOIVIN et A. DELAUNAY, Paris — Garches

On doit à un génial naturaliste, METCHNIKOFF<sup>1</sup>, la découverte des phagocytes et la démonstration du rôle capital que jouent ces curieuses «cellules qui mangent» dans la défense de l'organisme contre les bactéries pathogènes.

Les phagocytes sont des cellules capables d'appréhender des particules, de les englober en plein cytoplasme et enfin — du moins lorsque leur nature s'y prête — de les détruire en leur faisant subir une digestion intracellulaire. Ainsi que METCHNIKOFF l'a montré, les phagocytes se rencontrent chez les animaux les plus divers, pour y jouer des rôles fort variés. Ils interviennent dans la nutrition de certains êtres pluricellulaires inférieurs, comme les coelenterés et les spongiaires, pendant que de nombreux protozoaires (amibes, infusoires, etc.) se nourrissent par phagocytose, en capturant de minuscules proies qui sont souvent représentées par des bactéries. Les phagocytes assurent l'élimination des cellules appelées à disparaître au cours de ces grands remaniements de l'organisme qui caractérisent les métamorphoses des insectes, des batraciens, etc. Dans toute l'échelle animale, des êtres pluricellulaires les plus inférieurs à l'homme, ils remplissent constamment un véritable service de nettoyage de l'organisme, en détruisant non seulement les cellules devenues inutiles, mais encore toutes celles que le travail physiologique a usées ou qui viennent à mourir sous l'effet d'une action nocive quelconque s'exerçant sur elles<sup>2</sup>. Enfin, dans toute

<sup>1</sup> ELIE METCHNIKOFF est né en Russie près de Kharkov, il y a juste un siècle (1845). Une partie très importante de sa carrière scientifique se déroula à Paris, dans le cadre de l'Institut Pasteur. C'est là qu'il mourut en 1916. Il fut lauréat du Prix Nobel pour ses travaux sur l'immunité.

<sup>2</sup> Ainsi par exemple, comme on l'a découvert depuis METCHNIKOFF, des phagocytes capturent et détruisent sans trêve les vieux globules rouges du sang, alors que la moelle osseuse élabore constamment de nouveaux globules, pour les jeter dans le torrent sanguin. L'hémoglobine des globules est détruite; son fer est mis en circulation pour servir à la resynthèse de l'hémoglobine dans la moelle osseuse et la partie organique de sa molécule donne naissance à de la bilirubine, que le foie retire du sang pour l'éliminer avec la bile.

l'échelle animale également, ils exercent un effet protecteur contre les micro-organismes pathogènes: bactéries, protozoaires, etc. qui tentent d'envahir les tissus; avec plus ou moins d'efficacité d'un cas à l'autre, ces micro-organismes sont capturés et sont détruits par les phagocytes. C'est ce dernier aspect de la fonction phagocytaire qui va retenir maintenant toute notre attention.

Nous allons résumer les notions classiques concernant la morphologie et la physiologie des divers phagocytes, telles qu'elles résultent des travaux de METCHNIKOFF et de ses nombreux continuateurs. Puis nous exposerons des faits nouveaux, qui ont été mis récemment en évidence dans nos laboratoires du Service de Recherches immunologiques de l'Institut Pasteur<sup>1</sup>.

### A) Morphologie et physiologie des divers phagocytes

Dès qu'elles trouvent accès dans l'organisme, les bactéries pathogènes se heurtent à l'armée des phagocytes, sorte de gendarmerie cellulaire toujours prête à entrer en action. Chez l'homme et chez les animaux supérieurs, les phagocytes comprennent des éléments libres et mobiles et des éléments fixés.

Les premiers sont représentés essentiellement par les leucocytes polynucléaires ou microphages<sup>2</sup> et par

<sup>1</sup> Nous nous faisons un devoir de rendre hommage, ici, à la générosité conjuguée de l'Institut Pasteur et de la Fondation Rockefeller, qui nous a permis d'effectuer nos travaux, ainsi qu'à l'aide précieuse que nous ont apportée nos collaborateurs: Mme LEHOULT, Melle PAGÈS, Mme DELAUNAY, Mme DOUCET, Melle LIPARDY, M. SARCIRON, M. VENDRELY et M. LASFARGUES, appartenant les uns aux cadres de l'Institut Pasteur, les autres au Centre national de la Recherche scientifique.

<sup>2</sup> De façon plus précise, il s'agit des leucocytes polynucléaires «neutrophiles», caractérisés par les nombreuses et fines granulations à affinité neutrophile se rencontrant dans leur cytoplasme. Ce sont, de beaucoup, les leucocytes polynucléaires les plus répandus dans l'organisme. On connaît des polynucléaires acidophiles (ou eosinophiles) et des polynucléaires basophiles, mais les uns et les autres ne sont que des phagocytes peu actifs; au surplus, ils sont peu nombreux, aussi bien dans le sang que dans les tissus en inflammation.

les macrophages. Le leucocyte polynucléaire est une cellule mesurant 10 à 15  $\mu$  de diamètre; dans un cytoplasme abondant, il montre un noyau unique et très profondément lobé (d'où le qualificatif courant, mais inexact, de polynucléaire). Il se forme dans la moelle osseuse et passe de là dans le sang: normalement, on

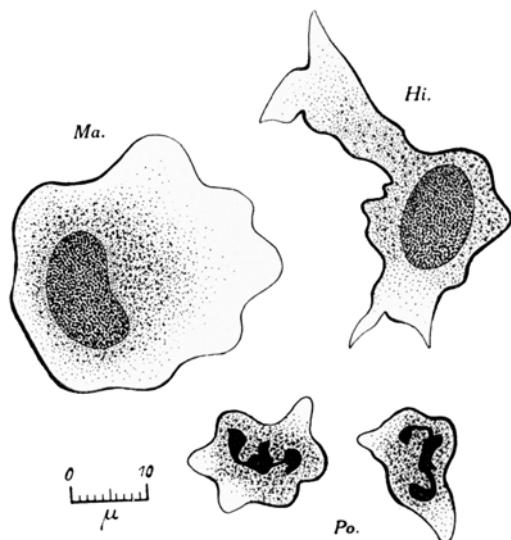


Fig. 1. *Phagocytes libres*. Deux polynucléaires (Po.) avec leur noyau profondément lobé et la déformation de leur corps par des pseudopodes (mouvement amiboïde); un histiocyte (Hi.) et un macrophage (Ma.) avec son noyau arrondi et sa membrane ondulante périphérique.

trouve dans le sang humain de 6000 à 8000 leucocytes (ou globules blancs) par  $\text{mm}^3$ , dont les deux tiers sont représentés par des polynucléaires. Au niveau des tissus infectés, le polynucléaire peut franchir la très mince paroi endothéliale des capillaires sanguins, pour passer dans la substance fondamentale du tissu conjonctif; c'est le processus de la diapédèse, connu depuis COHNHEIM, mais dont il était réservé à METCHNIKOFF de révéler la signification. Le macrophage est beaucoup plus volumineux (30 à 50  $\mu$ ); il comporte un noyau plus ou moins arrondi, noyé dans un cytoplasme abondant. Il semble résulter soit de la mobilisation d'une cellule particulière du tissu conjonctif, l'histiocyte, soit de la transformation et de la mobilisation d'une cellule conjonctive banale ou fibrocyte, soit enfin de l'évolution, *in situ*, d'un leucocyte mononucléaire<sup>1</sup> venu du sang par diapédèse (MAXIMOW, VON MOLLENDÖRFF, etc.). Quant aux phagocytes fixés, il s'agit de cellules bordant d'un revêtement très discontinu les capillaires sanguins ou encore les espaces lymphatiques de certains organes: foie (cellules de KUPFFER), rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, etc.; de ce fait, ces phagocytes se trouvent, en quelque sorte, postés en embuscade sur le trajet de la circulation sanguine et lymphatique.

<sup>1</sup> Les leucocytes mononucléaires (à noyau arrondi) comprennent diverses variétés; ils se forment dans les organes lymphoïdes: rate, ganglions lymphatiques, etc.

Tant qu'ils demeurent en suspension dans un liquide, les polynucléaires restent grossièrement arrondis, mais dès qu'ils entrent en contact avec un solide, ils rampent à la surface de ce dernier, grâce à des déformations continues de leur corps, avec émission et rétraction de pseudopodes, à la manière des amibes. Lorsqu'au hasard du mouvement amiboïde, un pseudopode vient à rencontrer une particule, il s'accroche à elle, l'englobe bientôt en pleine masse cytoplasmique; on dit qu'il y a phagocytose. Une petite vacuole se creuse dans le cytoplasme, autour de la particule, qui, lorsqu'elle est constituée par une matière digestible, ne tarde pas à disparaître sous l'action des enzymes cellulaires. Il en va ainsi, en particulier, des bactéries. Les macrophages se meuvent non pas par des pseudopodes proprement dits, mais par une membrane ondulante bordant la périphérie du cytoplasme; cette membrane n'est qu'une différenciation temporaire du cytoplasme, qui varie d'un moment à l'autre dans sa forme et son étendue.

Les macrophages sont des phagocytes encore plus puissants que les polynucléaires, car ils capturent et détruisent non seulement les bactéries, mais en outre les cellules usées ou mortes. Le même pouvoir phagocytaire énergique se retrouve chez les cellules fixées, qu'elles soient en contact avec le sang ou avec la

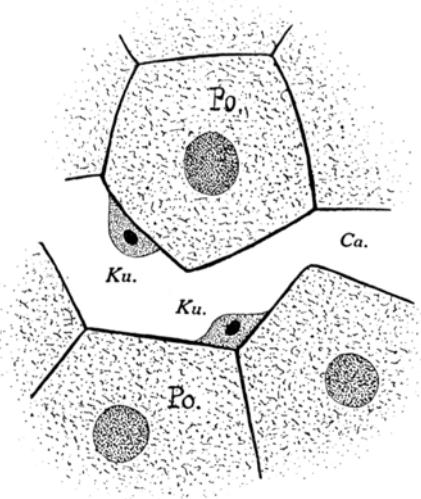


Fig. 2. *Phagocytes fixés*. Exemple: les cellules de KUPFFER (Ku.) du foie (Po. = les grandes cellules polyédriques du parenchyme hépatique; Ca. = la lumière d'un capillaire sanguin hépatique, avec son aspect anfractueux; ce capillaire est figuré vide de sang. Noter que les grandes cellules polyédriques sont en contact direct avec le sang, sans interposition d'un endothélium: les cellules de KUPFFER ont la valeur d'une paroi capillaire très discontinue).

lymph. Mais de plus, histiocytes-macrophages et phagocytes fixés jouissent de propriétés colloïdopexiques très marquées: ils fixent avec intensité les colloïdes, en particulier les matières colorantes colloïdales (bleu trypan, rouge Congo, azoprotéines, etc.), ce qui permet de les mettre facilement en évidence. On a

pris l'habitude de rapprocher les divers phagocytes à pouvoir colloïdopexique puissant, pour en faire, au total, le système réticulo-endothélial (ASCHOFF).

La facilité avec laquelle des bactéries sont phagocytées varie beaucoup: 1<sup>o</sup> avec l'espèce microbienne et même avec la variante en jeu; 2<sup>o</sup> avec le type de

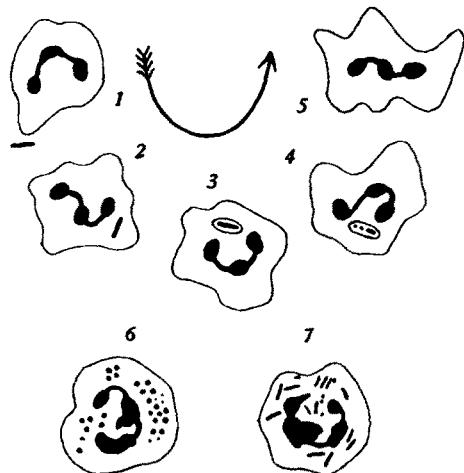


Fig. 3. *Phagocytose des bactéries par les polynucléaires.* 1—5 stades successifs de la phagocytose d'une bactérie. 1 un pseudopode se dirige vers une bactérie et va bientôt s'accoler à elle; 2 la bactérie est englobée en plein cytoplasme; 3 une vacuole se creuse autour d'elle; 4 la bactérie se désagrège sous l'action des enzymes cellulaires; 5 la bactérie a été totalement digérée; noter la continue déformation du polynucléaire (mouvement amiboïde). Deux polynucléaires ayant capturé de nombreuses bactéries: 6 des microcoques; 7 des bacilles qui sont en voie de digestion intracellulaire.

phagocytes et avec l'espèce animale que l'on considère. Toute bactérie capturée n'est pas nécessairement détruite: ainsi les polynucléaires appréhendent assez facilement les bacilles de la tuberculose, sans parvenir pourtant à les tuer; bien au contraire, ce sont les polynucléaires qui succombent en règle générale; les macrophages, par contre, parviennent à détruire les bacilles de la tuberculose qu'ils ont phagocytés. Chez le sujet infecté, les polynucléaires du sang et les phagocytes fixés embusqués le long des capillaires sanguins et des espaces lymphatiques de certains organes, englobent les bactéries qui circulent dans le sang et dans la lymphe. Pendant ce temps, les polynucléaires venus du sang par diapédèse et les macrophages s'attaquent aux microbes ayant pénétré dans l'intimité des tissus.

Là où des bactéries ont trouvé accès dans un organe, on note une réaction particulière: un état inflammatoire s'installe. Les vaisseaux sanguins sont dilatés, la substance fondamentale du tissu conjonctif est gonflée par du liquide venu du sang (œdème), des polynucléaires plus ou moins nombreux passent, par diapédèse, du sang dans les espaces intervasculaires, des histiocytes se mobilisent en macrophages, d'autres macrophages résultent de l'évolution de leucocytes mononucléaires venus du sang. L'intensité de l'appel des polynucléaires, au niveau des foyers bactériens, varie beaucoup selon l'espèce microbienne en jeu:

ainsi par exemple, tandis que le staphylocoque provoque un énorme appel leucocytaire, le bacille du charbon n'attire que très peu de leucocytes. Lorsque l'appel est important, il se forme du pus, constitué par l'accumulation d'un nombre colossal de polynucléaires, dont les uns sont encore vivants, dont beaucoup ont succombé, en particulier sous l'action de certaines toxines microbiennes dont nous parlerons bientôt. Dans les processus aigus, les macrophages interviennent surtout en fin d'infection: ils phagocytent alors les dernières bactéries et aussi toutes les cellules mortes, en particulier les leucocytes morts; ils nettoient, pourrait-on dire, le champ où la bataille s'est livrée entre microbes et polynucléaires et préparent le terrain aux processus de régénération et de cicatrisation. Lorsque leur rôle phagocytaire est terminé — faute de proies disponibles — ils s'immobilisent en histiocytes ou encore se transforment en fibrocytes capables d'élaborer du nouveau tissu conjonctif. Dans les infections chroniques, il arrive souvent que les macrophages occupent le premier plan de la scène. Ainsi en va-t-il, par exemple, dans le cas de l'inflammation tuberculeuse: la réaction cellulaire comporte essentiellement des éléments rappelant les plus petits leucocytes mononucléaires du sang (lymphocytes), et des macrophages ayant évolué en cellules «épithélioïdes» et en cellules «géantes» multinucléées (plusieurs noyaux bien distincts, disposés généralement en couronne ou en fer à cheval); ces macrophages transformés se montrent capables de détruire les bacilles de la tuberculose, par phagocytose; leur apparition paraît être condi-

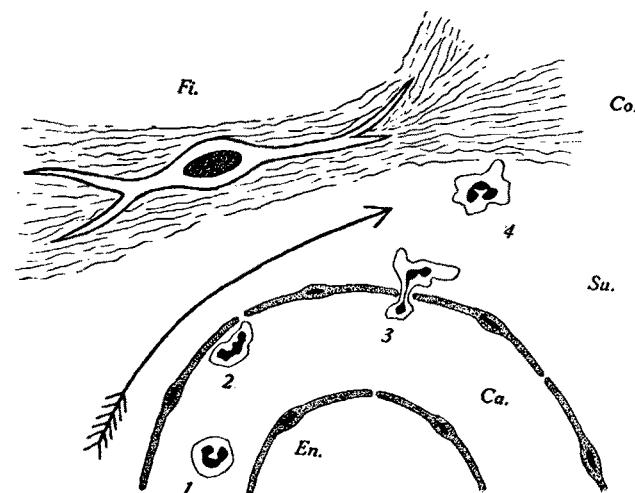


Fig. 4. *La diapédèse des polynucléaires.* 1—4 temps successifs de la diapédèse d'un polynucléaire, dans une région en proie à l'inflammation. 1 le polynucléaire, arrondi, est libre dans la lumière, dilatée, du capillaire sanguin (Ca.) bordé par des cellules endothéliales très plates (En.); 2 le polynucléaire s'accoste à la paroi du capillaire, rampe contre elle et vient insérer un pseudopode entre deux cellules endothéliales; 3 en s'étirant très fortement, le polynucléaire passe de la cavité vasculaire à l'atmosphère périvasculaire, représentée par la substance fondamentale du tissu conjonctif (Su.), gonflée par l'œdème; 4 le polynucléaire chemine dans cette atmosphère périvasculaire, en venant, par exemple, ramper à la surface des fibres conjonctives (Co.) et des fibrocytes (Fi.).

tionnée par certaines matières lipidiques et surtout par certaines matières protéïdiques *insolubles*, élaborées par les bacilles (SABIN, BOISSEVAIN, LAPORTE).

Après ce rappel de notions ayant acquis droit de cité dans la science, nous voudrions exposer un certain nombre de faits nouveaux, dont la plupart ont été mis récemment en évidence dans notre laboratoire. Ils concernent essentiellement le déterminisme de l'appel des polynucléaires aux points infectés: nous avons reconnu l'existence de substances d'origine microbienne, qui, les unes, provoquent la diapédèse et les autres l'entraînent. Quant au déterminisme exact de la mobilisation des histiocytes en macrophages, il demeure encore fort obscur.

#### B) Substances d'origine bactérienne qui provoquent l'appel des leucocytes

On savait, depuis longtemps, que non seulement les bactéries vivantes, mais encore les bactéries mortes et leurs autolysats attirent énergiquement les polynucléaires, à l'endroit où l'on vient à les injecter dans un tissu, dans le derme par exemple. Nous avons entrepris l'inventaire des constituants microbiens responsables de cette action<sup>1</sup>.

La propriété d'appeler les polynucléaires est assez banale: elle est dévolue à de nombreuses matières organiques, en particulier aux substances glucidiques et protidiques macromoléculaires (polysaccharides et protéines) d'origine animale ou végétale. Mais elle

— qui peuvent représenter, selon le cas, 1, 2, 5, 10, quelquefois 20 pour 100 du poids sec des microbes — occupent généralement une situation superficielle dans la cellule bactérienne; ils se libèrent déjà à partir des germes vivants, mais surtout à partir des germes morts et en voie d'autolyse. A l'unité de poids, ce sont les polysaccharides microbiens qui appellent le plus activement les polynucléaires. Mais précisons tout cela sur un exemple.

Vient-on à inoculer, dans le derme d'un cobaye, des staphylocoques vivants ou des staphylocoques tués par la chaleur? On provoque un vigoureux appel local de polynucléaires, tournant à la suppuration. Afin d'en juger, il suffit de prélever, quelques heures après l'inoculation, le lambeau de peau intéressé, puis de le débiter en coupes selon la technique usuelle des histologues: le tissu conjonctif sous-épidermique se montre infiltré par des myriades de polynucléaires. Or, le même résultat peut être obtenu en injectant, en solution dans un peu d'eau, quelques dixièmes de milligramme de la nucléoprotéine ou quelques centièmes de milligramme du polysaccharide spécifique qu'on a préalablement isolés d'un autolysat de staphylocoques, par des fractionnements chimiques appropriés. Une injection témoin de solution saline physiologique ne provoque jamais qu'une diapédèse très légère, ne tournant aucunement à la suppuration.

Bien plus actifs, à l'unité de poids, que les matières protéïdiques, susceptibles — contrairement à ces dernières — de se libérer déjà à partir des cellules microbiennes encore vivantes, les polysaccharides bactériens apparaissent comme étant les agents principaux de l'appel des polynucléaires. Ils semblent se rencontrer chez à peu près toutes les bactéries à «Gram positif»<sup>1</sup>. Ils existent, en particulier, chez ces puissants pyogènes que sont les staphylocoques, les pneumocoques, etc. Ils existent également chez les bacilles de la tuberculose et se montrent responsables de l'épisode initial et fugace à polynucléaires, que comporte l'infection par ces germes; la réaction ultérieure caractéristique, à éléments mononucléés, est essentiellement conditionnée, nous l'avons déjà dit, par des matières protéïdiques insolubles particulières, élaborées par les mêmes germes. Quant aux matières protéïdiques solubles, elles se rencontrent, semble-t-il, chez à peu près toutes les espèces microbiennes.

Les produits de la dégradation enzymatique partielle des protéines et des polysaccharides bactériens ou tissulaires (albumoses, peptones, dextrines, etc.) ont un pouvoir assez marqué d'attirer les leucocytes; ce pouvoir se trouve presque complètement aboli lorsqu'on passe aux produits terminaux de la dégradation enzymatique (acides aminés et sucres). La diapédèse qui s'installe à la suite des traumatismes et des brûlures

<sup>1</sup> C. R. Soc. Biol. 135, 368, 794, 1529 et 1580 (1941); 136, 132, 387 et 642 (1942). Rev. Immunol. 6, 307 (1941); 7, 33 et 134 (1942). Ann. Institut Pasteur 68, 72 (1942).

<sup>2</sup> Nous nous contenterons de rappeler, à cet égard, les magnifiques travaux d'HEIDELBERGER, d'AVERY et de leurs collaborateurs, sur les polysaccharides spécifiques des divers types de pneumocoques.

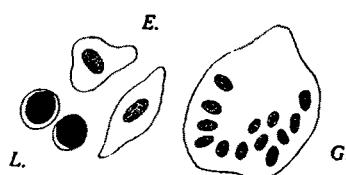


Fig. 5. Les cellules qui dominent dans l'inflammation tuberculeuse. L. cellules lymphoïdes, analogues aux lymphocytes du sang; E. macrophages transformés en cellules épithélioïdes; G. cellule géante résultant soit de la fusion de plusieurs cellules épithélioïdes, soit de divisions répétées du noyau d'une cellule épithélioïde (on discute encore à ce sujet).

atteint un très haut degré d'intensité avec les protéines microbiennes et plus encore avec les polysaccharides microbiens. Les protéines et les nucléoprotéines sont les constituants quantitativement les plus importants des cellules bactériennes; elles se libèrent au cours de l'autolyse des germes. Des polysaccharides se rencontrent chez de nombreuses bactéries; ce sont eux qui, souvent, sont responsables de la «spécificité sérologique» des différentes espèces bactériennes et même des «types antigéniques» particuliers qu'on peut distinguer dans une même espèce<sup>2</sup>. Les polysaccharides

<sup>1</sup> Ce sont les bactéries: staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, etc. qui dans la méthode de coloration de GRAM, au violet de gentiane et à l'iode, ne se décolorent pas sous l'action de l'alcool.

aseptiques des tissus<sup>1</sup> est, au moins en partie, l'effet de la libération de diverses substances actives par les cellules altérées: protéines, polysaccharides (glycogène) et principes résultant de leur dégradation partielle du fait des enzymes cellulaires. Mais l'émission de quelque principe particulier et hautement actif, de la part des cellules irritées ou lésées, n'est cependant pas exclue (MENKIN).

En réalité, au cours des infections, on assiste à un double déterminisme de l'appel leucocytaire. Au premier plan entrent en jeu les principes d'origine bactérienne. Mais les éléments cellulaires des tissus infectés et aussi les polynucléaires des amas purulents, lorsqu'ils viennent à mourir sous l'action conjuguée des toxines et des enzymes des microbes, libèrent également diverses substances actives, en s'autolysant. Nous avons pu le démontrer en ce qui concerne les polynucléaires et le glycogène qu'ils contiennent.

Normalement, les polynucléaires circulant dans le sang ne renferment que très peu de glycogène. Lorsqu'une infection se produit, les organes formateurs de leucocytes entrent en hyperactivité, pour couvrir l'intense diapédèse s'installant au niveau des tissus envahis par les microbes. Les leucocytes ainsi «mobilisés» sont chargés de glycogène. Quant ils viennent à mourir et à s'autolyser au sein des foyers infectieux, leur glycogène se libère et contribue aussitôt à provoquer l'appel local de nouveaux polynucléaires. On peut vérifier que le plasma de pus (obtenu par une centrifugation du pus, destinée à éliminer tous les éléments figurés) est très actif sur la diapédèse et que cette activité est due, pour une large part, au glycogène qu'il contient en abondance.

En ce qui concerne le mécanisme de l'action des substances actives sur la diapédèse, nous devons confesser notre grande ignorance. On ne sait pas au juste si les polynucléaires passent par effraction à travers l'endothélium vasculaire ou bien si dans les vaisseaux dilatés des territoires en inflammation, des pertuis ne s'établissent pas spontanément entre les cellules endothéliales, qui s'offriraient à la traversée des leucocytes. On sait encore moins ce qui, dans les mêmes territoires, incite les polynucléaires à quitter le courant sanguin et à venir s'accrocher aux parois vasculaires, pour y ramper quelques instants avant de parvenir à passer dans l'atmosphère périvasculaire, au prix d'un laborieux étirement de tout leur corps entre deux cellules endothéliales. Il y a là, proposé à la sagacité et à l'audace expérimentale des travailleurs, un champ de

recherches prometteur de résultats d'un gros intérêt. Il faudra également étudier, en détail, l'action sur la physiologie même des leucocytes des substances actives à l'égard de la diapédèse. Dans notre laboratoire, Melle PAGÈS<sup>1</sup> a déjà entrepris des premières recherches dans cette direction; elle a vu, en particulier, que les polysaccharides accroissent, dans des proportions importantes, le métabolisme respiratoire des polynucléaires, tel qu'on peut le déterminer par la méthode de WARBURG.

### *C) Substances d'origine bactérienne qui tuent les leucocytes ou qui entravent leur venue*

C'est par voie chimique que les bactéries exercent leur action nocive sur l'organisme:

1<sup>o</sup> grâce aux nombreux et puissants enzymes qu'elles élaborent et qui se libèrent, soit déjà pendant la vie des germes, soit surtout après leur mort, lorsqu'ils entrent en autolyse; ces enzymes peuvent provoquer des réactions chimiques tout à fait insolites chez l'hôte infecté;

2<sup>o</sup> grâce aux poisons de divers ordres qu'elles produisent; les mieux connus et les plus puissants d'entre eux sont les toxines, poisons macromoléculaires et antigéniques, qui comprennent les exotoxines et les endotoxines, se distinguant entre elles par leur mode de formation et de libération de la part des germes, par leur constitution chimique et par l'action générale qu'elles exercent sur l'organisme. Parmi les diverses toxines, on en rencontre qui tuent les leucocytes et d'autres qui empêchent seulement la diapédèse des cellules blanches.

#### *a) Les leucocidines, exotoxines tuant les leucocytes*

Beaucoup de toxines paraissent inactives sur les phagocytes. Ainsi par exemple, il ne semble pas que la toxine tétanique (exotoxine) puisse exercer une action nocive quelconque tant sur les polynucléaires que sur les macrophages, pas plus du reste que sur les cellules conjonctives banales; son action porte électivement sur les cellules nerveuses motrices. La toxine diphtérique (autre exotoxine) ne paraît pas davantage susceptible de nuire aux phagocytes, alors qu'elle exerce un certain pouvoir nécrosant à l'égard des cellules épithéliales et du tissu conjonctif. Que les phagocytes soient bien plus résistants aux exotoxines nécrosantes que les fibrocytes (cellules conjonctives), cela apparaît comme un fait général, à la suite des recherches poursuivies par LASFARGUES<sup>2</sup> dans notre laboratoire. Si l'on met en culture de tissu un fragment de rate, on assiste à une migration de polynucléaires, suivie d'une prolifération des fibrocytes et des histiocytes-macrophages. En travaillant en présence d'une exotoxine nécrosante puissante (toxine

<sup>1</sup> Toute irritation par des agents physiques, chimiques, microbien, etc. provoque une réaction inflammatoire s'accompagnant d'une diapédèse plus ou moins marquée et plus ou moins durable, selon le cas. Mais de beaucoup, ce sont les microbes qui se montrent les plus aptes à provoquer l'appel des polynucléaires: *en pratique*, la suppuration est l'indice d'une infection, encore que toutes les infections ne s'accompagnent pas nécessairement de suppuration; nous avons dit, par exemple, que le bacille du charbon n'amène qu'un appel leucocytaire très discret.

<sup>2</sup> C. R. Soc. Biol., sous presse.

<sup>2</sup> C. R. Soc. Biol. et Ann. Institut Pasteur, sous presse.

du staphylocoque, toxine du *Clostridium welchii* ou *Bacillus perfringens*), on retrouve la migration des poly-nucléaires et une certaine prolifération des histiocytes-macrophages, mais non pas la prolifération des fibrocytes. Au contact de ces toxines, les poly-nucléaires et les macrophages gardent intacts leur mobilité et leur pouvoir phagocytaire. Quant à l'action nocive sur les fibrocytes, elle est abolie par l'antitoxine spécifique correspondante.

Mais il existe des exotoxines dont l'action nocive s'exerce électivement sur les phagocytes, ou du moins sur les leucocytes poly-nucléaires: ce sont les leucocidines, qui tuent les poly-nucléaires. La plus connue d'entre elles est élaborée par le staphylocoque; elle se montre, du reste, tout à fait distincte de l'exotoxine nécrosante dont nous venons de parler<sup>1</sup>. Découverte par VAN DE VELDE dès 1894, elle a donné lieu, depuis lors, à de nombreux travaux: NEISSE et WECHSBERG, VALENTINE, PROOM, etc.; mais il nous reste encore beaucoup à apprendre à son sujet. Quoi qu'il en soit, nous pouvons nous faire une idée assez précise des phénomènes complexes se déroulant dans un foyer d'infection staphylococcique. Les polysaccharides et les nucléoprotéines libérés par les germes attirent en foule les poly-nucléaires, que la leucocidine bactérienne tue en grand nombre. De son côté, la toxine nécrosante tue les cellules du tissu infecté et spécialement ses fibrocytes. Les cellules mortes (leucocytes, fibrocytes, etc.), ainsi que la substance fondamentale du tissu conjonctif, sont bientôt détruites par les enzymes protéolytiques puissants que libèrent tant les staphylocoques eux-mêmes, que les leucocytes en voie de désagrégation. De ce fait, il se creuse, dans le tissu infecté, une poche remplie de pus, c'est-à-dire d'une accumulation de leucocytes, quelques-uns encore vivants mais la plupart morts, de cellules tuées et de débris cellulaires de toutes espèces. Le glycogène, ainsi que les albumoses et les peptones provenant des diverses cellules en voie de désorganisation, contribuent à provoquer sans trêve l'afflux de nouveaux poly-nucléaires, dans cette sorte de champ de bataille où s'affrontent microbes et phagocytes. A la périphérie du foyer infectieux veille un actif barrage de macrophages et nous savons déjà comment — en cas d'évo-

lution favorable — ces macrophages ont le dernier mot, en éliminant non seulement les germes ayant échappé aux poly-nucléaires mais encore toutes les cellules mortes (poly-nucléaires et autres) et en préparant ainsi la voie aux processus de régénération et de cicatrisation. Des leucocidines sont élaborées par d'autres germes pyogènes, comme le streptocoque et le pneumocoque par exemple.

Jusqu'à présent, nous n'avons parlé que d'exotoxines et nous avons vu certaines d'entre elles, les leucocidines, se montrer capables de tuer les poly-nucléaires. En passant aux endotoxines, nous allons trouver des poisons incapables de tuer les poly-nucléaires, mais hautement susceptibles d'en empêcher la diapédèse. Et cette remarquable propriété est l'apanage commun de toutes les endotoxines.

### b) Les endotoxines et leur propriété d'entraver la diapédèse

Les exotoxines sont élaborées par les bactéries pour être rejetées, plus ou moins rapidement, dans le milieu ambiant: on les retrouve dans les filtrats des cultures. Les endotoxines, au contraire, sont des constituants des cellules bactériennes, qui ne se libèrent que lorsque les germes viennent à mourir et à entrer en autolyse: pour les étudier, il faut s'adresser à des autolysats de corps bactériens, ou encore à des extraits de ces mêmes corps bactériens obtenus par divers procédés.

Les exotoxines sont des protéines. Les endotoxines ont, pour la première fois, été obtenues dans un état voisin de la pureté chimique par BOIVIN et MESROBEANU, en 1933, grâce à leur méthode à l'acide trichloracétique<sup>1</sup>. Depuis lors, elles ont donné lieu à de multiples recherches de la part de ces mêmes auteurs<sup>2</sup> et aussi de la part d'autres auteurs, spécialement dans les pays anglo-saxons: RAISTRICK, TOPLEY, FREEMAN et leurs collaborateurs<sup>3</sup>, MORGAN<sup>4</sup> et ses collaborateurs, MILES et PIRIE<sup>5</sup>, GOEBEL<sup>6</sup> et ses collaborateurs. Des méthodes diverses ont été utilisées pour retirer les endotoxines des corps bactériens: méthodes à l'acide trichloracétique, à la trypsine, au diéthylèneglycol, etc., sans parler de la simple autolyse des germes. Dès leurs premières publications, BOIVIN et MESROBEANU ont mis en évidence le rôle que jouent les glucides dans la constitution des endotoxines et ils ont montré que

<sup>1</sup> Le staphylocoque élabore toute une série de principes nocifs, parmi lesquels nous retiendrons:

une hyaluronidase, enzyme susceptible de fluidifier la substance fondamentale du tissu conjonctif, en s'attaquant à certaines matières polysaccharidiques spéciales, et de favoriser, par là-même, la désémination des germes (facteur de diffusion);

une exotoxine cumulant, semble-t-il bien, une action létale (elle tue les animaux par injection dans la veine), une action nécrosante s'exerçant particulièrement sur les fibrocytes (on la met en évidence par une injection dans la peau: elle provoque une nécrose localisée au point d'injection) et une action destructrice spéciale à l'égard des globules rouges (action hémolytique); c'est la toxine nécrosante dont il a été question plus haut;

une seconde exotoxine, douée de la seule activité hémolytique;

une troisième exotoxine, capable de tuer les poly-nucléaires: c'est la leucocidine.

<sup>1</sup> C. R. Soc. Biol. 144, 307 (1933); C. R. Acad. Sci. 198, 2124 et 2211 (1934).

<sup>2</sup> Voir, en particulier: Rev. Immunol. 1, 553 (1935); 2, 113 (1936); 3, 319 (1937); 4, 40, 197 et 469 (1938); 6, 86 et 273 (1940/41); 7, 16 et 97 (1942). Ann. Institut Pasteur 61, 426 (1938). Bull. Soc. Chim. Biol. 23, 12 (1941). Bull. Acad. Méd. 123, 564 et 744 (1940); 124, 145 (1941); 127, 95, 125 et 162 (1943).

<sup>3</sup> Brit. J. exp. Path. 15, 113 (1934). Biochem. J. 34, 307 (1940); 35, 564 (1941); 36, 340 et 355 (1942); 37, 601 (1943).

<sup>4</sup> Biochem. J. 31, 2003 (1937); 34, 169 (1940); 35, 1140 (1941). Helv. chim. Acta 21, 469 (1938). Brit. J. exp. Path. 21, 180 (1940); 23, 151 (1942).

<sup>5</sup> Brit. J. exp. Path. 20, 83, 109 et 278 (1939). Biochem. J. 33, 1709 et 1716 (1939).

<sup>6</sup> J. exp. Med. 81, 315, 331 et 349 (1945).

ces endotoxines s'identifient aux antigènes somatiques «complets» des bactéries à «Gram négatif». Chez les bactéries à «Gram positif» (pneumocoques, staphylocoques, etc.) et quelle que soit la méthode employée, les polysaccharides responsables de la spécificité des germes se libèrent aisément et se présentent alors comme des substances faiblement antigéniques<sup>1</sup> et non toxiques. Au contraire, chez les bactéries à «Gram négatif» (bacille typhique et autres *Salmonella*, dysentériques, colibacilles, vibrions, *Pasteurella*, *Brucella*, etc.) et tant qu'on a recours à des moyens pas trop brutaux, les polysaccharides responsables de la spécificité s'isolent en complexes à la fois fortement antigéniques et toxiques; une attaque plus brutale (chauffage en milieu faiblement acide) libère les polysaccharides spécifiques, en leur enlevant presque tout pouvoir antigénique<sup>2</sup> et toute toxicité; une attaque encore plus brutale (chauffage en milieu fortement acide) détruit ces polysaccharides et les transforme en sucres, dépourvus de spécificité. Les complexes dont il vient d'être question sont solubles dans l'eau, ils ne livrent rien aux solvants des lipides et résistent

énergiquement aux enzymes protéolytiques. Ils résultent de la combinaison en proportions quelque peu variables, semble-t-il bien, selon les méthodes mises en œuvre pour les obtenir à partir des bactéries, d'un élément polysaccharidique responsable de la spécificité, d'un élément phospholipidique et aussi d'un élément polypeptidique remarquablement résistant aux enzymes: ce sont les antigènes glucido-lipidiques de BOIVIN et MESROBEANU, qu'il est plus précis de qualifier de glucido-lipido-polypeptidiques. Des travaux tout récents de GOEBEL<sup>3</sup> jettent de premières lueurs sur la façon dont la toxicité des complexes glucido-lipido-polypeptidiques peut disparaître, au cours de leur dégradation progressive, dont le terme est représenté par les polysaccharides libres et absolument non toxiques.

Alors que l'effet sur l'organisme se montre extrêmement variable d'une exotoxine à l'autre, toutes les

<sup>1</sup> Contrairement aux idées primitivement émises par HEIDELBERGER et AVERY, au cours de leurs magnifiques recherches sur les polysaccharides spécifiques des pneumocoques, ces corps ne sont pas de purs haptènes, mais sont doués d'un certain pouvoir antigénique, toujours limité et variable d'une espèce animale à l'autre. Voir, à ce sujet, le *Rapport sur Les Antigènes somatiques et flagellaires des bactéries* présenté par l'un de nous devant le 1er Congrès des Microbiologistes de langue française, Paris (1938) (Ann. Institut Pasteur 61, 426 (1938)).

<sup>2</sup> Bull. Acad. Méd. 128, 357 (1944). Ann. Institut Pasteur, sous presse.

<sup>3</sup> J. exp. Med. 81, 315, 331 et 349 (1945).

endotoxines ont sensiblement la même action. Elles tuent les animaux avec des phénomènes congestifs, des troubles du côté de l'intestin, des perturbations du métabolisme glucidique, etc. (BOIVIN et MESROBEANU). Enfin, comme l'a montré l'un d'entre nous (DELAUNAY), toutes présentent la remarquable propriété d'entraver la diapédèse des polynucléaires<sup>1</sup>. Voici comment on peut mettre en évidence la chose.

Nous savons que l'injection, dans le derme d'un cobaye, de staphylocoques vivants ou morts, ou encore du polysaccharide qu'on peut isoler des staphylocoques par voie chimique, provoque, en quelques

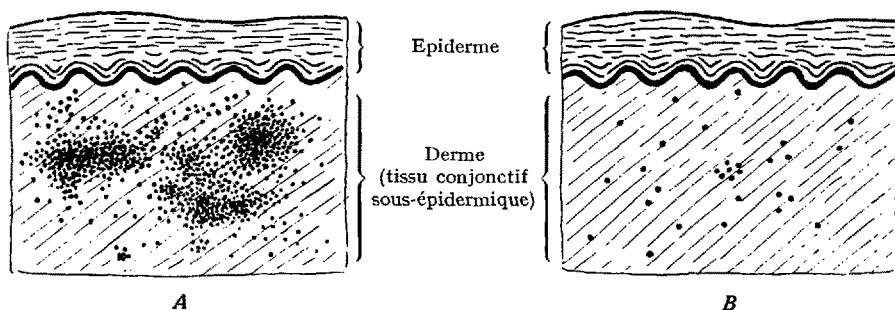


Fig. 6. Schémas montrant l'action inhibitrice des endotoxines sur la diapédèse des polynucléaires. On injecte, dans le derme d'un cobaye, quelques dixièmes de milligramme de polysaccharide de staphylocoque ou encore quelques dixièmes de cm<sup>3</sup> d'une suspension de staphylocoques tués par la chaleur. Quelques heures plus tard, on prélève le lambeau de peau intéressé, pour en faire des coupes perpendiculaires à l'épiderme. En A: chez l'animal témoin = gros afflux de polynucléaires (chaque point rond représente un polynucléaire). En B: chez l'animal intoxiqué par une dose sublétale d'une endotoxine = appel leucocytaire presque nul.

heures, un très abondant appel local de polynucléaires. Le même résultat est susceptible d'être obtenu avec bien d'autres microbes, avec leurs polysaccharides et leurs nucléoprotéines, avec des polysaccharides et des protéines de caractère banal, enfin avec des irritants chimiques, comme l'essence de téribenthine par exemple. Or rien de tel ne se produit plus chez l'animal qu'on a préalablement intoxiqué par injection intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée d'une dose létale ou sublétale<sup>2</sup> d'une endotoxine quelconque: un état d'inhibition générale et presque totale de la diapédèse s'est établi chez lui. Ajoutons que là où a lieu l'injection irritante, l'œdème caractéristique de toute inflammation se forme, malgré l'absence de diapédèse; cela marque bien l'indépendance des troubles de per-

<sup>1</sup> C. R. Soc. Biol. 135, 1529 (1941); 136, 259 et 387 (1942); 137, 96, 209 et 265 (1943); 138, 27, 345 et 432 (1944). Rev. Immunol. 7, 33 et 134 (1942); 8, 30 (1943).

<sup>2</sup> Toutes les endotoxines présentent à peu près la même toxicité. Une dose sublétale, pour le cobaye, c'est par exemple un ou quelques dixièmes de milligramme de substance; au milligramme, on tue l'animal. A dose bien plus faible (millième de milligramme, par exemple), une endotoxine n'a plus d'action inhibitrice sur la diapédèse; bien mieux, elle provoque un certain appel leucocytaire là où l'on vient à l'injecter dans le derme. Ajoutons que dès qu'ils sont libérés de toute combinaison lipido-polypeptidique, par décomposition des complexes, les polysaccharides spécifiques des germes à «Gram négatif» se montrent tout aussi capables de déclencher l'afflux des polynucléaires que les polysaccharides libres des germes à «Gram positif».

méabilité aux liquides d'une part, aux cellules blanches d'autre part. L'action inhibitrice d'une endotoxine, sur la diapédèse, est chose passagère: elle ne persiste que pendant les quinze ou vingt heures durant lesquelles se maintiennent les effets nocifs généraux du poison microbien (état de prostration, diarrhée, phénomènes congestifs du côté des différents viscères, troubles des régulations glycémique et lactacidémique, etc.). Lorsqu'on a mis en œuvre des bactéries vivantes ou tuées, on voit l'afflux local des leucocytes s'amorcer vers la vingtième heure après l'injection toxique, alors que commence à s'atténuer l'effet du poison, pour s'amplifier ensuite et atteindre bientôt son intensité usuelle. Enfin, quand on opère chez un animal préalablement immunisé, soit par voie active, soit par voie passive, contre l'endotoxine considérée, on ne note pas plus d'action inhibitrice sur la diapédèse que d'effets nocifs généraux, lorsqu'on vient à lui injecter une dose — même létale pour le témoin — de cette endotoxine<sup>1</sup>.

Il est probable que l'endotoxine agit en modifiant en quelque manière les propriétés de l'endothélium à travers lequel doivent passer les polynucléaires; toutefois, l'état actuel de nos recherches ne nous permet pas encore de proposer une explication vraiment solide du phénomène. Mais ce qui ressort nettement de nos expériences, c'est qu'*in vitro* les endotoxines n'exercent pas d'effet nocif sur les leucocytes, qui gardent absolument intacts leur morphologie, leur mobilité et leur pouvoir phagocytaire. Tout aussi bien, les polynucléaires qu'on peut isoler soit du sang, soit du péritoine préalablement irrité par une injection de bouillon stérile, chez un animal intoxiqué par une endotoxine, n'ont rien perdu de leur vitalité. Ajoutons que chez les animaux intoxiqués, les éléments réticulo-endothéliaux (histiocytes-macrophages et phagocytes fixés) conservent également leurs propriétés normales, en particulier leur pouvoir phagocytaire à l'égard des bactéries et leur pouvoir colloïdopexique vis-à-vis des colorants colloïdaux, comme le bleu trypan et les azo-protéines par exemple. Aucun type de phagocytes ne paraît donc s'altérer dans ses propriétés intrinsèques, sous l'effet des endotoxines.

### c) Le pouvoir «pro-infectieux» des endotoxines

Il est banal d'admettre que l'intervention de multiples facteurs extérieurs (conditions physiques défavorables: température, etc.; alimentation quantitativement ou qualitativement déficiente; etc.) puisse aboutir — toutes autres conditions demeurant égales — à une augmentation de la gravité des infections expérimentales ou spontanées. Sans doute, les moyens généraux de défense de l'organisme se trouvent-ils amoind-

ris dans leur efficacité. Mais des substances d'origine bactérienne peuvent entrer en jeu pour favoriser l'infection, c'est-à-dire pour frayer en quelque manière la voie à la pullulation et à la dissémination des germes dans l'organisme. Ainsi en va-t-il, en particulier, des hyaluronidases ou facteurs de diffusion fluidifiant la substance conjonctive fondamentale, des enzymes protéolytiques bactériens, des toxines nécrosantes qui désorganisent les tissus et facilitent leur invasion par les germes aérobies et anaérobies. Ainsi en va-t-il, encore, des leucocidines tuant les polynucléaires et des endotoxines entravant leur diapédèse. Toutes ces substances pourraient être groupées sous l'appellation générale d'«agressines», en reprenant — pour en étendre considérablement le sens — un mot créé par BAIL il y a longtemps déjà et autour duquel se sont ouvertes tant de discussions.

Etant donné le rôle de tout premier plan que joue la phagocytose dans la défense de l'organisme contre la pullulation des bactéries pathogènes, on peut s'attendre à voir les endotoxines favoriser nettement le déroulement des processus infectieux, par l'entraîne qu'elles apportent à la diapédèse des polynucléaires. L'expérience n'a pas trompé notre attente<sup>1</sup>. Chez des animaux qui viennent de recevoir une dose sublétale d'une endotoxine, le nombre minimum de bactéries d'une souche donnée, nécessaire pour déclencher une infection mortelle, se trouve très diminué (100 fois, 1000 fois, par exemple), par rapport à ce qu'il est chez les témoins. L'activité «pro-infectieuse» d'une endotoxine déterminée s'exerce, non seulement contre le germe d'où provient cette endotoxine, mais encore vis-à-vis des autres germes à «Gram négatif», aux endotoxines non sérologiquement apparentées à la première, et vis-à-vis des germes à «Gram positif», non producteurs d'endotoxines. Ainsi par exemple, une dose intraveineuse de deux centièmes de milligramme d'endotoxine du bacille d'Aertryck (*Salmonella*) ou d'un colibacille, qui rend malade la souris durant 24 heures sans la tuer, sensibilise très nettement le même animal à l'infection expérimentale soit par le bacille d'Aertryck (typhoïde des souris), soit par le bacille paratyphique B ou par le bacille typhique (autres *Salmonella*), soit par une *Pasteurella* — tous germes à «Gram négatif» — soit par le streptocoque, par le pneumocoque ou par la bactéridie charbonneuse — tous germes à «Gram positif»<sup>2</sup>. Nous avons obtenu des résultats du même ordre chez le cobaye.

Pour déclencher, par une voie d'inoculation bien définie, une infection mortelle chez une proportion appréciable d'animaux appartenant à une espèce dé-

<sup>1</sup> C. R. Soc. Biol. 136, 704 (1942); 137, 585 (1943). Bull. Acad. Méd. 127, 274 (1943); 128, 305 (1944). Rev. Immunol. 7, 193 (1942); 8, 148 (1943); 9, 1 (1944/45). Ann. Institut Pasteur 71, 168 (1945).

<sup>2</sup> L'inoculation des germes infectants est faite 3 heures après l'injection intraveineuse de l'endotoxine; elle a lieu par voie péritoneale, sauf pour le charbon qu'on inocule par voie sous-cutanée.

<sup>1</sup> La spécificité d'une endotoxine est conditionnée par la spécificité du polysaccharide entrant dans sa constitution. Les divers types antigéniques de *Salmonella*, de colibacilles, etc. présentent chacun une endotoxine particulière, pourvue de son polysaccharide propre.

terminée, il faut mettre en œuvre au moins un certain nombre minimum d'individus bactériens appartenant à une souche donnée<sup>1</sup>. Lorsqu'on utilise un nombre nettement inférieur des mêmes bactéries, il est fréquent qu'on provoque une infection occulte, décelable seulement à l'ensemencement des organes. Il en va ainsi, par exemple, en ce qui regarde l'infection de la souris par le bacille d'Aertryck, la rate étant alors l'organe où l'on retrouve le plus aisément le germe en cause. Le passage par la souris, en infection inapparente, n'atténue en rien la virulence du bacille d'Aertryck. Dans une pareille infection occulte, une sorte de *modus vivendi* s'établit entre l'hôte et le parasite, qui souvent se trouve détruit à la longue, soit par la disparition totale et définitive des germes, soit, au contraire, par leur soudaine pullulation engendrant une infection apparente et fréquemment mortelle. Le mécanisme de cet équilibre assez instable entre hôte et parasite nous échappe encore; on peut penser, cependant, que des phagocytes doivent intervenir, pour empêcher l'invasion générale de l'organisme à partir des foyers spléniques permanents. Or l'expérience nous a montré que l'intoxication par une endotoxine permet de rompre le *modus vivendi* en question, au détriment de l'organisme. Ainsi, des souris qui ont reçu une dose suffisamment faible de bacilles d'Aertryck vivants de virulence modérée (par exemple, 500 individus bactériens d'une souche tuant à 10 000), ne font généralement pas de «typhoïde», mais gardent usuellement, pendant des semaines et des mois, des germes vivants dans leur rate. Si l'on vient à leur injecter, plusieurs semaines après l'infection, une dose sublétale d'endotoxine colibacillaire, on voit la majorité d'entre elles mourir en dix à quinze jours de typhoïde des souris. L'intoxication, par le poison de la diapédèse, a donc transformé en infection à marche progressive une infection jusqu'à présent occulte.

Tous les faits dont nous venons de rendre compte sont relatifs à des expériences portant sur des animaux. Il y a lieu de penser, par analogie et jusqu'à mieux informé, que des interactions bactéries-phagocytes du même ordre doivent jouer également chez l'homme en proie à l'infection. Qu'on se souvienne d'une constatation faite maintes fois en clinique humaine: l'«abcès de fixation» qu'on cherche à provoquer dans un but thérapeutique, au cours de la typhoïde, se développe mal chez le sujet gravement atteint, profondément intoxiqué par les poisons du bacille typhique et spécialement par son endotoxine; n'est-ce-pas le clair indice d'une inhibition de la diapédèse par cette endotoxine?

#### D) Immunité cellulaire et immunité humorale

Ainsi donc, les divers phagocytes représentent, au total, une gendarmerie cellulaire immédiatement prête

<sup>1</sup> Toutes autres conditions égales, ce nombre minimum est d'autant plus faible que la virulence de la souche est plus grande.

à entrer en action, qui poursuit pied-à-pied la lutte contre les bactéries pathogènes partout où celles-ci viennent à trouver accès dans l'organisme et qui ne cesse d'intervenir jusqu'à ce que le sujet infecté ait remporté la totale victoire sur les microbes... ou bien qu'il succombe. Certes, l'activité d'un phagocyte est très variable selon la nature même de ce phagocyte (polynucléaire, macrophage ou phagocyte fixé), selon l'espèce animale d'où il provient et surtout selon l'espèce bactérienne que l'on considère, mieux même selon la souche en jeu dans cette espèce, caractérisée par son degré propre de virulence. Mais quoi qu'il en soit, elle s'exerce — à des degrés très divers il est vrai — contre tous les microbes, elle est de caractère essentiellement non spécifique.

L'organisme en proie à l'infection est susceptible d'élaborer peu à peu des moyens de défense nouveaux et de caractère strictement spécifique ceux-là, car ils sont faits, pourrait-on dire, à l'exacte mesure des germes infectants. Il s'agit de protéines particulières, aux propriétés tout à fait remarquables, qui apparaissent dans le sang et dans les humeurs des sujets infectés: ce sont les anticorps, dont nous allons préciser le rôle dans la lutte contre les bactéries. Leur élaboration par l'organisme en butte aux injures des microbes représente un exemple, particulièrement spectaculaire, de cette extraordinaire capacité d'adaptation — on serait tenté de dire, avec CUÉNOT, de cette prodigieuse faculté d'invention — qu'on retrouve à chaque pas en Biologie.

Les anticorps se produisent en réponse à la mise en liberté, dans l'organisme, de certains constituants macromoléculaires des bactéries, qu'on appelle des antigènes. L'élaboration d'un anticorps paraît résulter d'une sorte de mise en forme d'une molécule de globuline normale sur le « gabarit » offert par la molécule de l'antigène, la globuline perdant sa structure « secondaire » originelle, pour en acquérir une nouvelle, fonction de la constitution même de l'antigène sur lequel elle vient se mouler<sup>1</sup>. Les remarquables et toute récentes expériences de PAULING et CAMPBELL, qui ont démontré la possibilité d'obtenir des anticorps *in vitro* et sans le concours d'aucune cellule, par transformation d'une globuline normale sous l'effet d'un antigène, viennent tout à fait à l'appui de cette interprétation. En ce qui concerne le lieu de formation des anticorps, on a regardé longtemps du côté des cellules réticulo-endothéliales, remarquables par leur pouvoir colloïdopexique; mais des travaux tout récents (ceux de WHITE, DOUGHERTY et CHASE, DE KASS, DE HARRIS, GRIMM, MERTENS et EHREICH) attirent vivement l'attention sur le tissu lymphoïde (lymphocytes) comme

<sup>1</sup> Dans toute molécule protéique on doit considérer: 1<sup>o</sup> une structure « primaire », résultant de la nature des acides aminés constituants et de la formule selon laquelle ils se groupent, en mode périodique, le long de la chaîne polypeptidique; 2<sup>o</sup> une structure « secondaire », résultant de la façon dont cette chaîne polypeptidique se trouve plissée ou pelotonnée.

producteur à la fois des globulines normales et des globulines modifiées en anticorps.

La propriété fondamentale d'un anticorps est de pouvoir se combiner avec l'antigène correspondant, *et seulement avec cet antigène particulier*, dès qu'il vient à le rencontrer; c'est ce qu'on traduit en parlant du caractère spécifique de la combinaison de l'anticorps avec l'antigène. De là dérive l'action antiinfectieuse des anticorps.

Lorsque l'antigène est une exotoxine, l'anticorps correspondant a la valeur d'une antitoxine, car le poison bactérien perd toute action nocive à partir du moment où il est entré en combinaison avec la globuline-anticorps. Cela explique l'emploi: 1° à titre thérapeutique, des sérums antidiphthérique, antitétanique, etc., riches en antitoxines; 2° à titre préventif, des vaccins «anatoxiques» de RAMON, susceptibles de faire apparaître, dans l'organisme, les antitoxines diphthérique, tétanique, etc.

L'antigène peut être une de ces substances polysaccharidiques qui existent si fréquemment à la surface des cellules bactériennes, tantôt en combinaison très lâche (germes à «Gram positif»), tantôt en combinaison glucido-lipido-polypeptidique relativement solide (germes à «Gram négatif»). Dans les deux cas, la spécificité de l'antigène est déterminée par la constitution du polysaccharide, qui se montre variable non seulement d'espèce à espèce, mais même de type antigénique à type antigénique dans une même espèce (par exemple: les nombreux types de pneumocoques, de *Salmonella*,

se produit: la bactérie, qui était primitivement recouverte d'une couche glucidique, se trouve tapissée maintenant d'un film protéique, représenté par la globuline-anticorps combinée au polysaccharide-antigène. Cela ne change en rien la vitalité même de la bactérie, qui demeure parfaitement vivante et capable de se multiplier, mais modifie du tout au tout son comportement vis-à-vis des électrolytes (phénomène de l'agglutination) et surtout vis-à-vis des phagocytes.

*La bactérie chargée d'anticorps constitue, pour les divers phagocytes, une proie beaucoup plus aisée que la même bactérie non recouverte d'anticorps*<sup>1</sup>. Aussi, les anticorps correspondant aux antigènes «somatiques» jouissent-ils de propriétés antiinfectieuses, dues à leur pouvoir «opsonisant», c'est-à-dire à leur capacité de sensibiliser spécifiquement les bactéries à la phagocytose (très nombreux travaux, au premier rang desquels il convient de citer ceux de WRIGHT en Angleterre et ceux de NEUFELD en Allemagne). Dans le cas des bactéries à «Gram négatif», les anticorps somatiques ajoutent à leur action opsonisante une action antiendotoxique, puisque les antigènes complets de ces germes sont en même temps des endotoxines (BOIVIN et MESROBEANU). Ce sont ces propriétés antiinfectieuses des anticorps somatiques qu'on met en œuvre, sur le plan curatif, avec les sérums antibactériens (sérum antipneumococcique, etc.) et sur le plan préventif avec les vaccins bactériens (vaccin antityphoïdique, etc.).

Ainsi, pendant que les phagocytes poursuivent une lutte de tous les instants contre les bactéries infectantes, l'organisme élabore progressivement des anticorps capables de neutraliser les toxines microbiennes (exo- et endotoxines) et de soulager l'effort des phagocytes en sensibilisant les microbes à leur action germicide. Dans un but curatif, on peut administrer des anticorps tout formés, en injectant des sérums thérapeutiques antitoxiques, ou antibactériens c'est-à-dire opsonisants. Quant à ces remarquables médicaments antiinfectieux que sont les corps sulfamidés et la pénicilline, ils ne semblent modifier en rien l'activité des phagocytes, pas plus du reste que la production des anticorps; mais en exerçant un effet *bactériostatique*, en entravant de façon plus ou moins énergique la multiplication des germes, ces substances facilitent aux phagocytes leur victoire totale sur les microbes. Après la guérison d'une infection causée par un germe donné, les anticorps correspondant à ce germe persistent dans l'organisme pendant un temps plus ou moins long et ils contribuent, au moins pour une importante part, à expliquer

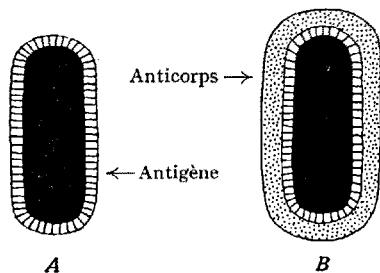


Fig. 7. Schémas représentant: en A, une bactérie avec son corps superficiellement recouvert de l'antigène somatique, à base polysaccharidique; en B, la même bactérie après qu'elle est venue en contact avec l'anticorps et que la globuline-anticorps s'est combinée à l'antigène. B est beaucoup plus aisément phagocytable que A: action opsonisante de l'anticorps. Mais l'anticorps, à lui seul, ne suffit aucunement à tuer la bactérie.

de colibacilles, etc.). Administrés à l'état libre, les polysaccharides ne sont que faiblement antigéniques; ils deviennent puissamment et régulièrement antigéniques lorsqu'on les administre encore fixés aux corps bactériens. Quant aux complexes glucido-lipido-polypeptidiques, ils sont aussi fortement et aussi régulièrement antigéniques à l'état isolé que lorsqu'ils sont encore fixés aux corps microbiens. Quand l'anticorps répondant à un polysaccharide donné vient à atteindre une bactérie porteuse, en surface, de ce même polysaccharide, la combinaison anticorps + antigène

<sup>1</sup> L'action sensibilisante, vis-à-vis de la phagocytose, est encore plus marquée lorsqu'intervient, en plus de l'anticorps ou «sensibilisatrice» de BORDET, le «complément» de BORDET. Il s'agit d'un facteur non spécifique, présent dans tous les sérums frais, et qui se résout en réalité en plusieurs composantes chimiques distinctes, dont des travaux récents viennent de nous révéler la nature (ECKER, PILLEMER). D'après les recherches de Mlle PAGÈS, qui se poursuivent actuellement dans notre laboratoire, le complément serait, en outre, capable d'une certaine action sur les leucocytes eux-mêmes, dont il élèverait nettement le métabolisme respiratoire.

l'établissement de cet état d'immunité spécifique à la réinfection par le même germe, dont PASTEUR a révélé l'existence au cours de ses immortels travaux.

La collaboration des phagocytes et des anticorps, au sein de l'organisme infecté, est maintenant chose bien connue et partout admise. Mais cette notion, qui nous paraît si évidente, n'a trouvé droit de cité en immunologie, qu'après bien des discussions. En effet, à la théorie cellulaire de l'immunité, si brillamment fondée par METCHNIKOFF, s'opposa presque aussitôt une théorie *purement humorale*, que prônèrent spécialement les savants allemands: BUCHNER, PFEIFFER, etc. Alors les controverses furent nombreuses et acharnées entre les deux conceptions rivales. A l'heure actuelle et depuis assez longtemps déjà, la paix est faite entre elles, car elles sont venues se concilier, se fondre dans une théorie cellulo-humorale plus générale et plus «compréhensive<sup>1</sup>». Ainsi en va-t-il souvent dans les domaines les plus divers de la Science où, un jour ou l'autre et devant le progrès de nos connaissances, on voit tomber les apparentes contradictions qu'a pu

<sup>1</sup> Nous devons nous borner ici à ces indications très sommaires et combien générales. Nous renvoyons, pour tous détails, aux traités d'Immunologie et particulièrement au magistral *Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses*, de BORDET, dont la dernière édition est de 1939. On pourra trouver prochainement, dans notre Ouvrage actuellement sous presse, *L'Organisme en Lutte contre les Microbes*, un exposé détaillé et au courant des derniers travaux, des processus défensifs cellulaires et humoraux que l'organisme met en œuvre contre les bactéries pathogènes.

soulever un moment une étude encore insuffisamment poussée des phénomènes. La Science immunologique est en plein essor et on est en droit d'attendre, de ses progrès futurs, tout à la fois les plus intéressantes révélations d'ordre théorique et les plus importantes applications pratiques, applications à cet art, sacré entre tous, de prévenir et de guérir les maladies, de faire reculer, toujours plus loin, les frontières de la Mort.

### Summary

After the evocation of classic notions about morphology and physiology of free and fixed phagocytes, and their role in the defense of organism against infections, writers give new observations on two principal points.

1. They show that polysaccharids, to which the gram-positive bacteria owe their specificity, are the most important agents responsible of the migration of polymorphonuclear leucocytes in inflamed connective tissue.

2. They show that bacterial endotoxins, nature of which is glucido-lipido-polypeptidic, and which are also antigens O "complets" of gram-negative micro-organisms, appear able to stop the coming of polymorphonuclears in inflamed connective tissues. The endotoxins kill not leukocytes; they are not leucocidins, but they prevent diapedesis through a mechanism still obscure. For this reason, they favour the development of infections.

Ultimately, writers tell how the two great theories of immunity, cellular theory of METCHNIKOFF and humoral theory of german authors, can marry together: in vivo, phagocytes have the first and also the last word to kill bacteria, but their work is very much easier after opsonization with antibodies.

## Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. — Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Per i comunicati provvisori è responsabile solo l'autore. — The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Electrophorèse de protéines musculaires

En 1937, TISELIUS<sup>1</sup> mettait au point un remarquable appareil qui bientôt, avec les perfectionnements apportés à la méthode optique originelle par SVENSSON<sup>2</sup> d'une part, LONGSWORTH<sup>3</sup> d'autre part, permettait l'acquisition de précieux renseignements dans de nombreux domaines de la biochimie des protéines. Obtenir des renseignements analogues au sujet de la structure protéique du muscle strié correspondait à un besoin urgent.

La méthode électrophorétique pose des exigences particulières en ce qui concerne la force ionique des solutions de protéines que l'on veut analyser. Nos recherches ont été effectuées à une force ionique ( $\mu$ ) de 0,15 et l'extraction pratiquée au moyen d'une solution de cette force ionique, convenablement tamponnée à un pH voi-

sin de 7,5 (optimum de solubilisation de l'ensemble des protéines musculaires): cette solution contenait en conséquence 0,048 m de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  et 0,06 m de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Dissection, réduction des muscles en pulpe, extraction, élimination de la pulpe par centrifugation, préparation de l'extrait par dialyse prolongée pendant 48 h, sont les opérations préalables à l'électrophorèse proprement dite et qui doivent toutes être effectuées à une température voisine de 0° C, afin d'éviter la dénaturation.

En variant le pH du liquide de dialyse, mais non celui de la solution d'extraction, on peut établir, pour chacun des constituants mis en évidence, une courbe de vitesse de migration en fonction du pH qui sert à le caractériser assez étroitement. Nous avons ainsi étudié le comportement d'extraits de *muscles de Grenouille au repos et fatigués*, dans une zone de pH couvrant l'intervalle 6,30 à 8,10 (l'étude des pH inférieurs et supérieurs s'est heurtée à des difficultés provenant de l'instabilité, à ces pH, des protéines de nos extraits).

<sup>1</sup> TISELIUS, A.: Trans. Far. Soc. 33, 524 (1937).

<sup>2</sup> SVENSSON, H.: Koll. Zs. 87, 181 (1939).

<sup>3</sup> LONGSWORTH, L. G.: J. Am. chem. Soc. 61, 529 (1939).