

femme atteinte d'exostoses multiples a eu cinq enfants sur six et trois petits-enfants sur cinq chez lesquels les mêmes tumeurs se sont développées.

Il en est quelquefois ainsi pour le *cancer*; en vertu d'une prédisposition, certaines glandes ou certaines portions du tissu conjonctif deviennent le siège d'un travail de prolifération qui aboutit à la formation d'une tumeur. Cette prédisposition paraît être toute locale; il n'est pas établi qu'elle se rattache, comme on l'a dit, à la diathèse herpétique, et, pour ce qui est de la diathèse cancéreuse, que l'on in-

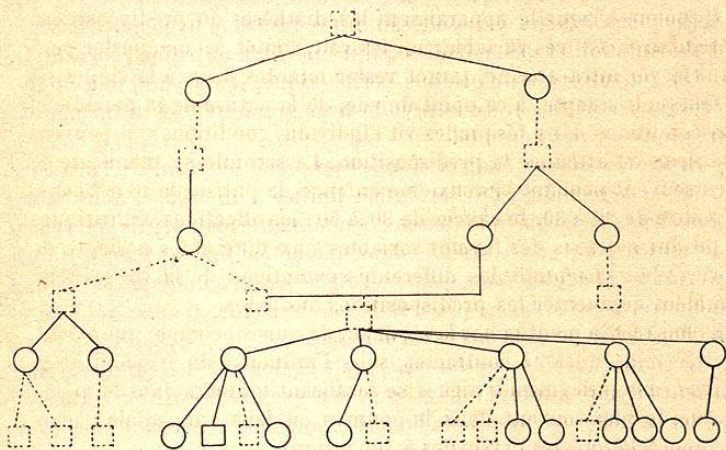


Fig. 38. — Schéma d'une famille de daltonistes, d'après Horner. Les carrés représentent les garçons, les cercles représentent les filles, les carrés ponctués les daltonistes.

voquait naguère pour expliquer la multiplicité des tumeurs et la cachexie, on peut dire qu'elle n'existe pas; si les tumeurs sont multiples, c'est que les éléments de la tumeur primitive provoquent le développement de néoplasies secondaires dans les différents points de l'organisme où ils sont transportés par les lymphatiques et les veines; si le sang s'appauvrit en globules et en matériaux solides, c'est que la tumeur apporte par elle-même un trouble profond dans la nutrition générale. L'hérédité du cancer paraît d'ailleurs être moins fréquente qu'on ne le dit généralement. Il ne faut pas oublier, en effet, que cette maladie est une de celles que l'on observe le plus fréquemment et que sa coïncidence chez plusieurs membres d'une même famille ne prouve pas absolument qu'elle soit transmise par l'hérédité. Il est des cas, cependant, où le doute n'est pas possible :

tel est l'exemple cité par Broca d'une famille dont 16 membres sur 27 ont été atteints de cancer. Si la nature parasitaire de cette maladie vient à être démontrée, on devra rapporter cette prédisposition à la transmission de conditions favorisant la réceptivité de son microbe pathogène.

Certaines *affections cutanées* sont transmissibles par voie d'hérédité. Il en est ainsi de l'*ichtyose*, des *nævi*, de la *dermatite bulleuse* décrite par Valentin, de la *kératose pileuse* et de l'*aplasié moniliforme des cheveux et des poils*; nous avons constaté l'existence de ce dernier état morbide chez quatre personnes de la même famille (1).

L'époque à laquelle apparaissent les diathèses ou prédispositions héréditaires est très variable: on les voit, tantôt se manifester pendant la vie intra-utérine, tantôt rester latentes jusqu'à la vieillesse. Il faut tenir compte, à ce point de vue, de la nature de la maladie et des conditions dans lesquelles vit l'individu, conditions qui peuvent exagérer ou atténuer la prédisposition. La scrofule se manifeste le plus souvent pendant la deuxième enfance, la phtisie de 15 à 25 ans, la goutte de 20 à 30, le cancer de 30 à 60; les affections arthritiques se produisent sous des formes variables aux différentes périodes de la vie; chez la femme, les différentes évolutions de la vie sexuelle semblent augmenter les prédispositions morbides.

Il nous reste à mentionner la tendance de cause inconnue qui existe, chez certains sujets, à contracter, sous l'influence du froid ou de la fatigue, des phlegmasies aiguës se localisant toujours dans le même organe, le plus souvent dans le poumon ou dans l'amygdale; nous en rapprocherons les érysipèles à répétition.

§ 3. — Idiosyncrasies.

On appelle ainsi une prédisposition, de nature indéterminée, en vertu de laquelle il se produit, chez certains sujets, des troubles morbides de nature spéciale sous l'influence de causes ordinairement inoffensives ou donnant lieu d'habitude à d'autres effets. Nous citerons pour exemples la céphalalgie, les vertiges et les défaillances, que provoquent, chez certaines personnes, l'odeur des fleurs, et, chez d'autres, la valse ou la locomotion en arrière; les vomissements, l'anxiété, la dyspnée et l'urticaire, qu'amène parfois l'ingestion de certaines substances, telles que les moules, les crustacés, les fraises

(1) H. Hallopeau, *Sur l'aplasié moniliforme des cheveux et des poils, sa transmission héréditaire, sa nature, sa généralisation et ses rapports avec la kératose pileuse* (Comptes rendus de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, et Bulletin médical, mai 1890).

et même le vin de quinquina; les syncopes déterminées par la vue du sang ou de certains reptiles. La nature toute spéciale de ces accidents et des causes qui les provoquent distingue l'idiosyncrasie des autres prédispositions.

§ 4. — Vulnérabilité.

Cette expression a une signification plus étendue que les précédentes : prise dans son sens littéral, elle sert simplement à indiquer que l'organisme est apte à subir une influence morbifique et à réagir contre elle; elle comprend donc les causes que nous avons précédemment étudiées; mais on s'en sert plus spécialement pour désigner l'aptitude morbide dans les cas où elle est indépendante de toute prédisposition antérieure, héréditaire ou acquise. Le même sujet s'expose cent fois à l'action du froid: une fois seulement, il contracte une pneumonie ou une angine; on exprime ce fait en disant qu'à ce moment il était *vulnérable*, sans que, souvent, l'on puisse le moins du monde pénétrer la nature de la cause qui a diminué sa résistance à l'agent morbifique.

Les variations des réactions organiques chez les divers sujets, et chez le même sujet à divers moments de son existence, sont de règle en biologie; l'expérimentation a démontré, par exemple, que l'intensité de l'excitation nécessaire pour mettre en jeu l'activité d'un nerf varie non seulement d'un animal à l'autre, mais aussi d'un jour à l'autre chez le même animal: on connaît la tolérance des enfants pour la belladone, et leur intolérance pour l'opium.

Dans certains cas cependant, la cause qui diminue la résistance de l'organisme aux causes morbifiques peut être déterminée. C'est assez fréquemment une maladie antérieure. Une femme, qui a été atteinte de péritonite lors d'une première couche, contracte plus facilement la même affection après ses autres accouchements. M. le professeur Hayem et nous-même avons signalé les affections guéries de la moelle épinière comme des prédispositions à de nouvelles atteintes; c'est ainsi que des myélites surviennent tardivement chez des sujets qui ont été atteints de paralysie infantile (1).

D'autres fois, c'est une maladie préexistante qui augmente la vulnérabilité; les typhiques et les varioleux sont souvent atteints de pneumonies; de même, le tabes prédispose à la phtisie.

Toutes les circonstances qui débilitent l'individu, les maladies chroniques, les fatigues excessives, l'inanition, la privation d'air et

(1) Peut-être s'agit-il, dans la majorité des cas, de reprises d'une inflammation infectieuse mal éteinte.

de lumière, augmentent également la vulnérabilité; nous verrons bientôt comment l'enfance et la vieillesse agissent dans le même sens.

§ 5. — Réceptivité et immunité morbides.

La pénétration, dans un organisme, de l'agent spécifique qui constitue le germe d'une maladie infectieuse, ne suffit pas à en assurer le développement; il faut encore que cet organisme constitue un milieu favorable à son évolution; suivant qu'il réalise ou non cette condition essentielle, on dit qu'il est en état de *réceptivité* ou d'*immunité* morbide; la réceptivité peut être forte ou faible, l'immunité complète ou incomplète, temporaire ou définitive.

L'importance de ces éléments est grande en étiologie générale. Ils varient avec les espèces, les races et les individus; ils varient d'un moment à l'autre chez le même sujet; ils varient enfin pour chacune des maladies spécifiques.

La plupart des maladies infectieuses appartiennent en propre à certaines espèces animales et ne se développent pas chez les autres; celles-là mêmes qui sont communes à plusieurs espèces présentent, le plus souvent, des caractères spéciaux chez chacune d'entre elles; on voit ainsi la variole différer chez l'homme, la vache et le cheval; le charbon humain n'est pas identique au sang de rate.

Les différences de réceptivité liées à la race et aux dispositions individuelles ne sont pas moins considérables; on sait combien les nègres sont réfractaires à la fièvre jaune, et avec quelle facilité les Anglo-Saxons et les Slaves contractent le typhus. Étant donné un certain nombre d'individus qui subissent l'influence d'un même agent contagieux, dans des conditions en apparence semblables, la maladie est loin de se développer chez tous avec ses caractères typiques; elle offre, chez quelques-uns, si peu d'intensité, qu'elle est à peine reconnaissable; d'autres sont atteints des accidents graves qui appartiennent aux formes malignes et déjouent tous les efforts de la thérapeutique; plusieurs, enfin, restent indemnes. Il n'est pas d'épidémie, si grande que soit sa puissance d'extension, qui n'épargne une partie, ordinairement la plus nombreuse, de la population. On observe les mêmes faits en pathologie expérimentale.

Les différences de réceptivité que présente un même sujet, aux différentes périodes de sa vie, et suivant les conditions dans lesquelles il se trouve, sont également frappantes. En thèse générale, on peut dire que la réceptivité diminue graduellement avec les progrès de l'âge. Elle est, ordinairement, plus considérable chez les individus faibles, mais cette règle est loin d'être absolue, et l'on voit, au con-

traire, quelquefois, les plus robustes être les premiers frappés ; on ne peut nier, cependant, que l'état de débilité provoqué par les maladies antérieures, par les excès et par la misère, n'amoindrisse la résistance aux influences épidémiques et à la contagion. L'exactitude de cette proposition a été maintes fois constatée pour le choléra, et nous avons pu nous-même la vérifier, dans les épidémies qu'il nous a été donné d'observer ; un fait qui nous est personnel prouve qu'elle est également vraie pour la variole.

Certaines maladies, pendant le cours même de leur évolution, semblent augmenter la réceptivité pour certains contagés ; c'est ainsi que la scarlatine prépare un terrain favorable au développement de la diphtérie ; les infections mixtes peuvent se favoriser ou se combattre (Charrin).

Chez les animaux, la prédisposition créée par certaines maladies infectieuses peut se transmettre à la descendance. Pasteur a observé que les vers à soie nés de sujets atteints par la *pébrine* contractent plus aisément la *flacherie* (1).

Les conditions auxquelles est liée la réceptivité ne sont pas complètement déterminées. On possède cependant, à cet égard, des données importantes : on sait, en effet, qu'il faut attribuer un rôle prépondérant à la constitution chimique des tissus et des humeurs ; de nombreuses preuves en font foi : c'est ainsi que l'acidité de la muqueuse buccale favorise le développement de l'oidium albicans, et qu'elle en est la condition *sine qua non* ; les belles expériences de M. Raulin (2) ont montré que chaque espèce végétale a besoin d'un milieu spécial et complexe, et que des modifications infinitésimales dans sa constitution peuvent l'empêcher d'y vivre ; nous rappelons, à ce sujet, les résultats des non moins belles études de Charrin sur la maladie pyocyanique ; c'est donc à des dissemblances chimiques ou physiques dans la constitution de l'organisme que sont dues surtout les différences si considérables qui existent entre les divers sujets au point de vue de la réceptivité morbide (3). Reste à déterminer en quoi consistent ces dissemblances chimiques.

Les conditions *physiques* dans lesquelles se trouve l'organisme ont également leur importance.

Pasteur a montré que la bactériologie charbonneuse ne vit que dans des conditions de température déterminées, qu'elle ne se développe pas chez les oiseaux en raison de la chaleur considérable que pré-

(1) Pasteur, *Études sur les maladies des vers à soie*. Paris, 1870.

(2) G. Raulin, *Études chimiques sur la végétation*. Paris, 1870.

(3) Bouchard, *Les microbes pathogènes*, 1892.

sente le sang de ces animaux, et qu'on peut leur faire perdre leur immunité en les refroidissant artificiellement.

Mais d'abord, l'immunité peut être *héréditaire*. Cette hérédité de l'immunité s'observe quand les deux générateurs sont en état d'immunité, plus rarement quand la mère seule la possède, très exceptionnellement (Charrin) quand ce n'est que le père.

C'est la contre-partie (mais pour les mêmes raisons) du risque plus grand d'infection par une mère seule infectée, que par un père seul infecté. Le père n'agit que par le spermatozoïde qu'il abandonne ; la mère agit non seulement par l'ovule, mais encore par toute la gestation.

Quant à l'immunité *acquise*, les causes qui diminuent ou abolissent la réceptivité créent par cela même une *immunité* relative ou absolue.

Ce sont d'abord les conditions opposées aux précédentes, la vieillesse, la vigueur de la constitution et le bon état des fonctions.

Nous citerons encore l'*accoutumance* : l'influence nuisible d'un foyer d'infection se fait sentir avec beaucoup plus de puissance chez les sujets qui la subissent depuis peu de temps que chez les autres. Suivant Fauvel, ceux qui vivent dans les localités où le choléra est endémique lui sont en général réfractaires, soit par accoutumance, soit par l'immunité relative que donne une première atteinte ; mais que des individus, neufs pour ainsi dire, arrivent de contrées où le mal est rare, et viennent séjourner dans une ville où le choléra ne fournit en ce moment qu'un petit nombre de victimes, ces nouveaux venus font naître une épidémie sévère dont ils sont les premières victimes ; leur arrivée semble raviver l'influence épidémique. Les choses se passent de même, quand le germe cholérique se transporte au loin dans de grandes agglomérations d'hommes non acclimatés, et prédisposés par la fatigue et la misère physiologique à contracter la maladie.

Les habitants des grandes villes présentent de même une immunité relative à l'égard du typhus qui y règne épidémiquement, et, chose singulière, il semble que cette accoutumance soit en quelque sorte limitée au typhus de la localité même qu'habite le sujet ; on voit, par exemple, des Parisiens, réfractaires à la fièvre typhoïde au milieu de laquelle ils vivent, contracter, dans le cours d'un voyage, un typhus italien. Ce fait semble prouver que ces maladies, malgré les analogies qu'elles présentent, ne sont pas de nature identique.

Il est un certain nombre de maladies infectieuses qui ne récidivent qu'exceptionnellement, ou seulement après un certain nombre

d'années : telles sont la variole, le typhus et la syphilis. Les individus qui en ont été atteints une fois présentent ainsi, à leur égard, une immunité temporaire. Toutes ces maladies ont un caractère commun : elles sont généralisées, au moins pendant une période de leur évolution. Mais ce caractère n'est pas une condition suffisante pour assurer l'immunité, car elle n'est pas produite par d'autres maladies également généralisées, telles que les fièvres intermittentes.

L'observation a montré que la plus légère atteinte de l'une de ces maladies suffit à conférer l'immunité temporaire ou définitive, et d'autre part qu'elles se présentent généralement sous une forme bénigne quand le contagé qui les a produites provient d'un cas bénin. On a été conduit ainsi à inoculer des varioles bénignes pour préserver de varioles graves, et cette pratique tendait à se généraliser au moment où Jenner l'a remplacée par la vaccination.

L'inoculation du contagé du cow-pox et du horse-pox, maladies voisines bien que différentes de la variole, confère aux sujets chez lesquels elle donne des résultats positifs une immunité durable contre cette maladie. On a cherché plus naturellement encore, à faire pour les autres maladies infectieuses ce qui a si merveilleusement réussi à Jenner pour la variole, et à tirer d'une infection son propre vaccin; nous dirons plus loin comment on y a réussi (*Voy. Séruminthérapie*).

La durée de l'immunité acquise est des plus variables; celle qui est produite par la vaccination jennérienne se prolonge ordinairement pendant dix ans au moins; on n'a pas encore déterminé dans quelle mesure persiste celle qui est conférée par les matières solubles; sa durée varie, dans les expériences, de quelques jours à plusieurs mois.

L'immunité naturelle ou acquise peut n'être que relative (Bouchard); elle impose, dans ce dernier cas, la production d'une lésion locale. L'expérimentation montre qu'elle agit par des procédés multiples ou résulte d'acte divers : chez l'animal qui a l'immunité relative, les humeurs constituent un milieu moins favorable à la prolifération du microbe; la diapédèse des leucocytes s'opère dans la zone primitivement envahie avec une intensité beaucoup plus grande, au point de constituer une tumeur primaire, une lésion locale; enfin, les leucocytes exsudés possèdent à un haut degré la puissance phagocyti- que et, par ce procédé, la lésion locale arrive à détruire sur place les microbes.

Inversement, plus l'aptitude morbide est grande, moins il y a de lésion locale au point d'inoculation.

Ces faits présentent une importance capitale au point de vue de la prophylaxie.

Des théories diverses ont été proposées pour expliquer le mécanisme suivant lequel se produisent ces immunités acquises.

Nous citerons d'abord celle de l'épuisement; la première atteinte de la maladie détruirait les substances nécessaires au développement du germe contagé. Mais Grawitz fait remarquer avec raison qu'on ne s'explique pas comment l'organisme, susceptible de fournir les matériaux nécessaires à la production d'une quantité énorme de microbes telle qu'il s'en fait, par exemple, dans une variole confluente, se trouverait épuisé de ces mêmes matériaux pour plusieurs années par le développement d'un bouton de vaccin. Comment, d'autre part, admettre la persistance d'une modification purement chimique dans la constitution d'un organisme qui se renouvelle incessamment par la nutrition et la dénutrition?

La même objection peut être opposée à la théorie qui rapporte ces immunités persistantes à l'action directe des substances solubles produites par les microbes. Ce mode de production de l'immunité est aujourd'hui incontestable; la réalité en a été établie, pour la maladie pyocyanique par Charrin, pour le charbon par M. Chauveau, pour le charbon symptomatique par M. Roux, pour la septicémie et le rouget des porcs par MM. Roux et Chamberland, pour la fièvre typhoïde par MM. Beumer, Peiper, Chantemesse et Widal (1), pour le tétanos par Vaillard (2).

Les substances solubles vaccinales ne font que traverser le corps humain : M. Bouchard a reconnu qu'elles s'éliminent par l'urine; au bout de quinze jours, l'organisme n'en renferme plus de traces appréciables; or l'expérience démontre qu'il en faut une certaine proportion pour rendre stériles les cultures de bacilles. On ne peut donc attribuer l'immunité à l'imprégnation des tissus par une substance contenue dans les cultures ou sécrétée par les microbes. Le mécanisme, nous l'avons vu, est plus complexe : sous l'influence des produits microbiens, les cellules de l'organisme se modifient et produisent des substances qui imprègnent les humeurs et les tissus et les rendent impropres au développement de l'agent pathogène contre lequel on a prémuni l'animal; cette conception nous explique pourquoi l'état réfractaire n'apparaît que plusieurs jours après l'introduction des matières vaccinales : elle nous permet aussi de comprendre pourquoi l'immunité persiste après l'élimina-

(1) Chantemesse et Widal, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887-88-89, et *La différenciation du bacille typhique et du coli bacille* (*Ann. d'hyg.*, 1892, t. XXVII, p. 97).

(2) Vaillard, *Sur l'immunité contre le tétanos* (*Soc. de biologie*, 1889).

tion de ces matières et comment elle peut se transmettre par hérédité.

La modification de l'organisme se traduit par l'état *bactéricide* des humeurs, et particulièrement du sang et des tissus: le sérum sanguin des animaux vaccinés peut, en effet, détruire les microbes qu'on y introduit, il peut s'opposer à leur germination, modifier leurs formes et leurs fonctions, il peut les atténuer. Elle se traduit aussi par l'état *antitoxique* (Voy. plus haut). Le pouvoir antitoxique peut être formidable. On calcule qu'il suffit d'un gramme d'antitoxine tétanique pour immuniser 600,000 hommes!

Ainsi donc, les microbes qui pénètrent dans l'organisme d'un animal réfractaire sont dépouillés en partie de leurs propriétés nocives. Cette atténuation se produit instantanément, en moins de deux minutes (Roger).

C'est alors qu'interviennent les cellules vivantes qui viennent achever la destruction des agents pathogènes. C'est le deuxième acte de la défense contre l'invasion microbienne. Metschnikoff, avons-nous dit, a largement étudié ce mode de défense sous le nom de *phagocytose*. Nous savons comment, pour cet auteur, les globules blancs luttent contre les spores et les bactéries en les enveloppant et les dissolvant; or, d'après lui, l'individu est en état de réceptivité ou d'immunité morbide suivant que ses globules blancs sont, ou non, assez forts pour détruire les microbes; l'inflammation a pour raison d'être l'accumulation d'un grand nombre de leucocytes autour d'un foyer de microbes; c'est un acte défensif. Bien qu'il puisse se faire, au point d'inoculation, une accumulation considérable de leucocytes qu'attirent les microbes par leur action chimiotoxique (Massart et Bordet), et que ces éléments soient susceptibles de les détruire par le mécanisme de la phagocytose, l'existence de vaccins solubles prouve que cette interprétation, très vraisemblable pour les cas où, comme l'a montré Metschnikoff, le sérum ne présente pas de propriété bactéricide, ne peut être admise d'une manière exclusive.

Dans cette incertitude, l'hypothèse la plus vraisemblable nous paraît donc être celle de Bouchard, d'après laquelle *l'immunité acquise est due à une modification dynamique persistante dans les fonctions des cellules*. Elle résulte de l'état *bactéricide* des cellules et corrélativement des humeurs, que provoque le passage des substances vaccinantes à travers l'économie et qui se maintient après leur élimination; le type nutritif de ces cellules est changé définitivement; l'état bactéricide, *condition statique de l'immunité acquise*, est le résultat de cette modification.

Son élève, M. Roger, est revenu récemment sur le rôle et l'import-

tance des modifications humorales dans l'immunité acquise (1).

Toujours est-il que l'on peut produire artificiellement cette *immunité acquise*: A) en introduisant dans l'organisme l'*agent infectieux en quantité minime* ou par une *voie spéciale*; B) en y introduisant le même *agent préalablement atténué* dans son action; C) en y introduisant un *autre agent infectieux*; D) en y introduisant des *agents solubles* (2).

A. *L'immunité peut être obtenue en introduisant dans l'organisme l'agent infectieux en quantité minime ou par une voie spéciale.* a. M. Chauveau (3) a établi par ses expériences sur l'inoculation et l'injection sous-cutanée du *Bacillus anthracis* au mouton d'Algérie, animal qui présente normalement une faible réceptivité pour cet agent, que les effets de la matière infectieuse varient essentiellement, suivant qu'on l'a introduite en petite quantité ou à forte dose; dans ce dernier cas, seulement, on obtient des résultats positifs. L'influence de la quantité de virus introduite n'est pas moins évidente pour le charbon symptomatique du bœuf.

On peut, suivant les doses, produire des effets absolument nuls ou atténués à divers degrés (4); ceux-ci rendent les animaux réfractaires à l'action des fortes doses.

M. Pasteur a établi qu'il en est de même pour le virus rabique.

Le virus claveleux, dilué dans l'eau à $\frac{1}{50}$, agit comme un vaccin.

Emmerich assure que l'on rend réfractaires au rouget des porcs, les lapins chez lesquels on a introduit le microbe, en petite quantité, par injection intra-veineuse.

Watson Cheyne a cherché à fixer par des chiffres le nombre des microbes pyogènes nécessaire pour donner lieu à des accidents: il en faudrait 225 millions pour amener la mort, de 100 millions à 112 millions pour produire un abcès; au-dessous de 9 millions il n'y aurait pas d'action pathogène.

Ces données ne sont pas, jusqu'ici, applicables à la prophylaxie hu-

(1) Roger, *Étude sur l'immunité* (Congrès de Moscou, août 1897).

(2) Consulter à ce sujet dans la *Revue de médecine* (1888-1889) l'excellente revue générale de M. Rodet dont nous suivons le plan d'ensemble et à laquelle nous empruntons une partie de nos indications; voir dans les *C. R. de l'Acad. des sciences*, les *Bull. de l'Acad. de méd.*, les *Annales de l'Institut Pasteur*, les *Comptes rendus de la Société de biologie* et les *Archives de médecine expérimentale*, les travaux de Pasteur, Chauveau, Bouchard, Duclaux, Nocard, Roux, Chamberland, Charrin, Capitan, Roger, Metschnikoff, Arloing, Cornevin, Thomas, Rodet, Gamaleia, etc.; étudier aussi les livres de M. Bouchard, *Thérapeutique des maladies infectieuses*, Paris, 1889, et les *Microbes pathogènes* (1892), ainsi que les articles de Charrin dans le *Traité de médecine*.

(3) Chauveau, *Des causes qui peuvent faire varier les résultats de l'inoculation charbonneuse sur les moutons algériens; influence de la quantité des agents infectants applicable à la théorie de l'immunité* (*C. R. de l'Acad. des sciences*, 1880).

(4) Chauveau, *De l'atténuation des effets des inoculations virulentes par l'emploi de très petites quantités de virus* (*C. R. de l'Acad. des sciences*, 1881).

maine; M. Rodet pense cependant qu'elles expliquent les effets relativement bénins, dans la plupart des cas, des inoculations varioliques pratiquées au siècle dernier; nous attacherions pour notre part une plus grande importance au mode d'introduction du virus, et au choix de cas excessivement bénins pour la récolte du produit inoculé.

b. Le mode d'introduction du virus exerce une influence considérable sur les effets qu'il produit. L'agent infectieux du charbon symptomatique, très actif quand on l'injecte sous la peau du bœuf, donne lieu à des accidents beaucoup moins graves quand on l'introduit dans la queue, et n'agit plus que comme vaccin si on l'injecte dans les veines; de même, les effets du virus rabique sont atténués si on l'introduit dans les veines. MM. Galtier, Nocard et Roux ont pu conférer ainsi l'immunité aux animaux herbivores et l'on sait que, dans le cas de morsure, la durée de l'incubation varie avec le siège de la lésion. Le virus de la septicémie gangreneuse se comporte de même; celui de la péripneumonie contagieuse des bêtes à cornes introduit dans le tissu cellulaire de la queue, y détermine des lésions locales, mais les animaux survivent et sont préservés d'une autre atteinte; l'injection dans les veines a le même résultat.

Nous avons vu que bien des microbes, introduits à petites doses dans les veines d'un lapin, le tuent rapidement, tandis qu'ils n'agissent qu'à dose plus élevée si on les introduit sous la peau et qu'ils sont, pour ainsi dire, sans action s'ils sont ingérés avec des aliments.

Appliquant ces données à ce qui se passe chez l'homme, nous avons indiqué quelles différences présente l'évolution de la tuberculose, suivant que le contagé pénètre par les voies respiratoires ou par la peau, et nous avons dit combien les phénomènes d'intoxication diphtéritique sont plus fréquents et plus intenses lorsque le contagé se localise d'emblée dans les voies respiratoires, plus rares quand il se localise au tégument externe.

M. Charrin a établi que le microbe de la maladie pyocyanique, tout en paraissant à doses faibles ne produire chez le cobaye que des accidents locaux, leur confère néanmoins une immunité d'abord relative, puis complète si l'on multiplie les inoculations; les ulcérations locales qu'elles provoquent diminuent rapidement d'étendue et bientôt cessent complètement de se développer: les humeurs et les tissus de l'animal inoculé ont donc subi, par le fait de ces inoculations et de ces réactions localisées, une modification qui leur confère l'immunité (1). Il y aurait lieu de rechercher si, chez l'homme, les pustules

(1) Charrin, *L'immunité après lésion locale* (C. R. de la Soc. de biologie, 1889).

malignes avortées ne constitueraient pas une immunité contre des inoculations ultérieures.

B. Les virus peuvent être atténués — soit indirectement par leur passage dans des organismes peu favorables à leur développement, soit directement par l'action des conditions physico-chimiques auxquelles on les expose.

a. Les faits qui établissent l'atténuation des virus par leur passage dans certains organismes sont nombreux; le horse-pox est plus actif que le cow-pox (Chauveau) et celui-ci l'emporte sur le vaccin jennérien; les transmissions répétées chez l'homme atténuent ce virus.

Le virus variolique s'épuise rapidement chez le cheval et le bœuf (Chauveau) et s'y atténue.

Le virus de la clavelée s'atténue par le passage chez des sujets relativement réfractaires, et peut ainsi devenir propre à des inoculations préventives (1).

Pasteur atténue le virus du rouget des porcs en l'inoculant en série au lapin; il se sert du produit ainsi obtenu pour pratiquer avec succès des inoculations préventives.

Le même auteur enfin a amené l'atténuation du virus rabique en l'inoculant successivement à une série de singes.

b. Les conditions physico-chimiques qui peuvent produire l'atténuation d'un virus sont multiples. Avec M. Rodet, nous étudierons successivement les effets du vieillissement des cultures, de la chaleur, de la lumière, de l'oxygène, de la dessiccation, des antiseptiques et des cultures.

a. Le vaccin perd son activité quand on le laisse vieillir: le fait est bien connu des vaccinateurs; le vaccin de génisse, en particulier, donne plus souvent des résultats positifs quand on l'emploie au moment où on le recueille, ou dans les heures qui suivent, que si l'on se sert de tubes vieux de plusieurs jours, *a fortiori* de plusieurs semaines.

Pasteur a reconnu que le virus du choléra des poules s'atténue en vieillissant, et peut alors servir à des inoculations préventives. Il en est de même pour le microbe septique qu'il a trouvé dans la salive.

M. Rodet a constaté le même effet pour les cultures de *Staphylococcus pyogenes aureus*; l'atténuation que l'on obtient en les laissant vieillir se transmet héréditairement.

Le mode d'action de cette cause n'est qu'incomplètement déterminé; à mesure qu'elles vieillissent, les cultures s'accompagnent de la formation de nouveaux produits qui peuvent agir chimiquement sur les microbes et en diminuer l'activité.

(1) Pourquier, C. R. de l'Acad. des sciences, 1885.

β. On peut atténuer par la chaleur l'action de plusieurs virus; le fait est bien établi, surtout pour ceux du charbon et du charbon symptomatique; en portant à une température de 55° le virus charbonneux, M. Toussaint en a produit l'affaiblissement; M. Pasteur a déterminé l'atténuation persistante et transmissible du même agent, en le soumettant, d'une manière prolongée, à l'action d'une température de 42° à 43°. Ses spores résistent mieux à la chaleur, mais M. Roux a reconnu qu'en les faisant chauffer à 70° on en atténue l'activité.

Arloing, Cornevin et Thomas sont parvenus, en portant le virus du charbon symptomatique aux températures, soit de 85° à 90°, soit de 100° à 101°, à obtenir des produits atténués qu'ils utilisent pour pratiquer avec succès des inoculations préventives.

MM. Cornil et Chantemesse, en soumettant le virus de la pneumo-entérite des porcs à l'action prolongée d'une température de 43°, l'ont transformé en un produit fixe, transmissible héréditairement et susceptible de conférer l'immunité aux cobayes auxquels on l'inocule.

MM. Phisalix et Bertrand, en chauffant à 80° le venin de la vipère, lui font perdre toute action toxique, et acquérir, au contraire, des propriétés vaccinales.

Les effets de la chaleur diffèrent suivant qu'elle est appliquée d'une manière modérée et prolongée ou d'une manière intense pendant peu de temps; le premier procédé seul donne lieu à une atténuation persistante et transmissible par la culture.

γ. Arloing, en soumettant à l'action de la lumière solaire des cultures de *Bacillus anthracis*, en a obtenu un virus atténué, avec lequel il a pu vacciner des cobayes.

δ. L'oxygène contenu dans l'air ambiant intervient comme cause adjuvante d'atténuation du virus du choléra des poules (en même temps que le vieillissement) et des spores charbonneuses (en même temps que la chaleur ou la lumière).

L'action de l'oxygène comprimé appliquée à une série de cultures de *Bacillus anthracis* les atténue au point d'en faire un bon vaccin; un résultat analogue est obtenu pour le virus du rouget des porcs (Chauveau).

ε. L'atténuation du virus par la dessiccation est la base de la méthode employée par Pasteur pour ses vaccinations antirabiques. Il se sert de moelles de lapins inoculés, dont le degré de virulence a été porté au maximum et est toujours identique, car le virus employé a passé par une série de ces animaux et, par ce fait, la durée de son incubation a été réduite de quinze à sept jours. On détache de ces moelles, avec les précautions antiseptiques, des frag-

ments longs de quelques centimètres et on les suspend à l'air sec: leur virulence disparaît peu à peu et finit par s'éteindre, d'autant plus lentement que la température est plus basse; on en dispose ainsi une série dans des flacons maintenus secs par de la potasse, et, chaque jour, on inocule sous la peau du chien que l'on veut rendre réfractaire, une seringue de Pravaz de bouillon stérilisé, dans lequel on a délayé une parcelle d'une de ces moelles, en commençant par une assez ancienne pour que l'on soit sûr qu'elle ait perdu sa virulence. Les jours suivants, on opère de même avec des moelles de plus en plus récentes, et l'on finit par inoculer une moelle placée depuis un jour ou deux seulement dans le flacon: l'animal est, dès lors, réfractaire à l'action du virus rabique; on peut le lui inoculer sous la peau ou sous la dure-mère, sans que la maladie se déclare, et, cependant, la dernière moelle employée est très virulente, car on peut constater qu'elle communique la rage à un lapin, après sept jours d'incubation.

On sait comment, fort de ces résultats, Pasteur a expérimenté sa méthode chez l'homme. Les conditions n'étaient plus les mêmes; on ne pouvait agir que sur des sujets mordus par un animal enragé et c'était là une condition défavorable. On sait que l'extirpation du chancre induré ne réussit guère à prévenir le développement de la syphilis et que la vaccination, pratiquée pendant l'incubation de la variole, ne paraît pas modifier la marche de cette maladie; ce qui pouvait faire espérer qu'il n'en serait pas de même pour la rage, c'est la durée ordinairement plus longue qui sépare l'inoculation de l'explosion des accidents.

Dans une première série, du 26 octobre 1885 au 31 octobre 1886, 2 490 personnes, dont plus de 1 700 Français, sont venues subir à Paris les inoculations préventives de la rage. Le traitement a d'abord été uniforme pour la grande majorité des mordus: il était de dix jours; chaque jour, la personne mordue recevait une injection de moelle de lapin en commençant par la moelle du quatorzième jour et en finissant par la moelle du cinquième jour. Sur les 1 700 Français, il en est 10 pour lesquels le traitement a été inefficace, soit 1 sur 170; par contre, dans le très petit nombre de sujets mordus qui n'ont pas été inoculés, il y a eu 17 cas de morts: ces chiffres prouvent éloquemment l'efficacité de la méthode. Sans doute elle n'est pas infaillible, mais, comme l'a fait remarquer M. Grancher, la vaccination ne l'est pas davantage.

Depuis lors, Pasteur s'est efforcé d'améliorer son traitement en le faisant plus rapide et plus actif pour tous les cas, et surtout pour ceux où il existe, soit des morsures à la face, soit des morsures pro-