

des vibrions. Dans l'infection expérimentale des lapins par le vibrion cholérique, ce sont les cellules de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle des os qui produisent les substances préventives, comme l'ont démontré MM. Pfeiffer et Marx. On n'a aucune notion de l'endroit d'où viennent ces substances dans le choléra asiatique de l'homme.

Le choléra asiatique, présentant un exemple d'intoxication d'origine intestinale, on pourrait croire que c'est surtout le pouvoir antitoxique des humeurs qui devrait se manifester après la guérison. Sous ce rapport, nos connaissances sont encore très imparfaites, car ce n'est qu'après la fin de la dernière épidémie cholérique qu'on a appris à préparer la toxine. Dans un cas de choléra, contracté dans notre laboratoire par M. S., le sérum sanguin a été examiné au point de vue de son pouvoir préventif et de son pouvoir antitoxique. Ce liquide, retiré plus de trois semaines après le début de la maladie, ne s'est montré préventif qu'à une dose élevée (0,5 c.c.), à laquelle même le sérum de personnes normales est bien capable de produire le même effet. Quant à la propriété antitoxique du sérum sanguin de M. S., elle s'est montrée nulle dans une expérience avec des lapins à la mamelle. Ceux-ci n'ont pu être empêchés de mourir du choléra intestinal après l'absorption des vibrions, malgré une dose de 3 cc. de sérum injectée quelque temps auparavant.

Cette expérience, unique jusqu'à ce moment, est, bien entendu, insuffisante pour affirmer que la guérison du choléra asiatique peut se produire sans le développement de la propriété antitoxique des humeurs. Ce fait est cependant probable. Dans d'autres intoxications d'origine microbienne, on a recueilli plusieurs données plaçant dans le même sens. Ainsi Knorr (1) a observé que les cobayes qui guérissent du tétanos ne manifestent aucun pouvoir antitétanique du sang. M. Vincenzi (2) a fait une constatation analogue dans un cas de guérison du tétanos chez l'homme.

On est beaucoup mieux renseigné au sujet de la propriété antitoxique des personnes guéries de la diphtérie. MM. Klemensiewicz (3) et Escherich ont étudié deux cas de diphtérie, dans lesquels le sang défibriné retiré quelque temps après la guérison s'est montré préventif pour le cobaye contre la dose mortelle de bacilles diphtériques. Ce fait a été confirmé par plusieurs autres observateurs, notamment par

(1) *Münchener medicin. Wochenschr.*, 1898, p. 363.
 (2) *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1898, p. 247.
 (3) *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1893. T. XIII, p. 153.

M. Abel (1) et M. Orłowsky (2) qui a fait ses recherches sous la direction de M. Escherich. Dans ces expériences, le pouvoir antitoxique du sang a pu être démontré vis-à-vis de la toxine diphtérique, employée sans bacilles. D'après les données, recueillies par les auteurs cités, la propriété antitoxique des humeurs ne se manifeste pas pendant les premiers jours de convalescence, mais apparaît nettement dans la seconde semaine après la guérison. Elle se maintient peu de temps et disparaît dans les premiers mois. Parmi les faits réunis à ce sujet, le plus intéressant a été observé par M. Escherich. Il concerne un enfant, dont on a pour la première fois examiné le sang lorsqu'il était encore bien portant. Le sang s'est montré alors incapable de protéger le cobaye. Quelque temps après ce résultat négatif, l'enfant fut pris d'une diphtérie légère, ce qui a donné lieu au développement de l'antitoxine. Son sang, examiné de nouveau, a manifesté un pouvoir antitoxique très fort. Cet exemple prouve de la façon la plus évidente qu'une atteinte de diphtérie, même légère, est réellement capable de provoquer la propriété antitoxique des humeurs. Il peut être utilisé pour expliquer la fréquence de cette propriété dans le sang des personnes bien portantes qui, d'après leur affirmation, n'ont jamais eu la diphtérie. Ce fait a été bien établi par les recherches de MM. A. Wassermann (3), Abel (*l.c.*) et Orłowsky. D'après ce dernier observateur, la moitié des enfants de l'hôpital de Gratz, non atteints de la diphtérie ont un sang antitoxique contre la toxine diphtérique et quelquefois même à un degré plus élevé que les enfants guéris de cette maladie. M. Wassermann a démontré que, chez les hommes adultes, ce pouvoir antidiphtérique du sang est encore plus fréquent que chez les enfants et qu'il s'accroît avec l'âge. Et cependant ces personnes affirmaient n'avoir jamais eu d'attaque de cette maladie. Pour expliquer ce fait si paradoxal, M. Wassermann s'est demandé si les hommes, dont le sang est antidiphtérique, ne devaient pas cette propriété aux bacilles pseudo-diphtériques. Incapables de provoquer la maladie, ces bacilles pourraient peut-être exercer une certaine influence immunisante et donner lieu à la production de l'antitoxine, active contre la vraie toxine diphtérique. Les recherches, dirigées vers ce point, n'ont pas amené M. Wassermann à confirmer sa supposition. Il faut bien remarquer que ces bacilles pseudo-diphtériques sont variés et

(1) *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1894, nos 48 et 50, pp. 899, 936.
 (2) *Ibid.*, 1895, p. 400.
 (3) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1895. T. XIX, p. 408.

que peut-être quelques-uns d'entre eux sont néanmoins capables de remplir la fonction soupçonnée par M. Wassermann. D'un autre côté, il est établi que le bacille diphtérique authentique et virulent peut se trouver dans la gorge des personnes bien portantes, sans provoquer la diphtérie ou en ne donnant lieu qu'à une maladie très légère et de très courte durée. On se souvient que chez des personnes, n'ayant pas eu la fièvre typhoïde, mais qui se trouvaient au milieu de malades atteints de cette maladie, le sang peut être très agglutinatif, (Fœrster); que chez d'autres, indemnes du choléra, mais renfermant des vibrions de Koch dans l'intestin, le sang peut acquérir une forte propriété préventive spécifique (Sobernheim). Il est probable que la même règle s'applique aussi à la diphtérie et que par conséquent les personnes bien portantes, mais renfermant le bacille diphtérique dans leur organisme, peuvent acquérir le pouvoir antitoxique du sang.

Ce pouvoir humoral, une fois développé, peut même se transmettre de la mère au fœtus et devenir héréditaire. M. Abel (*l. c.*) a examiné le sérum sanguin de quatre femmes adultes, en le prélevant au placenta après les couches. Toutes les fois, il s'est montré nettement antitoxique vis-à-vis de la toxine diphtérique. Plus tard, MM. R. Fischl et Wunschheim (1) ont étudié au même point de vue le sang des enfants nouveaux-nés dans le laboratoire de M. Chiari à Prague. Ils ont constaté que, dans la plupart des cas, cette humeur empêche la maladie mortelle du cobaye de se produire, malgré l'injection de doses plusieurs fois mortelles de culture diphtérique très virulente. Le sang des nouveaux-nés est également capable de neutraliser la toxine diphtérique, c'est-à-dire de préserver les animaux contre l'empoisonnement par cette toxine. Les observateurs mentionnés ne doutent pas que ce pouvoir antitoxique provienne directement du sang maternel, par l'intermédiaire de la circulation placentaire. Ce fait est capable de jeter une lumière sur les phénomènes de l'immunité acquise par voie héréditaire.

Jusqu'à ces derniers temps, on n'avait que des notions très vagues sur la possibilité de transmettre aux descendants l'immunité, contractée à la suite de la guérison d'une maladie infectieuse ou bien après les vaccinations. On savait depuis longtemps que l'immunité naturelle est capable de transmission héréditaire. Telles familles ou telles races, se distinguant par une résistance particulière vis-à-vis de certaines ma-

(1) *Prager medic. Wochenschr.*, 1896.

ladies infectieuses, il fallait bien admettre que cette immunité innée se transmettait à travers des générations. Il en est autrement pour l'immunité acquise. On sait qu'en général les caractères acquis pendant la vie ne se transmettent pas aux descendants; ce n'est que dans des cas particuliers, chez des organismes les plus inférieurs, comme les bactéries et leurs congénères, que l'on observe la conservation de certains caractères acquis à travers une infinité de générations. C'est ainsi que l'atténuation des bactéries ou l'absence de formation des spores, une fois acquises dans des circonstances spéciales, peuvent se transmettre aux descendants qui se développent et vivent dans des conditions normales.

Lorsqu'après la découverte des vaccins charbonneux par Pasteur, Chamberland et Roux, on s'est mis à vacciner de grands troupeaux de moutons, il est devenu facile de rechercher si l'immunité, acquise par les parents, était transmissible à leurs descendants. Plusieurs observateurs, parmi lesquels je citerai MM. Chauveau (1), Rossignol et Cienkowski, ont réuni un certain nombre de données se rapportant à cette question. Il en ressortait que, dans quelques cas, les agneaux, nés de brebis vaccinées, présentaient dès la naissance une résistance incontestable vis-à-vis de la bactérie charbonneuse. Mais ce fait n'était ni constant, ni suffisamment prononcé, pour que l'on puisse compter sur l'état réfractaire des jeunes animaux, et éviter de les soumettre à une vaccination par les deux vaccins pastoriens. Cette nécessité a relégué au second plan les recherches de la transmission héréditaire de l'immunité acquise. Ce n'est que plus tard que cette question a été reprise dans un but purement théorique. M. Ehrlich (2), auquel la science est redevable de tant de travaux de la plus haute importance sur l'immunité, a pris encore cette fois l'initiative de recherches exactes et minutieuses sur l'hérédité de l'immunité, acquise à la suite des vaccinations contre les poisons. Il a étudié sous ce rapport l'immunité de descendants d'animaux immunisés contre les toxines phanérogamiques, tels que la ricine, l'abrine et la robine et plus tard, en collaboration avec M. Hübener (3), celle des rejetons d'animaux, vaccinés contre la toxine tétanique. M. Ehrlich a établi avec une grande précision que l'immunité antitoxique acquise du père ne se

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888. T. II, p. 69.

(2) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1892. T. XII, p. 183; Brieger et Ehrlich, *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1892, p. 393.

(3) *Zeitschrift f. Hygiene*, 1894. T. XVIII, p. 57.

transmet jamais à sa progéniture. Ce fait suffit déjà pour démontrer que ce n'est pas la vraie immunité que l'on observe chez de jeunes animaux, issus de mères qui ont acquis un état réfractaire, car la vraie immunité se transmet par les éléments sexuels, le spermatozoïde et l'ovule. Quelques observateurs, comme M. Tizzoni (1) et ses collaborateurs, M^{llo} Cattani et M. Centanni, ont cru pouvoir infirmer la règle, établie par M. Ehrlich. Ils ont pensé que le lapin mâle, vacciné contre la rage, est capable de transmettre son immunité à sa progéniture. MM. Charrin et Gley (2) ont émis la même opinion au sujet des animaux du sexe masculin, vaccinés contre la maladie pyocyanique expérimentale. Mais les expériences très exactes de MM. Wernicke (3), Vaillard (4) et Remlinger (5), sur toute une série de maladies infectieuses et d'intoxications, telles que diphtérie, péritonite cholérique, charbon, septicémie typhique expérimentale, etc., ont démontré d'une façon définitive l'exactitude du résultat de M. Ehrlich. Les mâles bien vaccinés, même hypervaccinés, ne sont jamais capables de transmettre leur immunité à leurs descendants. Cette propriété acquise, comme tant d'autres, n'est pas héréditaire dans le sens strict du mot. Les femelles, au contraire, transmettent, à de rares exceptions près, leur immunité acquise à leurs petits, mais cette transmission ne peut nullement être attribuée à l'ovule; il ne s'agit donc non plus ici d'une immunité héréditaire proprement dite. D'après M. Ehrlich, la femelle fournit avec son liquide sanguin l'antitoxine qui passe dans la circulation du fœtus. Sous tous les rapports, ce cas se rattache à l'immunité dite passive (ou immunité antitoxique de M. v. Behring) Elle est due uniquement à l'introduction directe de l'antitoxine, élaborée par les cellules de l'organisme maternel, dans le corps de la progéniture. Les éléments vivants du fœtus n'y jouent aucun rôle et c'est pour cette raison que les antitoxines et l'immunité chez les nouveaux-nés disparaissent avec une grande rapidité, déjà quelques semaines après la naissance. M. Wernicke se rallie sous tous les rapports aux opinions de M. Ehrlich. Il a vu l'immunité de ses cobayes

(1) *Centralblatt f. Bakteriolog.*, 1893. T. XIII, p. 81; *Deutsche medic. Wochenschrift*, 1892, p. 394.

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1893. T. CXVII, p. 365; *Revue générale des Sciences*, 1896, p. 1.

(3) *Festschrift zur 100-jährigen Stiftungsfeier des medic. chirur. Friedr. Wilhelms-Instituts*, Berlin, 1895.

(4) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896, p. 65.

(5) *Ibid.*, 1899. T. XIII, p. 129.

femelles passer aux nouveaux-nés; mais cette transmission héréditaire s'épuisait déjà avec la première génération et ne se retrouvait plus chez les petits-enfants. M. Wernicke a pu constater la persistance de l'état réfractaire chez les cobayes, nés de mères vaccinées contre la diphtérie, pendant trois mois. M. Vaillard l'a vu se conserver dans quelques cas encore plus longtemps, jusqu'au cinquième mois. Une fois, il a observé même la transmission de l'immunité à une deuxième génération. Un cobaye femelle, né d'une mère immunisée contre le tétanos, a mis bas un petit qui, éprouvé un mois après la naissance avec une dose six fois mortelle de la toxine, n'a pris qu'un tétanos léger.

De ce fait, ainsi que de cet autre que l'immunité des petits, issus de mères vaccinées, persiste plus longtemps que celle qui est conférée par l'injection des sérums antitoxiques, M. Vaillard conclut à l'existence d'une sorte d'immunité héréditaire, fixée par les cellules. Il pense que, non seulement les antitoxines et les autres anticorps, mais aussi certains éléments vivants, notamment les leucocytes, peuvent passer du sang maternel dans celui du fœtus et lui transmettre les propriétés acquises par la mère. Il y a lieu de se rappeler ici les faits, constatés par MM. v. Behring et Ransom, de la persistance beaucoup plus longue de l'antitoxine dans le sang d'un animal, lorsqu'elle est introduite avec le sérum de même espèce. (Nous avons rapporté ces données dans le chapitre XII.) Or, comme dans la transmission héréditaire, l'antitoxine passe avec le liquide sanguin de même espèce, tandis que dans les expériences d'immunité antitoxique, on l'injecte le plus souvent avec du sérum d'espèce étrangère, il est facile de concevoir que la première doit se conserver plus longtemps que la seconde. Il est donc très probable que cette immunité des petits, issus de mères vaccinées, n'est pas du tout un cas d'immunité vraiment héréditaire, mais se réduit simplement, comme l'avait admis M. Ehrlich, au passage d'anticorps tout préparés de la mère au fœtus. Dans les cas d'immunité contre la diphtérie et le tétanos, il s'agit du passage direct des antitoxines; dans les exemples d'immunité transmise contre l'infection par les vibrions de Koch et de Gamaleïa, exemples bien étudiés par M. Vaillard, il s'agit très probablement du passage de la mère au fœtus de fixateurs correspondants.

M. Dzierzgowsky (1), dans une étude récente sur l'immunité hé-

(1) *Archives des Sciences biologiques*, St-Petersbourg, 1901. T. VIII, p. 211.

ditaire, nie le passage des anticorps et des toxines à travers le placenta. Il pense que le fœtus acquiert son immunité non pas par l'intermédiaire du sang de la mère, mais à une période beaucoup plus ancienne. L'œuf, renfermé dans le follicule de Graaf, trouverait, d'après cet observateur, un liquide très riche en antitoxine, où il pourrait puiser la quantité nécessaire de cet anticorps pour assurer l'immunité du nouveau-né. M. Dzierzowsky appuie son opinion sur des expériences dans lesquelles le sérum antidiphtérique, injecté à des chèvres et des chiennes pleines, ne provoquait aucun pouvoir antitoxique du sang des fœtus. Mais dans ces expériences, il s'agit évidemment d'injections à ces animaux de sérum de cheval, espèce étrangère. Or, cette circonstance doit modifier profondément les conditions du passage de l'antitoxine à travers le placenta.

M. Dzierzowsky a fait une expérience unique sur une jument, immunisée avec la toxine diphtérique, et son poulain. Tandis que le sérum de la première était notablement antitoxique, celui du poulain ne l'était pas du tout. D'où la conclusion que l'antitoxine de la mère n'a pas passé dans le sang du fœtus. Mais le sang du poulain n'a été extrait que dix mois environ après sa naissance. Or, comme l'immunité dite héréditaire ne dure qu'un temps très court, l'expérience de M. Dzierzowsky ne peut rien prouver contre le passage de l'antitoxine à travers le placenta.

Pour prouver que l'immunité contre les toxines peut réellement être acquise par l'œuf, M. Dzierzowsky (1) a exécuté une série d'expériences avec les œufs de poules immunisées contre la toxine diphtérique. Le jaune d'œuf contenait l'antitoxine, conformément à la découverte de M. F. Klemperer; cette antitoxine passait même dans le sang des poussins éclos. Ces faits, par eux-mêmes très intéressants, ne peuvent nullement servir pour réfuter l'opinion du passage des antitoxines à travers le placenta des mammifères. Il est vrai que cette opinion n'est peut-être pas encore entièrement prouvée, mais elle s'accorde très bien avec tout l'ensemble des faits connus. Ainsi, la présence si fréquente de l'antitoxine diphtérique dans le sang des enfants nouveaux-nés s'explique beaucoup mieux par son passage à travers le placenta que par l'immunisation de l'ovule entouré, dans le follicule de Graaf, par un liquide antitoxique. On conçoit difficilement que cette immunité puisse se conserver si bien pendant les neuf mois de la grossesse.

(1) *Archives des Sciences biologiques* (édition russe), 1901. T. VIII, p. 421.

En faveur de son interprétation du phénomène de l'immunité transmise par la mère à ses petits, M. Ehrlich a invoqué sa belle découverte de l'immunité conférée par l'allaitement. Une femelle vaccinée est capable de communiquer à sa progéniture une partie des anticorps élaborés dans son organisme, non seulement par voie sanguine, mais aussi, dans certains cas, par le lait avec lequel elle nourrit ses petits.

Le passage des antitoxines dans le lait a été constaté par M. Ehrlich et confirmé depuis par un grand nombre d'observateurs, comme nous l'avons déjà rapporté dans le douzième chapitre. Lorsque M. Ehrlich remarqua que l'immunité des petits se conservait plus longtemps que celle que l'on confère avec des injections de sérum antitoxique, il lui vint l'idée de rechercher si la cause de cette prolongation ne résidait pas dans la transmission de l'antitoxine maternelle par l'intermédiaire du lait. Dans le but de vérifier cette supposition, il prit des souris vaccinées contre plusieurs toxines (ricine, abrine, tétanotoxine) et d'autres souris neuves, au moment où elles avaient mis bas des petits. Il changea la progéniture de telle façon que les mères vaccinées nourrissaient des petits issus des souris neuves, tandis que les mères neuves allaitaient des petits provenant des souris vaccinées. Le résultat de ces expériences ingénieuses et délicates confirma pleinement la prévision. Les souris vaccinées transmirent leur immunité non seulement aux petits qu'elles avaient mis bas, mais aussi à ceux qu'elles avaient seulement nourris avec leur lait. Ce fait, établi d'une façon non douteuse, a prouvé que les antitoxines peuvent être résorbées par le tube digestif, ce qui constitue une donnée très importante à plusieurs points de vue. Seulement les recherches ultérieures ont démontré qu'il n'y a que les souris toutes jeunes qui sont capables d'assimiler les antitoxines par la paroi intestinale. Les souris adultes, nourries par M. Ehrlich avec des quantités de lait antitoxique, n'acquerraient ni immunité, ni propriété antitoxique du sang. Plus tard M. Vaillard (*l. c.*) a pu constater que même les petits d'autres espèces animales, telles que le cobaye et le lapin, sont incapables de s'approprier les antitoxines du lait par leur tube digestif. Il répéta l'expérience de M. Ehrlich avec des cobayes et des lapins nouveaux-nés qu'il fit allaiter par des mères vaccinées contre le tétanos. Les petits rongeurs se sont montrés dépourvus de toute immunité; ils n'ont donc pas été en état d'absorber l'antitoxine qui se trouvait dans le lait de leurs nourrices. M. Remlinger (*l. c.*) a fait des