

elle touche un sujet à hérédité tuberculeuse indirecte, mais peut-être convergente, et ne peut être même enrayée passagèrement⁽¹⁾.

PRÉDISPOSITION FAMILIALE A TELLE OU TELLE INFECTION

Il existe dans certaines familles une prédisposition spéciale à certaines maladies infectieuses, et par contre la résistance à l'infection varie suivant la réaction individuelle ou familiale.

M. L. Revilliod (de Genève) a rapporté en 1876 l'histoire de quatorze familles démontrant que la diphtérie frappe avec prédilection certaines familles. Francotte, Eigenbrodt (de Darmstadt) ont confirmé ce fait. Récemment, M. Revilliod a montré de nouveau par l'histoire de la diphtérie dans vingt et une familles que c'est une maladie familiale, non seulement par contagion, mais même en dehors de toute contagion⁽²⁾. « Lorsque frères et sœurs sont atteints à de grands intervalles de temps, dans des localités et des locaux différents et sans qu'il y ait contact entre eux, on ne peut pas invoquer la contagion. »

Le médecin de Genève a insisté aussi sur ce fait que le même terrain est favorable à la tuberculose et à la diphtérie (Londe, *loc. cit.*).

On peut soutenir une opinion analogue, pensons-nous, à propos de bien d'autres infections : la fièvre typhoïde, la scarlatine surtout.

L'HÉRÉDITÉ DE L'IMMUNITÉ

Si certaines familles sont plus prédisposées à contracter certaines infections, il en est d'autres, par contre, où les maladies infectieuses en général, et plus spécialement certaines infections sont si rarement observées, bien que leurs membres vivent dans des conditions où ils se trouvent sans cesse en contact avec les germes infectieux, qu'il faut bien admettre chez elles une immunité héréditaire.

Comment pouvons-nous comprendre le mécanisme de cette immunité?

Au point de vue de l'hérédité des infections, on peut appeler, avec Charrin, hérédité directe, celle qui consiste dans le passage effectif de l'agent pathogène, du bacille de la tuberculose par exemple, de la mère à l'enfant. Le mécanisme en est des plus simples. La barrière que le placenta normal offre aux agents infectieux circulant dans le sang maternel peut être interrompue en quelques points, si les tissus de la mère sont altérés par

⁽¹⁾ A consulter sur l'hérédité-tuberculeuse : D'HÔTEL, Hérédité et contagion dans les villages, 1894. — SÉJOURNET, Études sur la tuberculose (*Union méd. du Nord-Est*, sept. 1894). — DESPLANS, Rôle de l'hérédité dans la contagion de la phthisie. (*Th. de Lyon*, 1888). — THIÉROIX, (*Concours médical*, 1895). — LONDE et THIERCELIN, La tubercule congénitale (*Gaz. des hôp.*, 1895).

⁽²⁾ Les rapports entre la tuberculose et la diphtérie. *Rev. de la tuberculose*. 1894, p. 205.

la maladie même dont elle souffre. Le placenta en pareil cas peut être comparé à un filtre déficient qui se laisse traverser par de fines molécules.

Plus on avance dans l'étude histologique du placenta, plus on découvre combien sont intimes les connexions qui existent entre la mère et l'enfant. Le placenta peut être considéré schématiquement à son origine, non plus comme un simple adossement de deux circulations indépendantes, mais, ainsi que l'a écrit le professeur M. Duval, comme une « hémorragie maternelle circonscrite ou enkystée par des éléments fœtaux ». Le sang placentaire, disent les histologistes, circule dans des lacunes circonscrites directement par des cellules fœtales. Si le sang de la mère baigne les éléments du fœtus, comment l'élément infectieux qui circule dans le sang maternel ne pénétrerait-il pas dans la substance du fœtus?

D'ailleurs le placenta n'est plus, comme on l'a supposé il y a quelques années, un « filtre parfait », une barrière infranchissable aux contagions figurées. Straus et Chamberland ont établi, contrairement avec ce qu'on admettait sur la foi de Brauell et de Davaine, que la bactérie charbonneuse peut passer de la mère au fœtus par la voie placentaire.

Le pneumocoque franchit la filière du placenta. Netter a trouvé des pneumocoques encapsulés dans le poumon, dans le sang du cœur gauche et dans divers exsudats d'un enfant né d'une femme affectée de pneumonie et mort à cinq jours de pneumonie.

Reher, Neuhauss, Chantemesse et Widal, Eberth, ont prouvé que le bacille de la fièvre typhoïde passe de la mère au fœtus.

Les enfants de mères varioleuses peuvent naître avec la variole. S'ils naissent sains, ils peuvent être inaptes à contracter la vaccine. La vaccination de la mère peut aussi conférer à l'enfant l'immunité vaccinale (P. A. Lop, *Thèse de Paris*, 1895). Cette immunité n'est pas de longue durée; elle ne dépasserait guère six mois; exceptionnellement elle a persisté dix-huit mois.

Infiniment plus complexe et malaisée à expliquer est « la transmission de propriétés générales, de qualités humorales, dont l'ensemble forme le terrain qui va porter la maladie infectieuse, toxique, nerveuse ». Cette question si délicate de l'hérédité du terrain dans ses rapports avec l'évolution des maladies infectieuses chez l'enfant dont les parents ont eux-mêmes lutté contre l'infection, a été si magistralement exposée par Charrin dans une récente étude⁽¹⁾, que je crois devoir le suivre pas à pas en le citant plus d'une fois textuellement.

« Si, d'un côté, il est établi, dit-il, que le pouvoir de résister à un microbe donné, provient soit de ce que les corps cellulaires détruisent ce microbe, soit de ce qu'ils versent dans les plasmas des principes nuisibles à l'évolution du parasite ou capables de neutraliser ses sécrétions, sécrétions dont il a besoin, dont il use pour faire le mal; si, d'autre part, on prouve que ces propriétés passent des éléments anatomiques des généra-

⁽¹⁾ L'hérédité et l'immunité, propriétés cellulaires. *Revue générale des sciences*, février 1894.

teurs à ceux des rejetons, il en résultera que l'essence même de cette transmission résidera dans les propriétés de ces éléments anatomiques. Autrement dit, on aura mis en évidence l'exactitude de propositions qui peuvent se formuler ainsi : « Une variété d'immunité dépend, en partie, des « fonctions des organites; or l'enfant parfois tient de ses parents ce genre « d'immunité; donc, dans ce cas, l'hérédité est intimement liée à quelques-unes de ces fonctions de ces organites, à la physiologie de ces cellules. »

La démonstration expérimentale du rôle des cellules dans la production de l'immunité est donnée par les faits suivants.

A deux séries de lapins, les uns vaccinés par injections sous-cutanées de toxines pyocyaniques, les autres sains, Charrin inocule dans le tissu cellulaire une même quantité d'une même culture du bacille pyocyanogène. Puis, de quinze en quinze minutes, il recueille un peu de sérosité dans les points d'inoculation, au même instant, sur un lapin immunisé et sur un lapin normal. Avec cette sérosité, convenablement diluée dans une égale quantité de bouillon, sont faits desensemencements parallèles sur agar; et en même temps des préparations colorées au violet de méthyle permettent de constater que « dès la deuxième, dès la première heure même, quelquefois plus tôt, les tubes qui ont reçu l'œdème des vaccinés apparaissent moins riches, soit en colonies, soit en matières colorantes ». Or, fréquemment on constate ces différences à un moment où l'examen histologique ne révèle aucune phagocytose. Plus tard, les leucocytes affluent chez les lapins rendus impropres à la maladie; on en compte 1000, quand il en existe 100 chez les êtres non préparés; quelques-uns, parmi ces leucocytes, englobent des bacilles dont on saisit aisément les phases de destruction.

Cet afflux rapide et intense de leucocytes au point d'inoculation chez les immunisés suppose une diapédèse préalable plus active chez eux que chez les animaux témoins. La dilatation des vaisseaux en est le premier stade; le ralentissement du courant sanguin dans les capillaires élargis permet aux leucocytes de s'accoler aux parois, puis de s'insinuer d'autant plus aisément dans les stomates que les cellules de l'endothélium se trouvent plus écartées.

Cette vaso-dilatation préparatoire de la diapédèse se produit, en règle générale, par voie réflexe partout où l'introduction d'un microbe, d'un corps étranger quelconque impressionne les terminaisons nerveuses; il en est ainsi chez les animaux vaccinés. Au contraire, ce réflexe ne se produit pas chez les animaux non vaccinés. Pourquoi? Parce que le bacille pyocyanogène, évoluant sans contrainte, sécrète des substances qui rétrécissent les capillaires. C'est un exemple de cette loi mise en évidence par les expériences de MM. Bouchard, Gley et Charrin, et par suite de laquelle les agents pathogènes sécrètent des toxines dont les unes sont vaso-constrictives et les autres vaso-dilatatrices, toxines dont les propriétés vasomotrices expliquent bien des phénomènes pathologiques, par l'anémie ou la congestion qu'elles engendrent.

Dans l'expérience de Charrin, décrite plus haut, l'examen des tubes

ensemencés avec les sérosités sous-cutanées montre que le bacille pyocyanogène dans les humeurs des animaux immunisés est troublé dans ses fonctions, puisqu'il y fabrique point ou peu de sécrétion pigmentaire; on peut admettre que sa sécrétion vaso-constrictive est aussi entravée. Au contraire la sécrétion pigmentaire est abondante dans les tubes ensemencés avec l'humeur des animaux non immunisés; on peut donc admettre que la toxine vaso-constrictive ne manque pas non plus et que, grâce à elle, le bacille pyocyanogène, paralysant les centres vaso-dilatateurs, empêche la vaso-dilatation indispensable à la diapédèse défensive de l'organisme.

On peut encore attribuer dans la production ou l'absence des phénomènes défensifs, suivant que les animaux sont ou non immunisés, un rôle à la *chimiotaxie*, c'est-à-dire aux attractions ou aux répulsions qui s'exercent entre les parasites ou leurs produits et les leucocytes, la vaccination par accoutumance ou par tout autre processus pouvant permettre aux bactéries d'attirer les leucocytes, qui se trouvent au contraire repoussés quand cette vaccination fait défaut. Mais ces forces ne peuvent entrer en jeu que vis-à-vis de leucocytes déjà sortis des vaisseaux, et il reste toujours à expliquer la diapédèse préalable. Un rôle peut être aussi dévolu aux pressions osmotiques. Quoi qu'il en soit, étant admise l'absence de sécrétion d'une toxine vaso-constrictive par les bacilles pyocyanogènes chez les animaux immunisés, on doit se demander pourquoi, dans le corps de ces animaux, les bacilles n'ont pas sécrété cette toxine. L'expérimentation répond que les bacilles, ensemencés parallèlement dans le sérum de lapins sains et de lapins immunisés, se multiplient moins promptement chez ces derniers, engendrent moins de pigment et se trouvent souvent même modifiés dans leur forme. Ainsi dans le sang des animaux immunisés, comme dans la sérosité de l'œdème sous-cutané des régions où on les inocule, se trouvent des substances qui rendent les agents pathogènes incapables de fabriquer leur matière vaso-constrictive, et d'ailleurs les empêchent de se développer, de proliférer, préparant la phagocytose qui achèvera leur destruction.

Mais d'où proviennent ces substances, dont la présence dans les humeurs des animaux immunisés empêche les microbes pathogènes de s'y multiplier et d'y verser leurs poisons? — « Elles ne peuvent avoir que deux origines, » répond Charrin, exposant la doctrine de M. Bouchard; « ou bien l'expérimentateur les a introduites en créant l'état réfractaire; ou bien l'économie les a fabriquées ». — Or on ne saurait soutenir qu'elles ont pénétré, véhiculées par le liquide vaccinal; cela pour plusieurs motifs.

En premier lieu, la résistance de l'animal ne s'établit qu'après quatre, cinq, six jours à partir de l'instant où le liquide vaccinal a été injecté. Si ce liquide contenait les principes protecteurs en nature, cette résistance au virus devrait être manifeste immédiatement à l'heure où les tissus les renferment au maximum, non à une période où leur élimination a déjà commencé.

En second lieu, ces principes n'échappent pas au mouvement de

transformation, de sortie, qui frappe toute substance venue du dehors; pourtant l'immunisation est durable, persiste pendant des périodes qui dépassent de beaucoup en durée le temps nécessaire à ces transformations, à ces sorties.

En troisième lieu, si l'on porte le sérum bactéricide à 70 degrés, il perd ses propriétés; on ne décèle aucune différence entre les cultures faites dans ce sérum et dans celui des témoins; la chaleur anéantit donc ces éléments, tandis que les toxines ne cessent pas de faire naître la vaccination, alors qu'elles ont été stérilisées par 100 degrés, même 120 degrés.

La conclusion obligatoire est que ces produits dérivent de la vie des cellules.

Les sécrétions microbiennes, en passant dans l'économie, changent la modalité de la nutrition: les organites ne puisent plus, ne rejettent plus dans les plasmas les mêmes corps, ou, s'ils s'adressent à ces mêmes corps, ils ne les métamorphosent plus d'une façon identique au processus qu'ils suivaient antérieurement; parmi les déchets de leur désassimilation, des additions, des soustractions s'observent.

Il n'est pas plus surprenant de voir la nutrition être modifiée par les sécrétions microbiennes que par les poisons minéraux. On sait que le plomb transforme les humeurs d'un peintre en bâtiments intoxiqué, en empêchant ses acides de se détruire, au point de le rendre goutteux comme un riche. D'autres toxines microbiennes, celles de la fièvre typhoïde, après leur séjour plus ou moins prolongé dans l'économie, peuvent y modifier les échanges au point de transformer un maigre en obèse ou inversement.

Kitasato, Behring nous ont montré que dans le tétanos, la diphtérie, la vaccination fait naître des matières nuisibles pour les ferments figurés pathogènes et antidotes des poisons issus de leur évolution. Ces antitoxines, comme ils les ont appelées, sont fabriquées certainement par l'organisme. Ainsi la protection contre les virus, qui constitue l'essence de l'état réfractaire, est, en définitive, l'œuvre des cellules intervenant statiquement par leurs produits, par les substances bactéricides ou les antitoxines, ou dynamiquement par l'englobement, la digestion des germes.

L'hérédité de l'immunité sera établie s'il est démontré que les propriétés de ces cellules peuvent passer des générateurs aux rejetons.

Or les observations faites à propos de la syphilis, de la variole, de la tuberculose, etc., chez l'homme, les expériences relatives au charbon, à la clavelée, au tétanos, à la rage, à l'infection pyocyannique, à l'intoxication par l'abrine, etc., expériences dues à Chauveau, à Ackermann et Roloff, à Tizzoni, à Cantani, à Charrin et Gley, à Ehrlich, fournissent à cet égard des preuves irrécusables.

Je citerai notamment les expériences suggestives d'Ehrlich⁽¹⁾, relativement à la transmission héréditaire de l'immunité au moyen des toxalbumines végétales, la ricine, l'abrine (principe actif du *jequirity-abrus pre-*

⁽¹⁾ EHRLICH, *Zeitschrift f. Hyg. und Infektionskrankheiten*, Bd. XII, p. 185-205. (Anal. par Straus.) *Arch. de méd. expérim.*, p. 421, 1892.

catorius) et la robine (principe actif de l'écorce d'acacia), substances qui offrent beaucoup d'analogies avec les toxines bactériennes et contre lesquelles les recherches antérieures du même expérimentateur ont montré qu'on peut créer l'immunité⁽¹⁾.

On peut concevoir que l'immunité des descendants résulte d'un des trois procédés suivants: 1° de la transmission par le plasma germinatif lui-même de l'état réfractaire: c'est l'hérédité dans le sens rigoureux du mot, *ontogénique*; — 2° de la transmission au fœtus de l'antitoxine maternelle qui lui arrive toute préparée: c'est une immunité « passive »; — 3° de l'action directe, intra-utérine, exercée par l'agent immunisant sur les tissus et les humeurs du fœtus, qui élaborent eux-mêmes le sérum antitoxique: c'est l'immunité « active » d'Ehrlich.

Hérédité paternelle. — Pour savoir si le sperme peut transmettre l'immunité, Ehrlich fit féconder par des souris mâles, fortement immunisées contre la ricine et l'abrine, des femelles normales non immunisées; les petits ainsi engendrés ne présentèrent aucune résistance renforcée contre la ricine et l'abrine. Le plasma du spermatozoïde n'est donc pas capable de transmettre l'immunité.

Hérédité maternelle. — On fait féconder par des mâles non immunisés des femelles ayant déjà acquis l'immunité avant la conception. Les petits, éprouvés vers la troisième semaine après la naissance, montrèrent constamment une résistance infiniment plus grande que celle des témoins. Cette immunité, encore solide six semaines après la naissance, avait disparu presque totalement vers le troisième mois. C'est une immunité « passive », transitoire, due au passage de l'antitoxine maternelle au fœtus et qui cesse quand la matière toxique est détruite ou éliminée. Cette immunité se prolonge d'ailleurs autant que l'allaitement qui apporte à chaque instant de nouvelles antitoxines. L'immunité héréditaire dans ces cas procède donc de deux facteurs: immunisation par transmission intra-utérine d'antitoxine et immunisation par l'allaitement, celle-ci huit ou dix fois plus active que celle-là. Mais, en tout cas, ce genre d'immunité ne dépasse pas la première génération, et ce n'est point là une hérédité de l'immunité dans l'acception rigoureuse du mot.

Ces faits s'appliquent non seulement à l'immunisation contre les toxalbumines végétales, mais à certaines maladies infectieuses, le tétanos par exemple (la diphtérie, la maladie pyocyannique), aux cours desquelles ont été mis en évidence les principes antitoxiques, bactéricides et les forces phagocytaires. Or, dans ces maladies, on a vu le passage de l'état réfractaire des ascendants aux descendants; autrement dit, avec Charrin: « par suite de l'hérédité, une mère, des générateurs qui se défendent à l'aide des qualités de leurs organites, parce que ces organites sécrètent des corps nuisibles pour les parasites, parce que ces organites font pénétrer ces parasites dans leur propre protoplasma, donneront naissance à des

⁽¹⁾ EHRLICH, *Deutsche med. Wochens.*, 1891, n° 12 et 52.

rejetons placés dans des conditions analogues, qui se protégeront à l'aide de propriétés identiques, dont les tissus jouiront de semblables prérogatives, des rejetons dont les phagocytes dévoreront les infiniment petits, dont les plasmas constitueront des milieux médiocrement favorables à ces infiniment petits ».

L'hérédité de l'immunité s'observe surtout lorsque le mâle et la femelle la possèdent déjà quelques semaines avant la fécondation. On l'observe aussi quand la mère seule a été immunisée. « Il est rare, il est inouï », dit Charrin, qu'on l'observe quand le père seul a été rendu réfractaire. Cependant, à la suite de longues et patientes expériences, Charrin et Gley ont pu mettre en évidence le pouvoir de l'influence paternelle isolée.

Dans leurs expériences ils ont en outre constaté que l'influence paternelle se manifestait par l'apparition chez les petits d'anomalies osseuses, par la mort de ceux-ci dans l'utérus, par des avortements, — « accidents fréquents aussi dans l'hypothèse de l'intervention bilatérale des deux ascendants, non plus dans celle d'une action unilatérale ». Si ces derniers accidents ne sont pas des exemples d'hérédité réelle, puisqu'il s'agit de perturbations, de désordres qui n'existaient pas chez les parents, ils n'en prouvent pas moins le rôle distinct de chacun de ces parents, attendu que ces accidents éclatent parce que l'un de ces parents ou les deux, par suite de la vaccination, avaient vu leurs humeurs, leurs tissus se modifier.

La vaccination n'est au fond qu'une maladie ébauchée, atténuée, une sorte d'intoxication, quand on la pratique à l'aide de toxines pour éviter les causes d'erreur qui pourraient découler de la persistance des bacilles, de la possibilité pour ceux-ci de franchir le placenta.

Dans les expériences de Charrin et Gley, l'état réfractaire des rejetons ne peut s'expliquer que par les qualités de leurs cellules, aptes à fabriquer les principes bactéricides ou à détruire les microbes, parce que les cellules ancestrales, celles des générateurs, les cellules dont sont nées celles des enfants, les cellules dont quelques atomes ont servi à former les êtres procréés, usaient de ces qualités, exerçaient ces fonctions.

Il résulte, nous l'avons déjà dit, des travaux de Strassburger et Guignard que, par suite du mécanisme même de la fécondation, la similitude matérielle des cellules génératrices et des cellules engendrées est assurée. Ces observateurs, qui ont précisé les parts respectives du noyau et du protoplasma des deux cellules génératrices dans la reproduction de la première cellule engendrée, ont appris que l'on rencontrait le même nombre de chromosomes dans ces divers organites issus les uns des autres. Si les éléments végétatifs renferment 6, 12, 24 de ces chromosomes, l'ovule ou le spermatozoïde n'en comptent que la moitié. La fécondation, qui n'est autre chose à l'origine que la fusion de cet ovule et de ce spermatozoïde, réunit, additionne ces deux moitiés pour reconstituer le type primitif, la quantité initiale. Il en résulte que dans les cas où les cellules des lapins vaccinés contenaient ces 6, 12, 24 chromosomes, les deux corps germinatifs ayant apporté chacun 3, 6, 12 de ces bâtonnets chromatiques, la

cellule primaire de l'embryon en aura 6, 12, 24; celles qui naîtront de cette cellule primaire en posséderont aussi 6, 12, 24.

Puisque les cellules engendrées sont ainsi exactement calquées au point de vue de la structure matérielle sur les cellules génératrices, il n'est pas surprenant que l'analogie se poursuive au point de vue physiologique. « Pourquoi l'atome albuminoïde qui, dans l'organite des générateurs, sécrétait des matières microbicides, digérait les germes inclus, ne persisterait-il pas à remplir ces mêmes rôles au sein de l'élément foetal qu'il a contribué à former en se détachant des tissus de l'ascendant? Les phénomènes ne se passent-ils point de cette façon pour la formation de la bile, de la salive? » (Charrin.)

En résumé, si l'immunité des parents, qui est la conséquence de leurs propriétés cellulaires, est transmise aux enfants, c'est que ceux-ci héritent de cellules semblables à celles de leurs parents au point de vue physiologique comme au point de vue anatomique. « L'immunité est un attribut cellulaire, ainsi que l'ont formulé le professeur Bouchard et plus tard Grawitz. Cet attribut passe du père au fils. Donc l'hérédité à certains égards est également un attribut de la cellule. »

CONCLUSIONS

Nous voici parvenus au terme de cette enquête sur l'hérédité, au cours de laquelle nous avons recueilli tous les témoignages capables de nous éclairer, ceux des physiologistes comme ceux des psychologues, des botanistes et des zootechniciens, des médecins et des vétérinaires. Pouvons-nous dégager de cet énorme dossier de dépositions quelques conclusions générales?

Pendant longtemps les auteurs qui ont écrit sur l'hérédité ont pris parti pour ou contre son influence, en obéissant à deux tendances radicalement opposées : pour les uns, l'hérédité primait tous les autres facteurs étiologiques; pour les autres, son influence était nulle. Une plus juste et moins radicale appréciation des faits paraît s'être répandue actuellement.

L'hérédité normale détermine non seulement la conformation et les aptitudes du produit, mais elle influe sur les multiples circonstances de sa vie physiologique, croissance, menstruation, grossesse, lactation, ménopause, sur l'accomplissement de ses fonctions (digestion, etc.), sur sa sensibilité aux poisons, y compris ceux que fabriquent les agents infectieux et les médicaments. L'hérédité physiologique, c'est le triomphe de l'hérédité similaire. Encore n'est-elle, bien entendu, que contingente et non nécessaire; ou du moins ses effets sont-ils variables, suivant que prédomine au moment de la fécondation l'influence de l'un ou de l'autre des générateurs, suivant que les échanges transplacentaires entre la mère et le fœtus accentuent ou dévient la direction initiale imprimée au déve-