

semble naturel d'admettre que ces maladies, d'ailleurs si disparates, ont pour caractère commun la sclérose, et que le bacille tuberculeux s'implante mal dans les tissus sclérosés. Landouzy fait, en outre, remarquer que quand, par hasard, les scléreux deviennent phtisiques, c'est presque toujours de phtisie fibreuse qu'il s'agit.

Il faut convenir que les questions relatives à l'antagonisme ont peu passionné les contemporains; il serait pourtant intéressant de les reprendre, alors que les recherches expérimentales ont montré entre les microbes une véritable lutte, un réel *antagonisme*. On sait que, quand on ensemence divers microbes dans un même milieu, il en est qui succombent et d'autres qui résistent: la culture arrive à se purifier par une véritable sélection naturelle. C'est ainsi que le bacille pyocyanique détruit le bacille charbonneux (Charrin et Guignard), que les bactéries de la putréfaction triomphent du bacille de la tuberculose, que la bactériode charbonneuse ne peut se développer dans un bouillon où a antérieurement germé le microbe du choléra des poules, etc. C'est ainsi qu'Emmerich a pu rendre des cobayes réfractaires au charbon en leur inoculant le microbe de l'érysipèle; que Pavone a vu résister au charbon les cobayes qui avaient reçu auparavant le bacille typhique; que Bouchard a pu sauver de l'infection charbonneuse un certain nombre d'animaux à qui il avait inoculé, à quelques heures de distance, la bactériode et le bacille pyocyanique.... On ne peut s'empêcher de rapprocher ces faits expérimentaux des faits observés en clinique.

Peut-on enfin, par une médication préventive, conférer l'immunité? Il est logique de rechercher tout d'abord si les médicaments dont l'action quasi spécifique est bien démontrée, comme le mercure contre la syphilis, la quinine et l'arsenic contre l'impaludisme, ne possèdent pas aussi à l'égard de ces maladies, un pouvoir prophylactique.

Au siècle dernier, Falck, Harrison, Assalini avaient attribué aux frictions mercurielles une action préventive contre la vérole; à une époque plus rapprochée de nous, Vicente de Arevaca et Théophile Roussel avaient cru reconnaître le même pouvoir à l'hydrargyrisme professionnel (mineurs d'Almaden), mais il est bien reconnu aujourd'hui que ce pouvoir est illusoire, et que le mercure, sous quelque forme qu'il soit absorbé, ne rend pas réfractaire à la syphilis, et ne préserve même pas des formes graves de la maladie.

L'action préventive de la *quinine* mérite d'être étudiée de plus près: depuis longtemps, dans les expéditions coloniales, quinine et quinquina ont été administrés aux soldats faisant campagne dans les régions palustres: les résultats semblent avoir été assez contradictoires. Les médecins anglais, observant dans l'Inde, sur la côte de Guinée, au Zambèze, etc. et les médecins français, en Algérie, demeurent sur la réserve; Nielly cependant n'hésite pas à « élever le quinquina au rang des préservatifs les plus efficaces »; par contre, Vaillard, pendant l'expédition de Tunisie, dit n'en avoir obtenu aucun résultat. Mais les faits les plus nombreux et les plus concluants semblent avoir été recueillis par les médecins américains

pendant la guerre de Sécession; ils sont à peu près unanimes à reconnaître à la quinine une action prophylactique. Warren, dans la Caroline du Sud donne à 200 hommes de son régiment 50 centigrammes de quinine par jour; ils ne lui fournissent que 4 fièvres intermittentes et 1 fièvre typhoïde; le reste du régiment, 400 hommes environ, ne prend pas de quinine et fournit 500 fièvres intermittentes et 25 fièvres typhoïdes⁽¹⁾.

Græser a fait récemment à Batavia, l'un des points du globe où l'impaludisme est le plus grave, des observations non moins positives soumettant à l'action préventive de la quinine l'équipage de deux navires marchands, pendant cinq voyages successifs, il a vu diminuer non seulement le nombre, mais encore la gravité des accès. Dans le dernier voyage, à l'époque particulièrement redoutable du changement de la mousson, le commandant d'un navire prit des mesures de rigueur pour assurer l'exécution du traitement préventif; l'équipage tout entier échappa à la fièvre intermittente, sauf deux officiers qui avaient pu se soustraire à la mesure générale.

Enfin, dans l'extrême sud de l'Algérie, à Ouargla, Lanel, administrant la quinine d'une façon systématique, eut, en 1888, deux fois moins de fiévreux à soigner que dans les années précédentes, quoique l'effectif eût été augmenté.

Avec l'*arsenic*, Tommasi Crudeli aurait obtenu en Italie des résultats aussi encourageants. Faut-il encore rappeler à ce propos une ancienne observation de Stokes, qui aurait vu disparaître la fièvre intermittente d'une région marécageuse des Cornouailles, après l'établissement d'une usine métallurgique (fonderie de pyrites riches en arsenic) répandant sur le pays des vapeurs fortement arsenicales?

Le *cuivre* avait paru à Burq conférer une immunité sérieuse contre le choléra, la variole et la fièvre typhoïde. D'une enquête faite sur les épidémies de fièvre typhoïde de 1876-1877 et de 1882-1883, il avait conclu que la mortalité par la fièvre typhoïde, chez les ouvriers en cuivre, était à celle des autres professions comme 4 est à 100. Hâtons-nous d'ajouter que les observations de Bailly et de Bochefontaine ont absolument contredit ces assertions. Dans les dernières épidémies cholériques enfin, il a été facile de se convaincre que le cuivre ne possédait aucune propriété prophylactique.

Il nous reste encore à citer pour mémoire quelques médications préventives essayées avec un succès douteux: acide sulfureux et sulfites alcalins contre la phtisie (Polli); tannin contre le choléra (Duboué); sulfo-phénate de soude contre la scarlatine, sulfate de quinine contre la fièvre puerpérale, etc. De tout cela, il faut conclure que, dans la plupart des cas, les médicaments sont impuissants à procurer l'immunité; mais il n'en est pas de même quand, au lieu de s'adresser à des produits

⁽¹⁾ Voy. pour plus de détails l'intéressante revue de LONGUET, Prophylaxie de la fièvre intermittente par la quinine. *Sem. méd.*, 1891.

chimiques, on emprunte les produits élaborés soit *in vitro*, soit dans l'organisme animal, par les parasites microbiens. Ce sont là les substances véritablement immunisantes dont la science contemporaine a tiré le parti que l'on sait : les inoculations préventives et curatives, qui ne tendent à rien moins qu'à révolutionner la médecine.

III. **Théorie de l'immunité.** — Pouvons-nous maintenant, quittant le domaine de l'observation pure, tenter de pénétrer le mécanisme et la nature intime de l'immunité? Cette question, toute d'actualité, a suscité des travaux nombreux, des controverses non encore éteintes et des théories variées, susceptibles cependant d'être groupées sous deux chefs principaux :

I. **Théories humorales**, attribuant l'immunité à la résistance *passive* de l'organisme, à des propriétés inhérentes aux humeurs elles-mêmes (propriétés bactéricides, atténuantes, anti-toxiques);

II. **Théories cellulaires**, faisant appel à la résistance *active* des éléments anatomiques et surtout d'un groupe bien déterminé d'entre eux (phagocytes).

On voit reparaître là, sous une forme bien inattendue, l'ancienne lutte de l'humorisme et du solidisme : peut-être cependant ces théories sont-elles moins exclusives qu'elles ne le paraissent, et renfermant chacune une part de vérité, sont-elles plutôt destinées à se compléter l'une l'autre. Nous allons nous efforcer de les exposer le plus simplement possible, *sous une forme schématique*, en nous abstenant d'appréciations étrangères à notre compétence.

I. **THÉORIES HUMORALES.** — 1° **État bactéricide des humeurs.** — En semant des bactériidies charbonneuses dans le sang d'un lapin fraîchement sacrifié, Fodor remarqua que ces bactériidies subissaient dans leur nombre une réduction notable et ne commençaient à se multiplier qu'après une longue période de dépérissement : le sang exerçait donc sur elles une influence défavorable. C'est de cette observation, confirmée par les travaux de Flügge, de Nuttal, de Nissen, qu'est née la théorie du pouvoir bactéricide des humeurs. Buchner montra que cette propriété appartenait au sang privé de ses globules, c'est-à-dire au sérum; il établit, en outre, que le sérum du lapin et du cheval était bactéricide pour le bacille typhique et le vibrion cholérique.

Behring, de son côté, constata que le sérum du rat blanc était bactéricide pour la bactériidie charbonneuse et fut tenté d'attribuer à cette propriété la résistance de cet animal au charbon.

Il était naturel, ces notions une fois acquises, de rechercher si l'immunité innée, pour une espèce animale et à l'égard d'une maladie déterminée, ne reconnaissait pas pour cause l'action bactéricide des humeurs de cet animal sur le microbe de cette maladie. Cette hypothèse, *a priori* séduisante, est démentie par les faits. Car, d'une part, le pouvoir bactéricide manque souvent chez les espèces animales qui possèdent l'immu-

unité : le sérum du chien, par exemple, n'est nullement bactéricide pour le microbe du charbon, et pourtant le chien est très réfractaire à cette maladie; de même, aucun animal ne possède de sérum microbicide pour le pneumocoque, et pourtant beaucoup d'animaux sont rebelles à l'action de ce parasite. D'autre part, la réceptivité peut exister malgré l'état bactéricide : c'est ainsi que le lapin, dont les humeurs sont très bactéricides pour le charbon, possède néanmoins, à l'égard de cette infection, la réceptivité que l'on sait.

Il n'y a donc pas de corrélation constante entre le pouvoir bactéricide et l'immunité naturelle : en est-il autrement pour l'immunité acquise? Rappelons, à ce propos, la remarque si souvent citée de Behring et de Nissen : le cobaye est très sensible à la septicémie aviaire, et à l'état normal, son sérum n'est nullement bactéricide pour le vibrion de cette maladie (*vibrio Metchnikowii*); quand, au contraire, cet animal a été vacciné contre cette maladie, son sérum est devenu bactéricide; il semble donc logique d'attribuer la production de l'état réfractaire à l'apparition de ce pouvoir bactéricide. Mais cette explication ne s'applique pas à tous les faits : Stern a établi que le sang humain était très bactéricide pour le bacille typhique, ce qui n'empêche pas l'homme de contracter la fièvre typhoïde; mais, de plus, si l'on s'adresse au sérum des convalescents de cette maladie, en possession de l'immunité acquise, on s'aperçoit que ce sérum a perdu toute trace de pouvoir bactéricide. On ne saurait donc attribuer à ce pouvoir l'immunité conférée par l'atteinte récente de la maladie.

2° **Propriétés atténuantes des humeurs.** — Cette conception du pouvoir bactéricide, telle que nous l'avons exposée jusqu'à présent, est beaucoup trop étroite, et ce terme ne doit pas être pris dans son sens étymologique. Bouchard et Charrin en ont singulièrement élargi la signification : pour eux, une humeur « est réputée bactéricide, si les agents qu'on y sème ne se développent ni en quantité, ni en qualité voulues; les formes, les sécrétions peuvent être plus ou moins modifiées, la pullulation entravée à des degrés divers, sans que pour cela les microbes soient nécessairement tués » (Charrin).

Ainsi, les bactéries pathogènes, tout en restant vivantes, pourraient être modifiées dans leur biologie, au point de devenir plus ou moins inoffensives : elles subiraient, de la part des humeurs, une sorte d'action atténuante.

Pour que cette théorie puisse expliquer l'immunité naturelle, il faudrait que les microbes d'une maladie, cultivés dans les milieux d'un animal spontanément réfractaire, y perdissent plus ou moins complètement leurs propriétés virulentes. Or il n'en est rien : la bactériidie charbonneuse cultivée dans le sang du chien, de la poule, de l'écrevisse, animaux réfractaires au charbon, n'y subit aucune atténuation. Malm a même transformé le bacille charbonneux de force ordinaire en un virus très actif, en le faisant passer par l'organisme du chien. Roux dit aussi que, en règle géné-

rale, la virulence des bactéries augmente en passant par un organisme réfractaire.

S'agit-il, au contraire, de l'immunité acquise, la réalité du pouvoir atténuant des humeurs est démontrée par de nombreuses observations.

Roger sème le streptocoque de l'érysipèle dans le sérum de lapin vacciné contre cette maladie; le streptocoque se cultive bien, mais il perd sa virulence et peut être inoculé à un lapin neuf sans produire de maladie mortelle. Même remarque pour le pneumocoque et, d'après Courmont, pour le staphylocoque.

Metchnikoff sème la bactérie charbonneuse dans le sang d'animaux vaccinés; elle s'y développe bien, mais cesse d'être mortelle pour les animaux non réfractaires auxquels on l'inocule.

Charrin et Roger cultivent le bacille pyocyanique dans le sérum de lapin vacciné; son développement est tardif, avec des formes grêles et sans sécrétion de pyocyanine. Les mêmes auteurs étudient comparativement le microbe du charbon symptomatique dans le sérum du cobaye, avant et après la vaccination. Dans l'humeur normale, on voit de beaux microorganismes, sporulés pour la plupart et le plus souvent isolés ou réunis deux par deux. Dans les humeurs du cobaye vacciné, la pullulation est entravée et la forme altérée; on trouve des chaînettes composées d'articles grêles et des petits bâtonnets mal colorés ayant tendance à se grouper en amas. Enfin Emmerich et di Mattei établissent que le bacille du rouget s'atténue dans le corps des vaccinés avec une remarquable rapidité.

De ces exemples, qu'on pourrait encore multiplier, semble bien résulter que les humeurs des animaux vaccinés sont susceptibles d'atténuer la virulence des bactéries. Mais ce fait comporte de nombreuses exceptions: c'est ainsi que, dans la moitié des cas au moins, le pneumocoque cultivé dans le sérum des lapins vaccinés, reste capable de produire chez les lapins neufs une septicémie mortelle. Le cocco-bacille du hog-choléra se comporte de la même façon.

3° *Propriétés anti-toxiques des humeurs.* — Frappé de voir l'immunité naturelle et un grand nombre de cas d'immunité acquise échapper aux théories précédemment exposées, Behring orienta ses recherches dans une direction nouvelle: cessant d'étudier l'action des humeurs sur les bactéries elles-mêmes, il se demanda si ces humeurs n'avaient pas une action spéciale sur les produits fabriqués par les bactéries, c'est-à-dire sur les toxines. Il s'adressa pour cela à des maladies éminemment toxiques, la diphthérie et le tétanos. Dès ses premiers travaux, faits en collaboration avec Kitasato, il fut frappé de l'efficacité du sérum du lapin vacciné contre le tétanos pour neutraliser de grandes quantités de toxine, alors même que ce sérum demeurerait privé de tout pouvoir bactéricide ou atténuant. De là une théorie nouvelle de l'immunité, basée sur le pouvoir anti-toxique des humeurs. Mais ici encore, l'immunité naturelle devait se dérober à cette explication: le sang des animaux spontanément réfractaires ne possède pas de propriétés anti-toxiques. Le rat, en effet, rebelle à la

diphthérie, et la poule, réfractaire au tétanos, n'ont pas de sérum anti-toxique; ce pouvoir n'apparaît qu'après vaccination préalable.

A propos de l'immunité acquise, les recherches donnèrent lieu à des constatations du plus haut intérêt. Ehrlich, étudiant l'immunité contre les poisons végétaux (ricine, abrine, rubine), démontra la production de la propriété anti-toxique du sérum contre ces poisons par la vaccination préventive, et, généralisant ses résultats, crut pouvoir attribuer l'état réfractaire produit par une maladie à la formation d'anti-toxines dans les humeurs.

G. et F. Klemperer confirmèrent cette opinion par leurs travaux sur la pneumonie fibrineuse: c'est ainsi que, chez les lapins vaccinés contre le pneumocoque, le sérum devient anti-toxique au point de pouvoir guérir d'autres lapins infectés par le même microbe. On sait quelles ont été les conséquences de ces remarques, et comment une méthode nouvelle de traitement, la sérothérapie, en a été logiquement déduite.

Mais, au point de vue spécial de l'immunité, qui seule doit nous occuper ici, le pouvoir anti-toxique des humeurs ne saurait s'appliquer à tous les cas: Vaillard vaccine des lapins par inoculation de spores tétaniques sous la peau de la queue; ces lapins deviennent réfractaires au tétanos, sans que pour cela leur sérum soit devenu anti-toxique.

D'autre part Gamaleïa a observé que les cobayes vaccinés contre le vibrio Metchnikowii sont aussi sensibles que les cobayes témoins aux toxines de ce microbe. Charrin et Gamaleïa ont fait la même remarque à propos du bacille pyocyanique et Selander à propos du microbe du hog-choléra. Ceci montre bien que la vaccination, autrement dit l'immunité acquise, ne dépend pas nécessairement et toujours de la propriété anti-toxique des humeurs.

II. *THÉORIES CELLULAIRES.* — L'idée d'attribuer l'immunité à la résistance innée ou acquise des éléments cellulaires est relativement ancienne, puisque dès 1881 elle avait été émise par Grawitz. Depuis cette époque de nombreux faits ont mis en évidence cette propriété: quand on voit le poison tétanique persister pendant plusieurs jours dans le sang de la poule sans que celle-ci en soit incommodée, il semble naturel d'admettre que l'immunité de cet animal à l'égard du tétanos est due à une particularité innée de ses éléments nerveux. D'autre part, une expérience remarquable de Roger a montré que, dans le corps des vaccinés, les tissus sont microbicides aussi bien que les humeurs: il détache les membres postérieurs de deux cobayes, l'un vacciné contre le bacille du charbon symptomatique, l'autre intact, après avoir eu soin de faire passer par l'aorte, les veines étant béantes, un courant d'eau salée, de manière à débarrasser les tissus des humeurs qui les imbibent; puis, dans les membres ainsi préparés, il injecte une culture virulente de charbon symptomatique. Ces membres, portés à l'étuve, vont se comporter d'une façon différente: les tissus du cobaye intact n'opposeront aucune résistance à l'infection et deviendront emphysémateux et crépitants sous le doigt; les tissus du