

des accidents tétaniques concordent bien avec l'hypothèse de Courmont et Doyon, à savoir que les produits solubles sont des diastases sans autre action immédiate que celle de provoquer, dans l'économie, une fermentation productive de toxines tétanisantes. Si, du reste, comme l'ont fait ces auteurs, on transfuse à des animaux sains le sang d'un autre animal en pleine crise tétanique, ou, si on leur injecte les produits solubles extraits par l'eau des muscles d'un animal sacrifié en plein tétanos, les animaux injectés présentent des convulsions tétaniques immédiates, sans période d'incubation intermédiaire. Cette dernière expérience, qui a toujours été faite avec des cultures filtrées, n'a donné de résultats probants que sur la grenouille; toutefois, si on la rapproche des arguments tirés de l'incubation, de l'influence des températures favorables aux processus fermentatifs, enfin des doses vraiment infinitésimales auxquelles les produits solubles du bacille de Nicolaïer tétanisent, tuent, on trouve un ensemble de raisons qui rendent la théorie de Courmont et Doyon d'autant plus séduisante que les travaux récents de Guinard, de Phisalix, sur l'action des venins, lui ont apporté un nouvel argument (1). — Il est juste de reconnaître que divers auteurs, Conrad Brunner, Gumprecht, etc., entre autres, n'ont pas conféré un tétanos immédiat en injectant les humeurs des tétaniques; les légers spasmes enregistrés s'observent, si on a recours à des produits normaux; or, c'est là, c'est cette réalisation immédiate qui constitue, en définitive, la seule preuve inattaquable de l'hypothèse de Courmont et Doyon.

D'ailleurs, il est vraisemblable que les idées actuelles sur la pathogénie des accidents dus aux toxines microbiennes iront se compliquant de plus en plus: à la place du phénomène direct, simple, pour ainsi dire brutal, on saisira des stades transitoires, toute une série de réactions chimiques qui rattacheront la matière soluble initiale à la réaction finale de l'organisme. La théorie de Courmont et Doyon marque donc une phase nouvelle dans l'évolution des idées: il importait de la signaler en passant (2).

Dans les fausses membranes de la diphtérie, Tangl a décelé une toxalbumine. — Dans les cultures du bacille de Klebs-Löffler, Proskauer et Wassermann ont rencontré deux albumoses de toxicité différente, une jaune et une blanche. — Löffler a montré que la glycérine permettait d'extraire une partie de ces poisons diphtéritiques.

Il importe également d'indiquer que Weyl, à l'aide de la soude caustique, a retiré une mucine des cultures du bacille de la tuberculose, mucine assez riche en phosphore, mucine qui, d'après Kossel, serait peut-être une nucléo-albumine.

Volkow, Gamaleïa, Brühl, en étudiant le vibron avicide, ont reconnu que les principes vaccinaux pouvaient être volatils. — Dans les bouillons

(1) PHISALIX, *Arch. de physiol.*, juillet 1894.

(2) Cette théorie appliquée aux accidents morbifiques ce que l'on sait du mécanisme de l'immunité, attendu que ce sont les tissus qui, sous l'influence des toxines, engendrent les composés bactéricides ou anti-toxiques.

du bacille virgule cholérique, Scholl a trouvé des corps aromatiques (1); Petri, de la tyrosine, des toxopeptones; Emmerich, Tsuboi des nitrites; dans ceux du bacille du côlon, on découvre de l'hydrogène sulfuré, du méthylmercaptan, d'après Karploï; dans ceux du bacille de la morve, une substance brunâtre, assez active, suivant Finger, Bromberg, etc.

Beaucoup de microbes fabriquent des pigments: rouge, vert, bleu, jaune; d'autres, principalement des anaérobies, engendrent des gaz; plusieurs produisent des acides, spécialement des acides gras; la plupart consomment de l'oxygène, émettent des éléments azotés, ammoniacaux en grande partie, etc., etc.

Il importe, pour expliquer les intoxications d'origine microbienne, de tenir compte de ces composés, de la diminution de l'oxygène par concurrence vitale, de la disparition d'une série d'éléments, dont, par le fait de cette concurrence, les tissus sont privés. Il faut aussi tenir compte de l'apparition des produits ordinaires de l'évolution des bactéries, des substances azotées, ammoniacales, des acides gras, de l'acide carbonique, de l'acide lactique, etc., des pigments, des corps aromatiques, des gaz, etc.

Toutefois, les accidents sont surtout attribuables aux sécrétions spécifiques, aux alcaloïdes, aux albumoses, aux diastases, aux nucléines, aux nucléo-albumines, etc. — Parmi ces composés, on rencontre donc, nous l'avons vu, des corps morbifiques; on y rencontre aussi ceux qui plus ou moins directement font naître l'immunité. — Connaissant le microbe, les causes propres à lui permettre d'agir, les symptômes, les lésions qu'il crée, les éléments capables, avec les associations bactériennes, d'influencer la gravité ou la bénignité, la marche, l'évolution de ces troubles, connaissant les propriétés des toxines que ce microbe utilise pour engendrer la maladie, il importe de voir si on peut prévenir l'infection.

CHAPITRE XI

L'IMMUNITÉ

HISTORIQUE. — IMMUNITÉ NATURELLE. — IMMUNITÉ ACQUISE. — THÉORIE DE LA SOUSTRACTION. — THÉORIE DE L'ADDITION. — LES TOXINES NE VACCINENT PAS PAR ELLES-MÊMES. — LEUR ÉLIMINATION. — DOCTRINE DE L'ACCOUSTOMANCE. — DOCTRINES DIVERSES. — ÉTAT BACTÉRICIDE. — CHIMOTAXIE. — PRINCIPES ANTI-TOXIQUES. — SÉROTHÉRAPIE. — LES BACTÉRIES CHEZ LES VACCINÉS. — HÉRÉDITÉ DE L'IMMUNITÉ. — L'IMMUNITÉ PROPRIÉTÉ CELLULAIRE.

Immunité naturelle connue anciennement. — Immunité acquise également anciennement connue; son mécanisme étudié récemment. — L'immunité au travers des âges.

(1) Voy. aussi travaux de RANSOM

— Variations de la virulence. — Maladies disparues. — Retour des épidémies. — Transmission de l'état réfractaire de génération en génération. — Mécanisme de la vaccination. — Théorie de l'addition. — Théorie de la soustraction. — Démonstration de la première théorie. — Généralisation de cette démonstration. — L'immunité n'est pas due aux toxines introduites, agissant par elles-mêmes, par leur action de présence, à la façon d'un antiseptique placé dans un bouillon. — Théories de l'immunité. — Théorie de l'accoutumance. — Théories de Grawitz, de Charlewood Turner, de Wolf; théorie localistique. — Insuffisance de ces théories. — Doctrine de la phagocytose. — La phagolyse. — Les phagocytes. — Microphages. — Macro-phages. — Phagocytisme à l'état normal, à l'état pathologique. — Raisons du déplacement des phagocytes. — La chimiotaxie. — Chimiotaxie positive. — Chimiotaxie négative. — Interventions vasculaires. — Diapédèse. — Influence des phénomènes osmotiques. — Rôle des densités. — Idées d'Hertwig. — Actions réflexes. — Phénomènes vaso-moteurs. — Oscillations de la phagocytose. — Diffusions des théories purement cellulaires. — Leur importance. — Leur insuffisance. — Théories humorales. — Découverte des principes bactéricides. — Leur existence dans les humeurs, dans les tissus. — Caractères de ces principes. — Leur influence sur les germes. — Généralisation de ces données. — Nombre considérable des infections pouvant être influencées par les extraits des sujets rendus réfractaires. — Découverte des antitoxines. — Mécanisme de leur action. — Influences de divers états de l'organisme sur cette action. — Siège des antitoxines. — Cellules génératrices. — Rapports des éléments antitoxiques, bactéricides, globulicides. — Caractères des produits antitoxiques. — Leurs variations. — Transmission des attributs antitoxiques. — Virus capables de faire apparaître ces propriétés. — Usages thérapeutiques. — Séro-thérapie. — Son origine. — Idées directrices. — Théories mixtes de l'immunité. — Les stimulines. — Théorie des alexocytes de Hankin. — Théories de Kanthack, de Krüse, de Buchner, etc. — Conceptions variées. — Immunité naturelle. — Immunité acquise. — Rôle des phagocytes. — Rôle des humeurs. — Doctrines cellulaires. — Doctrines humoristes. — Impossibilité de l'humorisme pur. — La phagolyse. — Opinions conciliatrices. — Modifications subies par les germes chez les vaccinés. — Modifications favorables. — Modifications défavorables. — Conception éclectique de l'immunité. — L'immunisation influence la qualité, la quantité des virus. — Intervention de facteurs multiples. — Hérité de l'immunité. — L'immunité propriété cellulaire.

L'immunité innée, comme l'artificielle, a été connue, observée dès l'antiquité; toutefois, l'étude du mécanisme, spécialement l'étude de la pathogénie de l'état réfractaire acquis, opposé au naturel, est de date récente.

Si on envisage cette immunité au point de vue historique, on constate qu'elle varie avec les siècles, avec les nations; en général, elle augmente, ou elle se révèle à peine marquée, pour un mal donné, chez un peuple spécial, suivant que ce peuple est affecté depuis longtemps de ce mal ou n'en souffre que depuis peu; on reconnaît que cette maladie est d'autant plus faible qu'elle est plus ancienne; les cas sont plus nombreux, plus intenses, dans les populations jusque-là vierges de cette affection⁽¹⁾.

La syphilis actuelle est relativement bénigne, en partie à cause du traitement, mais aussi pour d'autres motifs. Elle était, en tout cas, incom-

(1) Voy. t. I, l'article de M. Bourcy. — Predisposition et immunité. — Cet article nous a permis de négliger certains détails, en particulier pour l'historique, pour les données cliniques, pour l'immunité naturelle, etc.

parablement plus redoutable au xv^e siècle, quand elle a fait, d'après certains historiens, son apparition chez nous; il suffit, pour s'en convaincre, de se reporter aux descriptions qui remontent à quatre cents ans environ; elle est encore d'une gravité exceptionnelle dans les populations du Pacifique, qui n'ont subi ses atteintes que depuis une époque relativement récente, populations parmi lesquelles nous l'avons importée.

On sait la gravité de la rougeole sévissant aux îles Feroë, celle de la variole transportée au Mexique par les Espagnols au xvi^e siècle; quand la coqueluche est apparue en France, en 1414, tous ceux qui étaient atteints succombaient. — La suette s'est montrée également pour la première fois en Occident, au xv^e siècle, qui a été le siècle des affections nouvelles, parce qu'il a été le siècle des grandes navigations; en 1486, en Angleterre, cette suette a tué la moitié de la population; ses ravages ont été terribles aussi en Flandre, en Allemagne, en France; elle existe encore, tout en étant devenue plus bénigne. — Il est vrai que, parfois, l'inverse s'observe: la gravité reparaît; la scarlatine de Morton s'est révélée plus sévère que celle de Sydenham.

Voilà des exemples historiques, qui prouvent que l'immunité s'accroît dans l'humanité, en général. — Ne peut-on admettre que c'est plutôt la virulence du microbe qui diminue, que le virus s'est atténué par suite des transmissions d'homme à homme? Cela est possible; toutefois, dans les cas cités, les Espagnols de Fernand Cortez ont porté aux Mexicains la variole qu'ils avaient, maladie grave sans doute, mais non pas effroyable comme celle qui a sévi parmi ces peuples vierges. — Ceux qui ont introduit la rougeole aux Feroë avaient la rougeole que nous avons encore. Cook a importé à Tahiti une syphilis plus ou moins sévère, qu'avait son équipage; les femmes tahitiennes ont eu une vérole très profonde; néanmoins, les marins de Bougainville, venus quelque temps après, n'ont reçu d'elles qu'une infection relativement légère.

Ce n'est donc pas à une atténuation du virus qu'il convient d'attribuer la décroissance des manifestations infectieuses; c'est à l'augmentation de l'immunité des organismes. Cette augmentation ne peut être expliquée que par l'hérédité de cette immunité; de fait, cette hérédité n'est pas niabile; on l'observe expérimentalement; Charrin et Gley l'ont établi pour la maladie pyocyannique; Rickert, pour la clavelée; Burckardt, Chamberlent, pour la vaccine; Pasteur, Duclaux, pour le charbon, etc.

L'homme, qui, par une atteinte du mal, a acquis l'état réfractaire presque absolu, confère à sa descendance une résistance plus ou moins nette, capable cependant d'aller en croissant, proportionnellement au nombre des individus qui contractent à leur tour l'affection dans les descendance successives. — Songeons que, pour la coqueluche, 18 générations, environ, en ont souffert avant nous; parmi ces 500 000 ancêtres qui, dans cet espace de temps, ont concouru à notre naissance, 200 000 au moins ont eu cette coqueluche. — Pour la syphilis, 15 de ces générations ont été exposées à ce virus antérieurement à nous; dans la foule

de ces milliers d'ascendants, il a bien pu se trouver 6 000 contaminés; nous avons le bénéfice de ces immunités accumulées. — Dans l'ordre expérimental, on peut citer des faits instructifs à ce point de vue. — Toussaint dit qu'une brebis inoculée, avec le virus charbonneux atténué, quelques mois avant de devenir grosse, peut mettre bas des agneaux réfractaires au charbon.

A travers les siècles, la coopération de tant d'atténuations légères, la sommation de toutes les résistances acquises, aboutissent à une immunité naturelle de plus en plus accusée, à ce point que certains auteurs, Plutarque⁽¹⁾, Ingrassias⁽²⁾, Sprengel⁽³⁾, Gruner⁽⁴⁾, Heckel⁽⁵⁾, Bœrsch⁽⁶⁾, Littré⁽⁷⁾, Anglada⁽⁸⁾, etc., ont invoqué cette influence pour expliquer la disparition de quelques maladies; la peste, la peste d'Athènes, 428 av. J.-C., la peste de Florence, etc., sont de ce nombre; on voit aussi l'acrodynie, la lèpre, etc., devenir rares; des affections, connues au temps de Moïse, ne se retrouvent plus; d'autres subissent des éclipses; la variole existait en Chine avant l'ère chrétienne; pourtant, elle ne s'est montrée en Europe, d'après Grégoire de Tours, d'après Marius, évêque d'Avenches, qu'aux environs de 580; d'autres conditions, il est vrai, la civilisation, l'hygiène, l'agriculture, etc., entrent en ligne de compte. — Des cataclysmes, de grands bouleversements, des guerres, des famines, des travaux considérables, la misère, etc., peuvent réveiller d'anciennes épidémies; on l'a vu pour la méningite cérébro-spinale, par exemple.

En 1881, Grawitz a formulé une explication de l'immunité que le professeur Bouchard avait lui-même exposée en 1880. — Dans la lutte entre l'organisme et les microbes, la guérison survient, en partie, par suite de la concurrence vitale; la cellule animale, qui a triomphé dans cette lutte spéciale, a acquis une activité nutritive qui la rend plus forte que l'espèce végétale vaincue. Cette activité est parfois transmise héréditairement aux cellules successives d'un même individu; elle va, par l'intermédiaire du spermatozoïde ou de l'ovule, aux organites qui constitueront ses descendants. — Pour la rage, la morve, la clavelée, la vaccine, etc., on a constaté des faits de cet ordre. — D'autre part, Gley et Charrin⁽⁹⁾ ont établi que le passage de l'état réfractaire des générateurs aux engendrés se réalisait surtout, lorsque ces générateurs étaient l'un et l'autre vaccinés; il devient plus rare, si un seul possède ces attributs, surtout s'il s'agit du père. — On peut admettre que du moment où, chez le rejeton, des éléments anatomiques fabriquent de la salive, de la bile, etc., parce que ces élé-

(1) Œuvres Meslées, trad. Amyot, t. II, p. 224. Paris, 1605.

(2) Cap. I, p. 205. Napoli, 1552.

(3) *Hist. de la méd.*, trad. Jourdan, t. I, chap. ix. Paris, 1855.

(4) *Morborum antiquitates*. Vratislaviæ, 1774.

(5) Berlin, 1865.

(6) Thèse de Strasbourg, 1866.

(7) Des grandes épidémies (*Revue des Deux Mondes*, t. V, 1856).

(8) *Maladies éteintes. Maladies nouvelles*. Paris, 1869.

(9) *Arch. de physiologie*, 1895 et 1894.

ments procèdent de ceux qui, chez les ascendants, donnaient naissance à ces produits, il pourra se faire que d'autres éléments se montrent capables d'ingérer des parasites, de faire apparaître des composés nuisibles à ces parasites ou à leurs poisons, si ce rejeton a pour parents des êtres dont les organites, dont certains organites jouissaient de ces attributs.

Toutefois, nous touchons là à l'essence même du mécanisme de l'immunité; il importe, avant d'aller plus loin, d'entrer dans une série de détails préliminaires.

Les doctrines ayant la prétention de révéler les mystères de la résistance aux maladies n'ont pas fait défaut. L'immunité naturelle, innée, l'immunité acquise s'imposaient, de par l'observation, depuis longtemps, de tout temps, pour ainsi dire. — On savait l'inégalité des espèces en présence du charbon, de la tuberculose, des fièvres éruptives; on savait la prédisposition de l'homme à la syphilis, celle du solipède à la morve, par contre leur état réfractaire à d'autres infections; on savait que le noir triomphe de la malaria, de la fièvre jaune, plus aisément que le blanc; on savait que l'adulte supporte mieux la rougeole que l'enfant, etc., etc. Mais, on le comprend sans peine, avant l'ère bactérienne, surtout pour la vaccination artificielle, il était difficile d'apporter des notions précises. Comment pénétrer les procédés d'invulnérabilité vis-à-vis d'agents eux-mêmes inconnus? Aussi nous dispenserons-nous de remonter trop avant dans l'histoire de ces questions.

Des deux principales théories formulées pour expliquer la genèse de cette immunité à l'époque où la bactériologie a commencé à éclairer les sciences médicales, l'une, soutenue par Pasteur, voulait que l'état réfractaire résultât de l'épuisement du milieu, de la consommation par les microbes des principes nécessaires à leur évolution. — Une seconde atteinte devenait dès lors impossible, cette consommation, cette soustraction, réalisées à l'heure de la première maladie, ne permettant plus la pullulation des germes⁽¹⁾. Il est vrai que dans sa lettre au professeur Duclaux, lettre du mois de janvier 1887, ce maître accepte clairement l'autre théorie, sans, cependant, apporter des faits nouveaux.

Dans cette autre théorie, la vaccination était rattachée à l'introduction au sein de l'économie de principes engendrés par la vie des microphytes. — Chauveau crut démontrer la réalité de cette doctrine, dite doctrine de l'addition. — Il fit remarquer que les agneaux nés de brebis charbonneuses offraient, vis-à-vis de cette maladie, une certaine résistance. — Considérant le placenta comme un filtre infranchissable, pour les éléments figurés, pour les agents pathogènes vivants, pour la bactériémie, il pensa que cette vaccination était la conséquence du passage des produits solubles, créés par cette bactériémie, de la mère au fœtus (Acad. des sc., 19 juillet 1880). — On sait que les découvertes ultérieures ont montré que cet organe placentaire n'est pas constamment imperméable aux infiniment

(1) Acad. des sc., 9 février, 26 avril, 5 mai 1880.

petits ⁽¹⁾. — Cette constatation a porté atteinte à la rigueur de la démonstration.

Toussaint, en injectant du sang charbonneux chauffé à 58 degrés, fit apparaître l'immunisation. Il estima qu'elle était due aux substances dissoutes dans ce sang, croyant que la chaleur avait anéanti tout corps vivant (Acad. des sc., 12 juillet 1880). — En prouvant qu'il n'en était rien, que cette température ne suffisait pas, on a établi le peu de solidité de cette conclusion. — Aussi les adhésions à la croyance de l'immunisation effectuée à l'aide des produits solubles demeuraient-elles rares.

Woolridge fit une nouvelle tentative. — En traitant le charbon par des extraits de thymus, de testicules de veau, il obtint par filtration des substances vaccinantes. — Toutefois, d'une part, il ne s'agit pas là d'éléments d'origine microbienne; d'autre part, jamais on n'a pu réaliser, en suivant ce procédé, la création de l'immunité vis-à-vis de la bactériémie. — Il est vrai que cet auteur affirme, d'un autre côté, avoir pratiqué, au même instant, avec succès, et l'inoculation positive de ce germe et l'injection de toxines charbonneuses rendant immédiatement l'animal invulnérable. — Personne n'a, jusqu'à ce jour, observé, avec cette bactériémie, des faits semblables; si l'on fait pénétrer les produits solubles au moment où l'on introduit l'agent pathogène, loin de protéger, ces produits aggravent le mal. — Il y a donc lieu de formuler des réserves, quel que soit, d'ailleurs, l'incontestable mérite de cet expérimentateur anglais.

En 1885, Salmon et Smith annoncèrent que des cultures stérilisées leur avaient permis de vacciner contre le choléra hog. — Malheureusement, cette vaccination a porté sur le pigeon, animal qui, d'après ces auteurs eux-mêmes, est à la limite de la réceptivité, nullement sur le sujet type, sur le porc. Malheureusement, aussi, ils n'ont élevé ces cultures qu'à 59, 60 degrés, température analogue, à peu près, à celle que Toussaint avait utilisée, température réellement insuffisante, particulièrement lorsqu'il s'agit de germes à spores; or, c'est ici le cas.

Il est juste de reconnaître que ces chercheurs ont semé sans succès leurs cultures stérilisées. — On peut objecter qu'assurément, pour cesensemencements, ils n'ont pas employé la totalité; on peut objecter surtout qu'un microbe atténué à limite, suivant l'expression consacrée, ne pullule plus dans un bouillon, comme l'a établi Maximovitch ⁽²⁾, alors qu'il se développe dans l'animal. — Il ne faut pas s'imaginer, ainsi que divers auteurs l'ont remarqué, parce qu'un virus cesse d'évoluer dans un bouillon, sur de l'agar ou de la gélatine, que ce virus est fatalement détruit. — Inoculez-le: plus d'une fois vous verrez des phénomènes morbides se dérouler. — C'est qu'autour des germes se trouvent des sortes de coques,

⁽¹⁾ Il est surtout perméable, quand il est altéré, comme un filtre perforé; or, il est détérioré fréquemment chez les personnes malades, à l'exemple des reins, des divers tissus; c'est dans ces cas que son intégrité serait le plus nécessaire.

⁽²⁾ Académie des sciences, 1886.

de membranes enveloppantes, le plus fréquemment de nature protéique, qui s'opposent à toute évolution. Dans une économie vivante, ces coques, ces membranes se dissolvent, disparaissent sous l'influence des sucs, des ferments solubles; le parasite récupère son entière vitalité; la chaleur est précisément un des agents qui, en amenant la précipitation des éléments albuminoïdes, fait que les bactéries sont de temps à autre revêtues de ces enveloppes. — D'autres causes occasionnent la formation de cette minuscule carapace; d'autres motifs mettent obstacle à la germination.

Ces objections font que les expériences de Salmon et Smith n'ont pas la rigueur nécessaire. Aussi leur publication, en août 1887, au Congrès de Washington, fit-elle peu de bruit; elle ne fut connue en Europe que plusieurs mois après. — La question n'avancait pas; ceux qui avaient combattu la doctrine de l'addition paraissaient triompher; les travaux démonstratifs de cette doctrine de l'addition continuaient à faire défaut.

Les choses en étaient là, quand, après deux ans d'études et de contrôle, je publiais une note dans laquelle j'annonçais la possibilité de vacciner soit par des injections sous-cutanées de virus faible, soit à l'aide des produits solubles administrés préalablement. — Le professeur Bouchard déposa cette note sur le bureau de l'Académie des sciences le 25 octobre 1887. — Je rappelle quelques-unes de ses lignes ⁽¹⁾.

« Il y a deux choses dans les doses inoculées par voie sous-cutanée, le bacille et les substances chimiques. Débarrassons-nous du bacille par la filtration, par la chaleur à 115° C.; assurons-nous, par la culture, que le liquide est stérile; puis, injectons ce liquide sous la peau par doses fractionnées, etc. » La conclusion était la suivante: « Ce qu'on peut dire, en s'en tenant strictement aux faits, c'est que, dans les conditions indiquées, *il est possible d'augmenter la résistance du lapin à un microbe déterminé, de rendre cette résistance plus ou moins complète et durable, soit en inoculant au préalable ce microbe par une autre voie* ⁽²⁾, *soit en injectant préalablement les produits solubles des cultures.* »

Personne n'a attaqué ces conclusions; aujourd'hui, neuf ans après, je ne vois pas par où l'erreur aurait pu se glisser; à 115 degrés, en dehors de quelques thermophiles exceptionnels, les bactéries, surtout si elles subissent longtemps ce chauffage, sont détruites; c'est, en tout cas, ce qui se passe pour le bacille du pus bleu; il ne résiste même pas à 100; son inoculation, dans ces conditions, est inoffensive. — Non seulement ces conclusions, dont la clarté, il me semble, explique mal certaines obstinations à ne pas les comprendre, à les traiter d'intéressants essais, comme si la vérité avait cure du mauvais vouloir qu'il procède de haut

⁽¹⁾ Celui qui voudra consulter les registres du laboratoire de *Pathologie générale* verra que, dès 1885, j'avais résolu ce problème. Si je me suis si longtemps contrôlé, c'est que j'allais à l'encontre de bien des idées reçues; je ne l'ignorais pas.

⁽²⁾ En dehors de la vaccination chimique, j'ai réalisé la vaccination figurée, en changeant la porte d'entrée; c'était, alors, le second exemple expérimental.

ou de bas, non seulement ces conclusions n'ont pas été combattues, mais, de toutes parts, sont venues d'éclatantes confirmations. — En huit années, deux tentatives suivies d'échec avaient été faites pour établir, à propos de deux infections, cette théorie de l'addition; en moins de deux ans, ce que j'avais mis en évidence pour la maladie pyocyane a été placé hors de contestation pour douze virus.

On ne compte plus aujourd'hui les maladies contre lesquelles il est possible d'immuniser, soit à l'aide des produits solubles, soit en utilisant les humeurs, le sang, le sérum, les tissus, les extraits des organes des sujets réfractaires. — La première démonstration inattaquée a été faite, je l'ai dit, à propos de l'affection pyocyane; on a vacciné en injectant les cultures stérilisées, plus tard le liquide hématique des animaux rendus résistants; le professeur Bouchard a obtenu les mêmes résultats, en introduisant sous la peau les urines des lapins subissant les effets de l'inoculation du microbe du pus bleu⁽¹⁾. — Salmon et Smith avaient, je le répète, tenté l'immunisation contre le choléra hog, en se servant des sécrétions du germe, expérience suspecte en raison de l'insuffisance de la température; cette immunisation, depuis lors, a été effectuée dans des conditions irréprochables.

On doit des démonstrations analogues, pour l'œdème malin, à Roux et Chamberland⁽²⁾; pour le charbon bactérien, à Hankin, qui a employé des albumoses; à Woolridge, à Peterman, à Christmas, qui ont également utilisé des éléments protéiques, à Pasteur, à Perdrix, qui ont injecté le sang chauffé, etc.; même, dans certains cas, pour ce charbon, suivant Fodor, Schor, Zagari, Innocente, le bicarbonate de soude peut rendre des services. — Mastbaum, en ayant recours à de petites doses successives de toxines, a vacciné contre le rouget; Chantemesse, Widal, Bruschetti, Klemperer, Levy, Stern, contre la dothiéntérie; Roger, Mironoff, Marmorek, contre le streptocoque; Belfanti, Klemperer, Arkharoff, Mosny, en s'adressant aux substances expectorées ou aux cultures épuisées, contre le pneumocoque; Brieger, Wassermann, Haffkine, Macraé, Kestcher, Buchsab, Swatchensko, Sabolotny, en employant des bouillons faits avec le thymus, en utilisant des antiseptiques, contre le choléra indien; Behring, Kitasato, Vernicke, Wladimiroff, Vaillard, Vincent, Courmont, Doyon, Abel, Kupriano, etc., les uns, à l'aide des produits solubles, les autres à l'aide des sérosités, des extraits viscéraux, produits, extraits additionnés de trichlorure d'iode, d'eau oxygénée, contre la diphtérie, contre le tétanos, etc.⁽³⁾.

⁽¹⁾ Cette expérience est importante, parce que, les produits des germes variant avec les milieux, on ne sait pas si une bactérie fabriquera dans une économie ce qu'elle engendre dans un bouillon; cette démonstration est nécessaire; on l'oublie trop.

⁽²⁾ *Ann. Inst. Pasteur*, déc. 1887.

⁽³⁾ Dans le laboratoire, on vaccine contre des virus, dont une première atteinte, chez l'homme, ne préserve pas, ou, du moins, ne paraît pas préserver. — Ces différences tiennent aux espèces, aux techniques, à ce fait que la résistance humaine est quelquefois de trop courte durée pour être appréciée, etc. — Nous ne pouvons citer ici, à ce propos, comme à d'autres, que quelques cas.

Ajoutons, à ces vaccinations, celles qu'on a réalisées, vis-à-vis de la rage par le contenu des moelles, ou, par les sécrétions des réfractaires, vis-à-vis de l'infection causée par le vibrion avicide, par celui du charbon symptomatique, par celui de la septicémie des poules, etc.; en étudiant ce vibrion avicide, Gamaléia et Bruhl ont décelé des principes immunisants de nature volatile.

Les essais tentés par Reichel ou par différents auteurs contre les agents pyogènes, contre le bacille du colon, etc., ont fourni des résultats assez inconstants, sauf peut-être pour le dernier de ces infiniment petits.

Pour plusieurs de ces affections, pour la plupart même, pour celles, par exemple, que provoquent la bactériémie, les bacilles du pus bleu, de la diphtérie, du tétanos, les agents du rouget, du choléra des oiseaux, du charbon œdémateux, etc., pour plusieurs de ces affections, on possède, d'ailleurs, des vaccins figurés, qui ne sont autre chose que les germes pathogènes eux-mêmes introduits en petite quantité, ou par une porte d'entrée spéciale, ou à l'état atténué, atténuation obtenue à l'aide du temps, de la lumière, de la chaleur, de l'oxygène, des antiseptiques, de la dessiccation, etc.

Parfois, on a pu immuniser vis-à-vis d'un virus en s'adressant à un autre virus. — Sobernheim⁽¹⁾, Szekely, Szana⁽²⁾, ont vu le *Proteus vulgaris*, le *Prodigiosus*, le bacille du colon, la spirille de Finkler créer la résistance contre le choléra indien, et réciproquement; Cesaris-Demel, Orlandi⁽³⁾, etc., ont constaté des faits analogues, soit à propos du bacille d'Eberth, soit à propos de ce choléra indien. — Dunschmann a reconnu que le sang des animaux rendus résistants au charbon symptomatique permettait d'établir des protections efficaces vis-à-vis de la septicémie aiguë. — L'anti-toxine diphtérique affaiblit le venin de la vipère; il en est de même, d'après Phisalix et Bertrand, du liquide hématique du hérisson. — Bonhoff estime que la résistance à la virgule n'est pas spéciale⁽⁴⁾. — Le contenu vasculaire de l'homme, suivant Pfeifer, facilite l'immunisation à l'endroit de la spirille de Koch. — Le sérum bactéricide pour le streptocoque se montre également nuisible pour les staphylocoques; Calmette vient d'apporter de nouveaux exemples à l'appui de ces données. — L'histoire de la variole et de la vaccine fournit des arguments de cet ordre; toutefois, les travaux d'Eternod, de Haccius, les observations venues de Carlsruh, etc., ébranlent l'unicisme de Chauveau, de la Commission lyonnaise, de Dupuy, de Juhel-Renoy, de Chambon, de Saint-Yves-Ménard, etc.

Ainsi un progrès considérable se trouve de la sorte réalisé, attendu que les vaccins figurés sont rares, attendu que, très atténués, ces vaccins figurés ne font rien; trop peu affaiblis, ils tuent; au point de vue pratique l'avantage est important. — La théorie y trouve son compte; tou-

⁽¹⁾ *Hyg. Rundsch.*, 1892.

⁽²⁾ *Centr. f. Bakt.*, XII.

⁽³⁾ *Centr. für Bakt.*, t. XII, 1892.

⁽⁴⁾ *Hyg. Rundsch.*, sept. 1894.

tefois, là, comme ailleurs, le dernier mot n'est pas dit; la question n'est que déplacée; ses limites, sa solution ne sont que reculées.

Il ne faudrait, en effet, ni s'illusionner, ni croire que nous avons pénétré le mécanisme de l'immunité, parce qu'il a été établi que cette immunité survient après l'injection des produits solubles. A coup sûr, la question a fait un pas en avant; toutefois, le fond du problème demeure enveloppé d'obscurité. — Il serait facile, on le comprend, de supposer que ces substances introduites modifient le milieu, y restent d'une façon permanente, empêchent, à la manière des antiseptiques placés dans les bouillons, le développement du bacille qui vient à pénétrer. On pourrait les comparer à l'acide sulfocyanique du liquide de Raulin, aux ammoniaques, aux phénols, ou à certaines matières encore ignorées de la chimie, quoique connues de l'expérimentation, matières qui, d'après Garré, Freudenreich, etc., rendent impropres à la pullulation de certains germes les milieux dans lesquels ces germes ont vécu.

Nous ne croyons pas cependant que les choses se passent aussi simplement, dans l'économie, que dans un tube de culture; sans contester le rôle indéniable des changements humoraux, nous ne pensons pas que, dans l'immunité, les modifications chimiques dépendent uniquement, directement, de la présence des toxines. — Lorsqu'on étudie *in vitro* pourquoi, à un moment donné, la végétation d'un microbe s'arrête, on voit que cet arrêt n'est attribuable qu'en partie à des composés empêchants; il a, en outre, pour cause principale, la diminution des matériaux de nutrition. Or, il est, d'une part, aisé de concevoir que, dans l'organisme du lapin, l'alimentation, la respiration remplaceraient bien vite les éléments nutritifs, si, par supposition, les produits solubles pouvaient les altérer, les supprimer, comme le fait un germe dans un bouillon inerte; dans ce vase clos, le principe ou les principes nuisibles s'accumulent au maximum, puisque rien ne s'échappe, sauf parfois des parcelles volatiles. — L'inverse de ce phénomène se réalise précisément chez le lapin. Les importantes expériences du professeur Bouchard, expériences que nous avons eu, à plusieurs reprises, l'occasion de citer, établissent, en effet, que ces principes s'éliminent. Nous avons constaté, nous le répétons, Ruffer et moi, qu'à partir du quatorzième jour qui suit l'inoculation le liquide urinaire, n'en contenait plus, au moins d'une façon appréciable⁽¹⁾; ces éliminations, dont la durée varie, sont parfois plus lentes; elles atteignent des mois.

On pourrait, à la rigueur, objecter que ces substances, si mal connues chimiquement, n'étant pas plus dosées à leur entrée qu'à leur sortie, on ignore si une partie, minime assurément, pourtant capable de vacciner, n'a pas été retenue, fixée, transformée; la chose est pourtant peu vraisemblable. Un dosage précis, il est vrai, est impraticable à l'heure actuelle; en revanche, les recherches tentées à l'aide des urines constituent une sorte de mesure physiologique; elles montrent qu'on retrouve, dans ces

⁽¹⁾ Soc. de biologie, 1891.

urines, une puissance vaccinante, qui rappelle celle des produits injectés. — Le professeur Bouchard, en injectant à un lapin le sérum d'un autre lapin réfractaire au bacille pyocyanique, a rendu cet animal capable de lutter contre ce bacille; ce germe inoculé ne provoque qu'un mal atténué, du moins pendant 5 à 4 semaines; puis, cette résistance disparaît progressivement, sans que les urines, à aucun instant, aient possédé un attribut spécial. — Cette substance protectrice se détruit donc; elle ne s'élimine pas; à un moment, il n'en reste plus; les tissus n'ont pas pu la retenir. Or, chez les vrais vaccinés, elle persiste longtemps. Il faut donc admettre, puisque ce principe n'échappe pas aux lois de la destruction, puisque, d'autre part, il est toujours présent, sans qu'on l'introduise à nouveau, il faut donc admettre que, chez ces vrais vaccinés, les éléments anatomiques l'engendrent. — C'est là ce qui a été établi, le 14 mars 1891⁽¹⁾; c'est là ce qui a été démontré derechef, trois ans après, au Congrès de Buda-Pesth.

Avec une pareille théorie, celle de l'action directe, il deviendrait nécessaire d'admettre que l'infime fraction de la matière retenue, et retenue par hypothèse, suffit, dans le corps de l'animal, pour s'opposer à la pullulation efficace de l'agent pathogène, alors que, dans un ballon, dans un milieu inerte, restreint, où, de plus, les composés capables de soutenir la vitalité du bacille ne sont pas renouvelés, des quantités plus considérables de cette matière sont impuissantes à anéantir la germination. — La chaleur ne détruit pas le principe ou les principes vaccinaux des cultures, tandis qu'elle fait disparaître l'état bactéricide, état qui, dès lors, paraît dû à des éléments différents de ceux qu'introduisent ces cultures. — Du reste, suivant Roux et Vaillard, la résistance est loin d'être proportionnelle aux volumes des toxines utilisées.

Pour nous, il n'est pas démontré que ce soit les toxines qui agissent par elles-mêmes, par leur action de présence; autrement dit, il n'est pas prouvé que l'immunité soit constamment, entièrement attribuable à une substance fabriquée par le germe lui-même, surajoutée, demeurant d'une façon permanente dans les cellules, dans les plasmas.

Il n'est pas davantage établi que cette immunité relève totalement de la soustraction de principes indispensables à la vie du microbe. Pour soutenir une semblable hypothèse, à laquelle Baumgarten s'était, à sa façon, quoique incomplètement, rattaché, il faudrait rendre manifeste que les toxines détruisent ces principes indispensables ou les entraînent en s'échappant; même pour celui qui supposerait cette démonstration, d'ailleurs gratuite, il resterait à prouver que le mouvement vital ne saurait les remplacer, que les cellules du corps, qui avaient fabriqué, qui avaient reçu du dehors ces principes hypothétiques, sont désormais impuissantes, après en avoir été privées, à les faire naître, à les recevoir une seconde fois.

On voit combien de lacunes on découvre dans la théorie de la substance ajoutée, plus encore dans celle de la substance soustraite. Comment

⁽¹⁾ Voy. BOUCHARD, *Revue de médecine*, 1891.