

cette donnée<sup>(1)</sup>. — Les toxines du vibrion avicide font apparaître<sup>(2)</sup> des propriétés germicides dans les humeurs; Bruhl l'a établi. — Pour le tétanos, pour la diphtérie, pour la rage, pour les affections causées par l'abrine, par la ricine, on observe des phénomènes analogues; Ehrlich nous l'a appris<sup>(3)</sup> pour ces intoxications singulières dues à cette abrine, à cette ricine. — On peut en dire autant, à s'en rapporter aux travaux de Roger, Mironoff, Marmorek, Charrin, Moukton Copemann<sup>(4)</sup>, quand il s'agit du bacille du charbon symptomatique, du streptocoque, des germes de la variole, de la vaccine. — Babès a utilisé des mélanges de toxines et anti-toxines diphtériques, etc., etc.

Kionka a constaté également la réalité de cet état bactéricide; il a prouvé que cet état dérivait de l'apparition de principes chimiques, non d'un simple changement de milieu, non d'un effet purement physique, suivant la conception de Christmas. — Czaplewsky<sup>(5)</sup>, Phisalix ont vu la destruction des parasites s'opérer à l'extérieur des cellules; ils ont observé, d'autre part, que des germes, inclus depuis longtemps dans ces cellules, pouvaient jouir de leur vitalité. — Pekelharing a enfermé des bactériidies dans des sacs en baudruche imperméables aux phagocytes; il a introduit ces sacs sous la peau; il a constaté que ces bactériidies s'atténuaient grâce à l'influence des sucs qui pénétraient au travers des parois; j'ai répété ces expériences avec succès, en ajoutant du bouillon pour supprimer l'objection relative au manque de nourriture. — Netchajew<sup>(6)</sup> a enregistré la dégénérescence des agents du sang de rate en dehors des éléments anatomiques, dans les sérosités, dont Stern a reconnu les qualités microbicides, qualités mises en lumière par Gottstein pour le liquide du vésicaire, par Fokker pour le lait, par Wurtz, par Lermoyez pour l'albumine de l'œuf, pour le mucus nasal, par Charrin pour des sécrétions pancréatiques, pour la sueur, par d'autres pour les liquides séreux ou muqueux, le cérumen, les larmes, etc.

Il est cependant juste de reconnaître que cet état microbicide varie suivant une foule de circonstances. — La lumière, l'acidité, à s'en rapporter à Büchner<sup>(7)</sup>, l'eau, la saignée, suivant Boccardi, Bakounine, la faim, la soif, le surmenage, pour Ceni, l'agonie, pour Szekely, Szana, la glycémie, pour Leo, les intoxications, les maladies<sup>(8)</sup>, l'ablation de la rate, à en croire Montuori, les dilutions, les refroidissements, les antiseptiques, etc., abaissent le pouvoir bactéricide; aussi, avant d'user des principes chimiques

(1) *Berlin. klin. Wochens.*, 1892.

(2) *Arch. méd. expér.*, IV.

(3) *Deutsche med. Wochens.*, 1891, 1<sup>o</sup> 14.

(4) *Société de biologie*, février 1895. — *Brit. med. Journ.*, 1894.

(5) *Zeitsch. f. Hyg.*, 1892.

(6) *Id.*

(7) *Berlin. klin. Wochens.*, 1892.

(8) SITTMANN, BECO, BARLOW, ACHARD, PHULPIN, etc., ont prouvé que les germes envahissent la circulation, quand le mal touche à la terminaison fatale, envahissement qui se produit plus encore après la mort (Wurtz, etc.).

pour conserver les liquides ou tissus des réfractaires, faut-il étudier les effets de ces principes sur ces liquides ou tissus. — En revanche, d'excellents aliments, les alcalins, des sels, du chlorure de sodium, quelques infections spéciales, etc., l'augmentent.

Telles sont les principales notions relatives à ces états bactéricides. — Ces notions établissent que, dans l'organisme, naturellement, mais surtout à la suite de la vaccination, on rencontre des principes qui s'opposent à la libre évolution des agents pathogènes, qui, sans les tuer immédiatement, retardent leur pullulation, diminuent leurs sécrétions, changent leurs formes, atténuent leur virulence, facilitent l'intervention des autres modes de défense.

A ces notions qui mettent en évidence l'existence, chez les réfractaires, des corps nuisibles à l'évolution des microbes vivants, est venue s'ajouter la découverte des éléments antitoxiques, des propriétés antitoxiques des humeurs.

Voici comment Behring a fait connaître ces éléments, ces propriétés, dans une série de recherches poursuivies, pour une part, en collaboration avec Kitasato<sup>(1)</sup>.

On vaccine un lapin contre le tétanos; on éprouve son immunité en lui injectant 70 centimètres cubes d'une culture active, qui tue à la dose de 0<sup>cc</sup>,5; ce lapin vacciné résiste. — On prend du sang dans la carotide de cet animal; immédiatement avant la coagulation, on introduit ce liquide dans le péritoine de deux souris, 0<sup>cc</sup>,1 chez l'une, 0<sup>cc</sup>,2 chez l'autre; au bout de vingt-quatre heures, on leur inocule, ainsi qu'à deux témoins, les bacilles actifs. — Ces témoins contractent le tétanos vers la vingtième heure; ils succombent aux environs de la trentième; les deux vaccinés ne sont pas malades. — On laisse le sang de ce lapin se coaguler; on recueille une quantité de sérum assez grande; on fait pénétrer cette quantité, toujours dans la séreuse abdominale, chez six nouvelles souris, à raison de 0<sup>cc</sup>,2 par tête; elles reçoivent ensuite le virus, bien entendu, en même temps que des témoins. — Ces témoins périssent; les six autres n'éprouvent rien.

Ce sérum peut également être employé d'une façon thérapeutique. — On inocule, d'abord, le liquide virulent; on injecte, en second lieu, l'humeur en question: les sujets ainsi traités survivent.

Cette humeur, on l'a constaté, est capable de détruire une proportion énorme de poison tétanique très énergique. Il suffit, en effet, de faire pénétrer 1/100 de milligramme d'une culture débarrassée des ferments figurés, pour anéantir une souris, au bout de quatre à six journées; 1/10 de milligramme la tue en moins de deux; or, ce sérum s'oppose à ces actions nocives.

Voici, d'ailleurs, quelques-unes des conclusions de Behring. — Le sang d'un lapin rendu réfractaire au bacille de Nicolaïer est capable d'inhiber les toxines de ce bacille, donnée vérifiée par Tizzoni et Cattani, etc. —

(1) Behring et Kitasato (*D. med. Woch.*, déc. 1890). — Boer, Wernicke, Knorr, etc., ont plus tard aidé Behring.

Cette propriété appartient soit à ce sang en nature, soit à son sérum. — Elle est durable. — Elle persiste après la mort. — Elle n'existe pas chez des sujets sains. — Elle permet d'intervenir thérapeutiquement.

Études de plus près les effets de ces produits atténuateurs, de ces produits empêchants, anti-toxiques. — 5 centimètres cubes du sérum d'un lapin vacciné sont mélangés à 1 centimètre cube de culture tétanique; puis, on laisse agir. — On administre à 4 souris 0<sup>cc</sup>,1 de ce mélange, soit 0<sup>cc</sup>,055 de la culture, c'est-à-dire plus de 500 fois la dose mortelle pour l'une d'elles; ces quatre souris restent saines. Des témoins qui ont eu 0<sup>cc</sup>,001 du bouillon, sans addition, meurent en trente-six heures. Toutes les survivantes sont devenues réfractaires pour longtemps; plus tard, Behring et Kitasato les ont éprouvées par des microbes virulents, sans les rendre souffrantes.

Le phénomène est très remarquable, car, au cours d'expériences antérieures, jamais les auteurs n'avaient trouvé ni une souris, ni un lapin doués d'immunité naturelle. Ils ont opéré sur d'autres sujets; tous étaient sensibles au tétanos: jusqu'à ce jour, à l'Institut d'Hygiène, on s'était inutilement efforcé de prémunir diverses espèces contre cette affection. — Il est donc bien certain que l'immunisation fait apparaître des éléments d'une activité prodigieuse.

Ces phénomènes d'atténuation des sécrétions microbiennes par les sérums des réfractaires une fois établis, il convient de chercher à pénétrer le mécanisme de ces phénomènes, de ces modifications des sécrétions des bactéries<sup>(1)</sup>.

L'expérience dans laquelle le pouvoir antitoxique se manifeste avec le plus de netteté est celle où l'on mélange le sérum antitétanique avec les produits solubles. — On verse dans une série de verres un volume connu de ces produits très actifs, ceux qui tuent une souris à la dose de 1/1000<sup>e</sup> de centimètre cube; on ajoute, dans chacun, des quantités variables de ce liquide antitétanique, liquide dont le pouvoir préventif égale un trillion. — Une partie de ce sérum suffit à rendre inoffensives 900 parties de toxine; 1/2 centimètre cube de mélange injecté à un cobaye ne lui donne pas le tétanos, bien qu'il ne renferme que 1/800<sup>e</sup> de centimètre cube de l'humeur protectrice.

Pour Buchner, pour Ehrlich, l'antitoxine protège l'organisme; pour Behring, elle détruit les poisons bactériens. — Les faits, on l'a vu, ne cadrent pas toujours avec cette seconde hypothèse.

Du reste, dans l'état actuel de nos connaissances, si ces humeurs n'agissaient qu'en modifiant les sécrétions des germes, l'utilité de ces actions antitoxiques paraîtrait secondaire en matière d'immunisation. — On admet généralement, en effet, que, chez les sujets rendus résistants à un virus, le microbe, agent actif de ce virus, pullule incomplètement,

(1) On peut atténuer des toxines avec l'oxygène; je l'ai fait pour celles du bacille du pus bleu; on obtient parfois ainsi des vaccins. — Le professeur Bouchard a montré que les oxydations affaiblissaient les poisons des tissus.

sécète encore moins. — Dès lors, on comprend par-dessus tout la mise en jeu des principes bactéricides, c'est-à-dire de ceux qui gênent le développement de ce microbe; mais, du moment où ce microbe ne peut librement évoluer, il est incapable de fabriquer en grand des poisons, des poisons suffisants en qualité comme en quantité; il en résulte que, neutraliser ou détruire ce qui n'existe pas ou ce qui existe à peine n'est pas chose absolument de première nécessité. — Il en est autrement, quand il s'agit d'attaquer une infection qui évolue, de procéder thérapeutiquement.

Le poison, pour quelques auteurs, serait annulé, comme dans une réaction chimique, où une quantité donnée d'un corps sature une quantité donnée d'un autre; les choses ne se passent pas cependant avec cette simplicité. — D'abord, rien n'est plus difficile que de saisir le point exact de la saturation<sup>(1)</sup>; Buchner a déjà vu qu'un mélange qui n'agit pas sur la souris est actif sur le cobaye. L'association de 900 parties de toxine et d'une de sérum est inoffensive à la dose de 1/2 centimètre cube pour 8 cobayes sur 10; mais il en est 2, dans le lot, qui prendront un tétanos plus ou moins sévère, qui se comporteront comme des réactifs plus sensibles, en montrant qu'il y a encore des sécrétions nocives libres dans la liqueur. — Si l'on diminue la proportion de ces toxines, si à 500 de ces parties on en ajoute 1 de ce sérum de réfractaire, 1/2 centimètre cube de ce nouveau mélange ne produit aucun effet; toutefois, 3 donneront des accidents tétaniques.

Il n'y a pas là la netteté d'une réaction chimique, soit que nous manquions du réactif voulu pour nous indiquer la limite précise de la saturation, soit peut-être que cette saturation ne puisse se réaliser, soit que toxine et antitoxine continuent à exister côte à côte. — Des expériences de Vaillard et Roux tendent à prouver qu'il en est ainsi, que les qualités individuelles, en pareille matière, conservent leurs influences.

On injecte à 5 cobayes 9 centimètres cubes 1/2 du mélange: toxine, 900 divisions, sérum, 1; aucun ne contracte le tétanos. — A 5 autres cobayes du même poids, ayant les meilleures apparences de santé, mais immunisés quelque temps auparavant contre le vibrion de Massouah, on donne le même liquide, à la même dose; ils sont victimes de l'affection. Bien plus, de semblables cobayes pourront contracter ce tétanos, avec 1/3 de centimètre cube d'un mélange de 500 de toxine pour 1 de sérum. — Des cochons d'Inde, qui reçoivent d'abord 1 centimètre cube d'humeur préventive, active au trillionième, c'est-à-dire un volume capable de les immuniser un millier de fois, puis une dose mortelle de poison tétanique, restent bien portants dans les conditions ordinaires. Plusieurs d'entre eux présenteront des accidents spasmodiques, mortels, spécifiques, si on leur injecte ensuite des composés microbiens, tels que ceux du

(1) Sydney Martin a vu des neutralisations directes; il a vu l'antitoxine empêcher les effets thermiques de la toxine, surtout dans la diphtérie. — Charrin et Gley ont noté des faits analogues pour les processus vaso-moteurs.

bacille de Kiel, du *bacterium coli* ou d'autres bactéries. — Cette toxine n'est donc pas détruite, puisqu'elle confère la maladie, même après plusieurs jours, aux animaux dont on modifie la résistance.

D'autre part, une quantité de sérum antidiphthérique, amplement suffisante à préserver des cobayes neufs contre une dose de produits solubles pouvant amener le décès, ne retarde pas la mort des sujets de même poids qui ont subi des inoculations antérieures, dont ils sont parfaitement rétablis. Et cependant, si l'antitoxine détruisait la toxine, cette même quantité de sérum serait efficace chez tous ces cobayes de même poids.

Ces faits montrent l'influence que peut avoir une maladie passée, qui ne laisse pas de traces apparentes sur la réceptivité à l'égard des virus, sur la sensibilité vis-à-vis des poisons. Leur explication naturelle n'est-elle pas dans l'action du sérum sur les cellules plutôt que sur le principe bactérien? Les cellules bien vivaces des êtres normaux répondent à la stimulation du sérum; elles sont comme indifférentes à sa nocuité, tandis que celles des sujets déjà impressionnés par les produits microbiens ne lui résistent pas. — Des faits analogues s'observent, lorsqu'on inocule des virus actifs; c'est là une observation générale, dont une foule de circonstances mettent en évidence la réalité. — Des recherches poursuivies par le professeur Bouchard, il semble résulter que ces antitoxines s'adressent à l'organisme, incitent le système nerveux, empêchent, par exemple, la constriction des vaisseaux, constriction qui emprisonne et les humeurs bactéricides et les leucocytes phagocytaires. Il ne s'agit pas seulement d'une affirmation, il s'agit de preuves; nous avons vu la paralysie des dilateurs que causent les sécrétions pyocyaniques empêchées ou retardées par ces antitoxines; nous avons vu la destruction des germes facilitée chez les sujets qui avaient reçu ces mêmes antitoxines, etc.

Ces substances protectrices se trouvent répandues dans les divers tissus, dans les différentes humeurs de l'économie. Il semble cependant que cette répartition ne se réalise pas toujours d'une façon absolument uniforme; le foie, la rate, par exemple, paraissent, dans quelques conditions, au moins, en contenir plus que les muscles ou le sang, en particulier le sérum, plus que la salive, parfois plus que l'urine.

Tous les éléments anatomiques concourent-ils à la formation de ces principes ou cette formation est-elle l'œuvre exclusive de quelques-uns d'entre eux? Dans le cas où ils dériveraient du fonctionnement de l'ensemble des tissus, certains de ces tissus n'ont-ils pas dans cette création une part prépondérante? L'urée, le glycogène naissent un peu partout, mais plus spécialement dans le foie. — Pour ces principes, les choses se passent-elles de cette façon? Un organe joue-t-il, dans leur genèse, un rôle plus important que celui des différents viscères? — Il est difficile, à l'heure présente, de formuler des réponses absolues à ces questions pourtant capitales, bien que le parenchyme hépatique paraisse tenir, à cet égard, une place considérable.

Denys, Van der Welde <sup>(1)</sup> estiment que les matières bactéricides, qui ont avec ces antitoxines tant d'affinités, proviennent des leucocytes; elles augmentent ou diminuent dans un exsudat ou dans la circulation, en suivant la même progression que ces leucocytes; peut-être ces globules sécrètent-ils ces antitoxines; comme ils sécrètent les alexines, les substances nuisibles aux bactéries vivantes. — Metchnikoff estime que, parmi ces leucocytes, ce sont surtout les avariés qui, grâce à la phagolyse, fournissent ces composés. — Bordet attribue aussi ce rôle à ces cellules blanches; le contact de deux produits, le plus souvent spécifiques, l'un préventif, l'autre bactéricide, serait utile à l'apparition de ces produits, spécialement dans le péritoine, où s'observe le phénomène de Pfeifer <sup>(2)</sup>.

Des raisons analogues tendent à faire admettre que les corps éosinophiles pourraient bien intervenir dans les opérations génératrices de ces composés; Hankin, Kanthack, Hardy attribuent à ces éléments les propriétés accordées par d'autres aux globules blancs, aux globules lymphatiques.

Toutefois, les recherches de Mesnil sur les humeurs des poissons montrent que ces organites éosinophiles ne constituent pas les sources uniques de pareilles substances; alors même que ces organites font défaut ou sont des plus rares, ces substances ne manquent point. — Pour Buchner, les antitoxines, les corps globulicides, les éléments bactéricides ne seraient que des manières d'être variées d'une unique matière. Cette matière, véritable diastase pour Macé et Guérin, supporte l'action des alcalins, de HCL faible, de NaCl, de l'extrait de sangsue, tandis qu'elle est détruite ou altérée par les bases en excès, par les acides forts, par la lumière, la dialyse, les congélations, l'hydratation, les dilutions; aussi, nous le répétons, celui qui veut conserver les liquides qui la contiennent, en se servant de composés chimiques, doit-il en premier lieu examiner les effets de ces composés. — En somme, ces anti-toxines, à plusieurs égards, se comportent comme des toxines; Wesbrook <sup>(3)</sup>, Pernice, Fermi ont vu, par exemple, le soleil altérer les protéo, les deutéro-albumoses utiles ou nuisibles du vibron cholérique, albumoses étudiées également par Walcker; Putcarin, Veresco ont noté des détériorations de cet ordre pour le virus rabique.

Une foule de conditions sont capables de faire osciller l'état bactéricide dans l'économie vivante. — La saignée, la faim, le froid, le surmenage, l'ablation de la rate, l'agonie, etc., le font fléchir; le bicarbonate de soude, l'alcalinité, d'après Fodor, Zagari, Innocente, peuvent l'augmenter. — Les relations qui unissent cet état au pouvoir antitoxique permettent de penser que les agents, que les circonstances propres à agir sur le premier, agissent aussi sur le second; aussi convient-il de prendre soin des animaux qui fournissent ces principes, de ne pas leur emprunter du

<sup>(1)</sup> Congrès de Buda-Pesth, sept. 1894.

<sup>(2)</sup> *Ann. de l'Inst. Past.*, juin 1895.

<sup>(3)</sup> *Ann. dell. Istit. d'Ig. sp. d. R. Univ. di Roma.* — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895.

sang trop souvent. — Ces oscillations, en rapport avec la vitalité des tissus, prouvent, une fois de plus, la participation de ces tissus à la genèse de ces produits défenseurs<sup>(1)</sup>.

Il est établi que la création des antitoxines est une propriété cellulaire, assurément assez diffuse, mais, comme la plupart des fonctions, ayant un centre, ou des centres, des foyers, la zone entéro-hépatique, d'après nos recherches<sup>(2)</sup>; dès lors, à l'exemple des propriétés cellulaires, elle peut être transmise des ascendants aux descendants. — Gley et Charrin ont montré que l'état bactéricide, constaté chez le père ou la mère, parfois se retrouve chez quelques rejetons; les éléments anatomiques qui, chez les générateurs, sécrétaient des principes nuisibles aux germes vivants, continuent, chez les engendrés, à sécréter ces principes. On ne s'étonne pas de voir les attributs qui ont trait à la formation de la bile, de la salive, passer des uns aux autres; pourquoi s'étonner de la transmission de qualités analogues concernant la formation d'autres humeurs? — Toutefois, il s'agit là d'une fonction acquise, d'une fonction de luxe, accessoire, nullement indispensable à l'existence; aussi, suivant la loi commune, cette fonction tend à disparaître, si on ne s'applique pas, de temps à autre, à la consolider.

Cette hérédité de l'immunité implique celle des antitoxines, puisque cette immunité consiste, pour une part, dans la mise en jeu de ces antitoxines, dans leur existence, dans leur intervention. — Les cellules des ascendants transmettent à celles des descendants ces attributs protecteurs, comme elles leur confèrent le pouvoir de fabriquer des sucs glandulaires variés.

On sait, par les beaux travaux de Phisalix et Bertrand, que la vaccination, chez les vipères, donne naissance à des corps destructeurs du venin, dont l'origine n'est pas sans une relation au moins partielle avec les glandes spéciales de ces animaux; Brown-Séguard, pour la résistance du crotale à ces venins, avait indiqué des données de cet ordre. Or, on a remarqué que l'antitoxine diphtérique ou tétanique atténue les effets de certains de ces venins; son action ne se limite pas aux sécrétions du bacille de Löffler ou de Nicolaïer. — Cette sorte d'extension de pouvoir se rattache à l'intéressante question des vaccinations réciproques. — Sobernheim, Cesaris-Demell, Orlandi, etc., ont soutenu que des animaux immunisés contre le prodigiosus, le bacille typhique, résistent au vibrion du choléra. — Calmette a signalé des faits analogues<sup>(3)</sup>. — Ces faits méritent d'être rapprochés: ils peuvent s'expliquer, s'éclairer mutuellement.

Jusqu'à ce jour, il n'y a guère, parmi les virus vrais, que celui du tétanos ou celui de la diphtérie qui paraissent propres à faire apparaître sûre-

(1) Les infections changent la nutrition; un maigre marche à l'obésité après une dothiénentérie; de même le plomb, par son passage, modifie les échanges, conduit à la goutte, car les infections sont des intoxications. — J'ai vu des lapins vaccinés par les toxines devenir très gras.

(2) Voy. ANTITOXINES. *Dictionnaire de Physiologie*.

(3) *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1895.

ment, en quantité, les antitoxines. Pfeiffer les a inutilement recherchées dans le choléra indien; Metchnikoff dans celui des pores; Issaef dans la pneumonie; Sanarelli dans la fièvre typhoïde, etc.

Toutefois, l'abrine, la ricine, seraient capables de leur donner naissance, ou, du moins, de provoquer la formation de corps qui, sans annuler l'action des poisons microbiens avec l'énergie des humeurs des animaux vaccinés contre le bacille de Löffler ou de Nicolaïer, diminueraient cependant l'intensité des effets de cette abrine, de cette ricine. — Si l'on tient compte de ces antitoxines atténuées, peut-être faut-il admettre que les tissus des êtres rendus réfractaires au vibrion en virgule, au pneumocoque, au microbe du pus bleu, d'après Charrin, contiennent des principes jouissant, dans des mesures variables, de ces attributs salutaires<sup>(1)</sup>.

Quoi qu'il en soit, c'est à la présence de ces substances antitoxiques, d'une part, des principes bactéricides, d'autre part, que les tissus, que le sang des sujets réfractaires, doivent les qualités qui ont conduit à les utiliser, soit pour vacciner, soit pour traiter les infections.

Richet et Héricourt, les premiers, ont institué, en 1888, des expériences de cet ordre. — Ils ont, à cette époque, indiqué qu'il était possible, par ce procédé, soit d'atténuer les effets d'un pyogène, soit de conférer à des lapins une sorte de demi-immunité contre la tuberculose.

On a prétendu que Maurice Raynaud était le père de cette méthode. Ceux qui ont formulé cette affirmation n'ont pas compris ou n'ont pas lu, dans l'original, dans les *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* de 1877, ces recherches de Maurice Raynaud. — Ce médecin distingué a retiré 150 grammes de sang à une génisse en pleine éruption vaccinale; puis, il a injecté ce sang à une seconde génisse, qui s'est ensuite montrée rebelle aux vaccinations.

Or, dans le sang, il y avait des microbes, des toxines fabriquées par des agents pathogènes de l'infection en cours; on ne peut savoir si l'immunisation a été l'œuvre de ces microbes ou de ces toxines.

D'ailleurs, il s'agit là de conditions toutes spéciales; il s'agit, non d'un sujet rendu réfractaire, mais d'un sujet fébricitant; dans ses tissus existaient des germes avec les produits qu'ils engendrent, nullement des principes bactéricides ou antitoxiques<sup>(2)</sup>, principes qui dérivent de la vie de l'organisme modifiée par le passage des matières vaccinantes, tandis que les éléments que les 150 grammes de ce sang pouvaient renfermer provenaient de l'évolution des microbes.

En 1889, à la Société de Biologie, Charrin a, lui aussi, déclaré qu'il

(1) Ces processus sont peut-être encore plus étendus. En dehors de l'abrine, de la ricine, certains sels de potasse, etc., injectés peu à peu, changent la résistance, font des antitoxines (Borciaïu, expér. inédites). — Il en est probablement ainsi pour d'autres composés (cocaine, chloroforme, morphine, éther, etc.)

(2) A cette période, ces matières pouvaient exister, mais en petite quantité; l'expérience le prouve.

avait immunisé, en se servant du sang stérilisé de lapins soumis à des inoculations actives du bacille pyocyanogène; il a eu soin, en recourant à la chaleur, de supprimer toute intervention bactérienne directe<sup>(1)</sup>. — Or, bien qu'on ne puisse invoquer, comme dans le fait de Maurice Raynaud, cette intervention, Charrin considère que cette expérience n'est nullement identique à celles de Richet et Héricourt. Procéder comme il l'a fait revient à injecter des toxines; toutefois, au lieu de prendre ces toxines dans une culture, *in vitro*, on les prend dans le corps de l'animal; c'est là que le germe les a fabriquées; c'est là qu'on l'a déposé, qu'il a évolué.

On ne saurait donc mettre en discussion cette priorité<sup>(2)</sup>. — Rondeau, il est juste de l'indiquer, avait sans succès tenté quelques essais; il ne les a pas repris; il ne les a pas publiés. — A dire vrai, l'histoire de la sérothérapie a commencé avec les travaux de Richet et Héricourt (5 nov. 1888); ils ont, empiriquement, c'est possible, mais enfin ils ont, avant tout autre, utilisé à titre thérapeutique le sang des réfractaires. — Le professeur Bouchard a établi que le sérum pouvait remplacer ce sang en nature<sup>(3)</sup>; il a dévoilé, pour une part, les processus mis en jeu par ce sérum des sujets immunisés pour accroître la résistance, et cela dès 1881. — Fodor, Grohmann, Flügge, Nuttal, Nissen, etc., ont montré que les plasmas des vaccinés étaient bactéricides. — A ce moment prend place la grande découverte de Behring (1890) qui, à ces propriétés bactéricides, ajoute les attributs antitoxiques. — Ce même savant applique son procédé au traitement de la diphtérie humaine; Ehrlich, Kössel, Wassermann, Aronsohn, etc., les premiers, de 1892 à 1894, suivent son exemple. — On emploie le cheval, au lieu du chien, du mulet, de l'âne. — Les succès obtenus en clinique conduisent à l'installation des fabriques de sérum de Hoechst. — A cette période se rattachent les travaux de contrôle de Roux, Martin, Chaillou, travaux communiqués au Congrès de Budapesth. — La presse politique s'empare de la question; elle diffuse ces idées que tout le monde veut discuter.

Tels sont les faits; j'en maintiens la complète exactitude. — Si, d'ailleurs, j'insiste plus que de coutume sur un point d'histoire, c'est que des auteurs, peu accoutumés aux rigueurs scientifiques, ont, sans doute involontairement, apporté quelques obscurités dans leurs récits; mais, tôt ou tard, quoi qu'on fasse, la vérité toute simple reprend ses droits; d'elle seule s'inquiète celui qui remonte aux sources originales. — Quant aux chercheurs auxquels on a voulu imposer une découverte qu'ils n'avaient point faite, ils me sauront gré, j'en suis sûr, de ne point la leur imposer à mon tour, persuadés qu'ils sont que, sur le terrain de la bactériologie, la patrie de Pasteur n'a que faire du bien d'autrui.

Du reste, si l'on réduit à leurs éléments les principes directeurs de la sérothérapie, on voit que, pour produire du sérum antitoxique ou bac-

<sup>(1)</sup> Voy. page 534 et suivantes, une série de détails relatifs à la sérothérapie.

<sup>(2)</sup> Voy. RICHET, *Comptes rendus des travaux du laboratoire de physiologie*, 1895.

<sup>(3)</sup> Voy. CHARRIN, au nom du professeur BOUCHARD, *Soc. de biol.*, juin 1890.

téricide, il faut recourir aux méthodes de vaccination par les produits solubles, méthodes dont j'ai le premier établi la réalité d'une façon inattaquable; il suffit de se reporter, pour s'en convaincre, aux pages 279, 282. — On voit, en second lieu, que, les toxines vaccinales introduites ne persistant pas, ainsi que l'a prouvé le professeur Bouchard, on s'adresse aux humeurs modifiées à la suite de leur passage; on retrouve là la consécration des doctrines chimiques de l'immunité, doctrines soutenues en Allemagne, acceptées, démontrées en France, avec éclectisme, d'abord par Charrin<sup>(1)</sup> et Roger (voy. p. 502, 505), contrairement aux partisans exclusifs de la phagocytose, telle qu'on l'entendait (voy. p. 295), il y a cinq ans<sup>(2)</sup>. — Il me sera permis également de rappeler que, dans le mémoire du professeur Bouchard sur les prétendues vaccinations par le sang, 1881, on retrouve nombre de données dont on fait grand bruit à l'heure présente; en méditant ce mémoire plus d'un s'éviterait la peine de faire des découvertes.

On a dit, il est vrai, en se laissant prendre aux rapprochements des mots, que la connaissance de l'antitoxine dérivait étroitement de celle de la toxine, par le passage direct de l'une à l'autre, par la métamorphose de l'une dans l'autre; j'avoue ne pas saisir cette affirmation ainsi formulée. — Pour la diphtérie, la toxine a été étudiée par Brieger et Fränkel, plus tard par Roux et Yersin; malgré ces belles recherches, aujourd'hui encore nous masquons notre ignorance par un mot; nous ne savons rien de complet sur l'analyse centésimale de cette toxine. — Dans leurs remarquables mémoires, Roux et Yersin ont reconnu que le bacille de Löffler agissait par ses produits solubles, que ces produits s'éliminaient par les urines; ils ont, en somme, appliqué à cette maladie ce que l'on savait du choléra des poules ou du virus pyocyanique (voy. p. 124, 161<sup>(3)</sup>). Toutefois, ils n'ont pas réussi à vacciner; c'est C. Fränkel qui a réalisé cette vaccination, en atténuant la toxicité des poisons bacillaires par la chaleur, suivant le précepte formulé depuis peu, à cette époque, et utilisé par Gamaleïa et moi-même.

Il n'est pas aisé de saisir des relations manifestes entre ces travaux (pathogénie des accidents par les sécrétions microbiennes, étude de ces sécrétions, leur élimination par le rein) et la découverte de Behring; ce sont ces sécrétions qui, à la vérité, font indirectement apparaître les antitoxines, en changeant la nutrition; mais c'est là l'essence même de l'immunisation par les principes chimiques, telle que j'ai contribué à l'établir (voy. p. 282). — On conçoit, au contraire, que, la question du mécanisme de l'état réfractaire étant à l'ordre du jour, l'examen des modifications humorales des vaccinés, ne fût-ce que pour se rendre compte de l'action de l'iodoforme, ait pu guider le savant allemand; on savait

<sup>(1)</sup> CHARRIN, Évolution des microbes chez les animaux vaccinés (*Soc. de biol.*, 26 avril 1890).

<sup>(2)</sup> CHARRIN et ROGER, Évolution des microbes dans le sérum des vaccinés (*Soc. de biol.*, 25 novembre 1889).

<sup>(3)</sup> Chap. iv et v.