

semble de l'organisme que par l'intermédiaire du système nerveux. — Cela est surtout évident pour les anesthésiques (chloroforme, éther, bromure d'éthyle, chloral, alcool, nitrite d'amyle, protoxyde d'azote); pour les narcotiques (morphine, narcéine). — On sait que Claude Bernard a démontré que le curare paralyse les muscles en agissant sur les extrémités périphériques des nerfs moteurs. — L'action toxique de la strychnine paraît surtout consister en une altération des appareils réflexes de la moelle et du cerveau. — Quoique l'action de la digitaline sur le cœur soit encore insuffisamment élucidée, il est vraisemblable qu'elle agit sur les nerfs de cet organe. — L'action de la quinine porte de même surtout sur les organes nerveux. — D'après Beaunis, l'action délétère de l'acide carbonique n'est pas due à une asphyxie par défaut d'oxygène mais à une action spéciale du gaz sur les centres nerveux respiratoires, vasomoteurs, et sur les centres d'arrêts du cœur. De même, dans l'intoxication par l'oxyde de carbone, celui-ci agit, il est vrai, en décomposant directement l'oxyhémoglobine et en chassant l'oxygène qu'il remplace volume à volume, mais il ne produit une asphyxie mortelle que par l'intermédiaire du système nerveux, et cela se marque par des crampes, de l'exophtalmie, de l'élargissement de la pupille, etc. — Mossé a démontré que le plomb ne produit la colique saturnine qu'en altérant les cellules du ganglion cœliaque. D'autre part, Dyce-Duckworth et Lancereaux attribuent la production de la goutte saturnine à l'action spécifique du poison sur les centres nerveux, action qui amène des modifications trophiques sur tout le système vasculaire et sur les reins. La néphrite saturnine ne serait nullement le fait de l'élimination du plomb par les reins, mais serait due à « un trouble primordial de l'innervation nutritive ».

2. — ACTION PATHOGÉNIQUE DES CAUSES EXTRINSÈQUES  
BIOLOGIQUES.

**Agents infectieux.** — L'importance du système nerveux en pathogénie vient encore s'affirmer vis-à-vis des agents

*infectieux*; l'expérimentation et la clinique concourent, en effet, pour démontrer d'une façon incontestable son rôle capital dans la genèse de la plupart des maladies infectieuses.

*Expérimentalement.* l'influence de ses lésions et de ses troubles sur le développement des infections a été établie par de nombreux travaux. — Citons d'abord l'expérience de Villemin, l'une des premières en date (1865): un lapin, auquel on a coupé un nerf sciatique, reçoit dans le péritoine un fragment de substance tuberculeuse; peu à peu, on voit s'établir une tumeur blanche de l'articulation tibio-tarsienne du côté énérvé, et lorsque l'animal est sacrifié, deux mois après l'acte opératoire, on constate que la tuberculose s'est localisée exclusivement sur l'articulation du membre paralysé, sans qu'il y ait trace de généralisation. — En 1889, Charrin et Ruffer communiquent à la Société de biologie les résultats d'une dizaine d'expériences relatives aux effets de la section des nerfs périphériques sur l'infection pyocyanique, justifiant toutes cette conclusion que la suppression de l'innervation favorise l'infection. — Suivent les travaux de Sahli et de Frenkel montrant le rôle nocif de la section des nerfs sensitifs dans l'évolution du charbon inoculé. — Ochotine démontre de même que l'hyperhémie vasoparalytique de l'oreille du lapin exalte l'infection érysipélateuse et aggrave son évolution. — Cherchant à dégager les causes des variétés des lésions d'un même organe, dans une même infection, chez une même espèce animale, Charrin signale l'influence du système nerveux individuel auquel il attribue le plus grand rôle dans ces phénomènes: sur 27 lapins inoculés avec le bacille pyocyanique, 21 avaient des lésions rénales, bilatérales et symétriques, tandis que les autres n'avaient aucune lésion rénale. Ces lésions, symétriques dans certains cas, et nulles dans les autres, ne peuvent s'expliquer, dit cet auteur, que par l'intervention d'une influence nerveuse individuelle. — De même Trambusti et Comba, reprenant les expériences d'Antonelli, pratiquent l'énervation de la glande rénale en détruisant quelques filets du plexus cœliaque. L'infection streptococcique ou staphylococcique, engendrée par

l'introduction de ces agents infectieux dans le sang, s'est alors localisée de préférence sur les reins, tandis qu'aucun des animaux témoins ne présentait de localisation rénale. — H. Meunier a montré, par une série d'expériences, que l'infection (pneumonique ou tuberculeuse) frappait presque exclusivement le poumon énérvé, le poumon sain ne présentant, dans la généralité des cas, aucune localisation infectieuse ou bien des foyers infectieux relativement très restreints. En conformité avec ces expériences, Babinski a constaté que, chez les lapins tuberculeux, la section du pneumogastrique d'un côté, développe beaucoup plus la tuberculose de ce côté.

*Cliniquement*, Féré a constaté, chez les individus atteints d'hémiplégie ou d'hémi-paralysie spinale infantile qu'il vaccinait, que le côté paralysé offrait un terrain beaucoup plus favorable que le côté sain à l'éclosion de la vaccine. — Dans l'ordre des faits cliniques, rappelons aussi les nombreuses observations relevées par H. Meunier pour démontrer l'influence des lésions ou des affections nerveuses sur le développement des diverses infections pulmonaires. Ces observations ont porté — tantôt sur des cas de résection accidentelle du pneumogastrique droit, au cours d'une extirpation d'une tumeur du corps thyroïde, résection suivie d'une bronchite suppurée unilatérale droite ; — tantôt sur la névrite du vague entraînant la pneumonie ou la spléno-pneumonie ou la broncho-pneumonie ; — tantôt sur des névromes pneumogastriques suivis de tuberculose pulmonaire double ; — tantôt sur des affections pulmonaires diverses (pneumonie, tuberculose, pleurésie) consécutives à des lésions du pneumogastrique droit par adénopathie trachéo-bronchique et siégeant dans le poumon correspondant ; — tantôt sur ces mêmes infections pulmonaires consécutives à la compression de l'un ou de l'autre des pneumogastriques ou des récurrents, par des anévrysmes de la crosse ou de l'aorte<sup>1</sup> ou par des néoplasmes du mé-

1. A propos d'un cas de ce genre, Huchard a fait remarquer que la pneumonie du vague passe par deux phases : la première, *physiologique*, avec de simples lésions congestives, ecchymotiques ou apoplectiques ; la seconde, *pathologique*, la lésion devenant

diastin, et siégeant presque constamment du côté du nerf lésé ; — tantôt sur la coïncidence des lésions de l'encéphale et de la moelle (sclérose en plaques, myélite transverse de la moelle cervicale), avec la phtisie (Schröder Van der Kolk, Engel, Holland, Laycock, Clifford, Albutt, Clouston, Mays) ; avec la pneumonie (Schröder Van der Kolk, Engel, Gull, de Smeth, Calmeil, Fabre, Rosenbach, etc.)<sup>2</sup> ; avec la gangrène pulmonaire (Hillairet, Germain Sée) ; avec la broncho-pneumonie : ces infections se développant sur l'organe troublé dans son innervation dans la proportion de 83 0/0 ; — tantôt sur des infections pulmonaires liées à des troubles nerveux sans lésions appréciables, goitre exophtalmique, épilepsie, hystérie, paralysie agitante ; à des *psychoses*, émotions, chagrins, passions tristes, folie, lypémanie (Christianie, Bayle, Lawrence, Calmeil, Bouchet, Aubanel, Thore, Grisolle, Duterque, Ber-gonier, Peter, Buonomo, Sèpilli et Riva, Bianchi, Maudsley) ; — tantôt, enfin, sur des infections pulmonaires consécutives à des traumatismes, sans lésion des parois thoraciques ; sur les pneumonies des opérés ; sur les rapports des infections pulmonaires avec les hernies.

De l'ensemble des observations et des expériences relatives à l'infection du poumon, H. Meunier tire les conclusions suivantes, évidemment applicables aux autres organes : — « Expérimentalement, l'influence favorisante des troubles du système nerveux sur l'infection pulmonaire est démontrée par un nombre considérable de faits dont les plus caractéristiques

alors fonction d'infection et prenant des caractères différents, suivant la nature de l'agent pathogène. La lésion nerveuse, en un mot, prépare le terrain pour les diverses infections pulmonaires. — Ce qui prouve, ajoute-t-il, en terminant, qu'il y a une relation de cause à effet entre les lésions des nerfs vagues et celles des poumons, c'est que celles-ci se produisent presque toujours du même côté. D'autre part, les lésions pulmonaires existent plus souvent à gauche parce que la crosse aortique est en rapport plus immédiat avec le pneumogastrique gauche. Elles ne se montrent à droite que dans les cas où l'anévrysme siège à la portion horizontale de la crosse ou encore intéresse le tronc brachio-céphalique.

concernent « la pneumonie du vague ». L'énervation du poumon, consécutive à la section du pneumogastrique, met l'organe en état de réceptivité et le livre sans défense aux agents microbiens éventuels, d'où la fréquence de l'infection de l'appareil respiratoire chez les animaux vagotomisés ; de là aussi sa gravité, lorsqu'elle s'est une fois établie. — En pathologie humaine, les relations entre les infections pulmonaires et les troubles du système nerveux sont démontrés : 1° par la localisation de l'infection (unilatéralité des lésions nerveuses périphériques et des lésions infectieuses, croisement des lésions nerveuses centrales et des lésions infectieuses ; localisation systématique de l'infection dans un lobe pulmonaire seul dysnervé) ; 2° par la fréquente coïncidence d'infections pulmonaires et d'affections nerveuses générales ; 3° par la constatation journalière d'infections pulmonaires succédant à des troubles nerveux réflexes. — Les lésions des nerfs pulmonaires (lésions nerveuses périphériques), qui paraissent le plus souvent favoriser l'infection du poumon, sont des névrites primitives (toxiques ou infectieuses) des nerfs vagues, et des névrites secondaires par compression ou inflammation de voisinage de ces mêmes nerfs (adénopathie trachéo-bronchique, anévrysme de la crosse aortique, néoplasme du médiastin). L'histologie démontre que, dans ces circonstances, les lésions parenchymateuses des nerfs pulmonaires sont telles qu'elles impliquent une perturbation grave dans leur fonctionnement. — L'influence favorisante des troubles du système nerveux sur l'infection pulmonaire se manifeste également : 1° dans les lésions des centres nerveux (hémorragie cérébrale, ramollissement, lésions bulbaires, sclérose en plaques, paralysie générale, etc.) ; 2° dans certaines névroses (paralysie agitante, hystérie, épilepsie) ; 3° dans les affections mentales ; 4° dans les différentes circonstances morbides entraînant un état marqué d'asthénie nerveuse (troubles psychiques, surmenages, sénilité). — L'infection broncho-pulmonaire peut être favorisée enfin par des troubles nerveux purement dynamiques, en particulier par ceux qui résultent d'actions réflexes à point de départ voisin (pneumonie contu-

sive) ou éloignée (infections pulmonaires liées aux traumatismes, au schok opératoire, au travail de la dentition, à l'étranglement herniaire, aux brûlures, au froid, etc.). »

Mais par quel mécanisme le système nerveux agit-il pour déterminer tantôt la non-réceptivité, tantôt la réceptivité ? Il faut, pour résoudre la question, s'adresser aux nombreuses expériences de vaccination qui ont été entreprises depuis la mémorable impulsion de Pasteur et qui éclairent, non seulement l'immunité de race et celle conférée par une première maladie, mais encore l'état de non-réceptivité de l'organisme bien portant vis-à-vis de la plupart des maladies infectieuses.

IMMUNITÉ. — Des exemples d'immunité acquise sont offerts par l'observation de certaines maladies infectieuses généralisées et ayant intéressé l'organisme dans son ensemble, telles que la scarlatine, la variole, la fièvre typhoïde, les oreillons, etc. La plus légère atteinte de l'une de ces maladies suffit à conférer une immunité *relative* ou *absolue* contre leur récurrence, même quand les conditions de contagion se trouvent de nouveau réalisées. Tantôt elles ne récidivent jamais, tantôt elles ne sont susceptibles de récidiver qu'au bout d'un certain nombre d'années ; dans ce dernier cas, la récurrence est en général bénigne, et c'est l'observation de cette benignité qui avait conduit, dans certains pays, à l'inoculation de varioles bénignes pour préserver des varioles graves, avant que Jenner fût venu préconiser l'inoculation du contagion du cowpox.

Mais les exemples d'immunité acquise, les plus démonstratifs au point de vue de l'éclaircissement du problème dont nous cherchons la solution, nous sont fournis par les diverses pratiques de vaccination.

La première en date est celle de Jenner vaccinant contre la variole par l'inoculation préventive des contagions du cowpox et du horse-pox. Dans ce cas, la résistance à un virus provient d'un virus distinct ; car, malgré tant de tentatives faites pour démontrer l'identité de la vaccine et de la variole, ces maladies continuent à être considérées comme des mala-

dies différentes, bien que voisines<sup>1</sup>. Ce fait d'un germe vaccinant vis-à-vis d'un germe différent n'est pas d'ailleurs isolé: il a été d'abord confirmé par Pasteur établissant que le virus du choléra des poules vaccine à l'égard du bacillus anthracis, par Zagari, et postérieurement par Bouchard observant que les lapins, rendus réfractaires au bacille pyocyanique par des injections à doses faibles et répétées de cultures de ce microbe, étaient de même réfractaires aux streptocoques.

Ensuite sont venues les vaccinations par inoculation de virus atténués, soit par l'action d'influences physico-chimiques, soit par la réaction d'organismes peu favorables à leur développement. Dans cette méthode due au génie de Pasteur, on modifie l'une des fonctions d'un microbe pathogène, on rend cette modification durable, transmissible par hérédité, et on amène ce microbe à créer une maladie légère, capable cependant de conférer l'immunité contre la maladie grave.

On a pu également vacciner par l'inoculation de virus non atténués, en usant de doses infimes successives; et Charrin a réussi, de cette manière, à conférer aux cobayes une immunité d'abord imparfaite, puis complète vis-à-vis du microbe de la maladie pyocyanique.

On a pu encore obtenir de la vaccination en changeant par un artifice la voie habituelle d'introduction du virus non atténué et en l'obligeant, de cette manière, à donner une maladie légère au lieu d'une maladie grave. Ainsi, l'agent infectieux du charbon symptomatique, très actif quand on l'inocule au bœuf sous forme d'injection sous-cutanée, n'agit plus que comme vaccin lorsqu'on l'injecte dans les veines. Il en est de même pour le virus rabique, pour celui de la septicémie gangreneuse et pour celui de la péripneumonie contagieuse des bêtes à corne.

La dernière en date des méthodes de vaccination, mais la plus en faveur, à cause de son innocuité relative, ou mieux de ses dangers moindres, est celle de l'introduction dans l'or-

1. Depuis que ces lignes ont été écrites, en 1897, l'opinion inverse tend à prévaloir.

ganisme des produits solubles engendrés par les microbes. La possibilité de conférer ainsi l'immunité avait été affirmée par Chauveau, dès 1880; elle avait été soupçonnée en 1881, par Pasteur, dans sa « Note sur le choléra des poules »: et, peu de temps après, Toussaint avait essayé de la démontrer. Mais ce n'est que dans les années suivantes que la démonstration en fut faite d'une façon irréfutable, et que divers expérimentateurs ont pu, en se servant des matières sécrétées par les microbes, conférer l'immunité à certains animaux vis-à-vis de certaines maladies: — immunité conférée aux pigeons contre le choléra des pores avec la culture stérilisée de son microbe (Salmon et Smith, 1886); — immunité conférée aux lapins, contre le bacille pyocyanique, avec des cultures, stérilisées par filtration, de ce microbe (Charrin, 1885-1887), ou avec l'urine filtrée des lapins atteints de la maladie (Ch. Bouchard, 1888); vaccination contre le charbon avec du sang charbonneux privé de bactériidies vivantes; et immunité conférée aux cobayes contre le vibrion septique par des injections répétées, dans l'abdomen, de la culture de ce microbe stérilisée par la chaleur ou la filtration (Roux et Chamberland, 1888-1889); — immunité relative conférée aux souris contre le bacille typhique, par absorption préalable des produits solubles, non vivants, élaborés par ce microbe (Chantemesse et Widal, 1888); — immunité contre le choléra (Gamaieia), contre la pneumonie (Foa), etc.

Du reste, pour la généralité des auteurs, l'inoculation des microbes atténués n'agirait dans la détermination de l'immunité que par les substances solubles qu'ils sécrètent.

Il semble, en outre, qu'on puisse augmenter la résistance d'un organisme à l'infection, et peut-être même vacciner, c'est-à-dire conférer une immunité durable, avec des substances nullement microbiennes. Behring et Kitasato se sont servis avec succès du trichlorure d'iode contre le tétanos, en l'ajoutant dans la proportion de 1/300<sup>e</sup> à une culture âgée de 4 semaines et en le laissant agir 16 heures; de même l'emploi de l'eau oxygénée leur a permis d'obtenir des augmentations manifestes de résistance. Du reste, Foa avait déjà obtenu

des succès en utilisant dans ce but la neurine. Peyraud, de Libourne, aurait conféré l'immunité contre la rage à des lapins par l'injection d'essence de tanaisie, substance toxique donnant lieu à des effets très semblables à ceux de la maladie, et aussi l'immunité contre le tétanos en faisant usage de la strychnine.

L'opinion d'Hallopeau que l'action de ces poisons vaccinaux « doit nécessairement être tout à fait différente de celle des matières solubles fabriquées par les microbes », ne nous paraît en rien justifiée, ni démontrée.

« Quant aux accroissements de résistance conférés par le sérum d'animaux réfractaires, ils seraient « passagers », leurs effets seraient « ceux d'une vertu curative, non prophylactique » (Charrin).

Il reste maintenant à voir par quel mécanisme on peut expliquer cette immunité, acquise à la suite de vaccinations, et qui nous donnera la clef de celle conférée par une première atteinte de la maladie, en même temps qu'elle nous expliquera la non-réceptivité.

Chauveau a tenté d'expliquer l'immunité consécutive à la vaccination chimique, en supposant que les substances vaccinales introduites, restent d'une façon permanente dans le milieu organique qu'elles modifient, y jouent le rôle de substances bactéricides et empêchent le développement et la pullulation du micro-organisme, à la manière des antiseptiques introduits dans un bouillon de culture.

A cela, Charrin objecte judicieusement que les choses ne se passent pas aussi simplement dans l'économie que dans un tube de culture. « Sans contester, dit-il, 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 du microbe s'arrête, on voit que cet arrêt n'est attribuable qu'en partie à des 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 le germe dans le bouillon inerte; d'autre part, dans ce 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 l'animal; les importantes expériences de M. Bouchard établissent en effet que ces principes s'éliminent; nous avons constaté, M. Ruffer et moi, qu'à partir du quatorzième jour après l'inoculation, le liquide urinaire n'en contenait plus, au moins, d'une façon appréciable<sup>1</sup>. — 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, transformée; la chose est peu vraisemblable. Un dosage précis est impraticable à l'heure actuelle; en revanche, les recherches tentées à l'aide des urines constituent une sorte de dosage physiologique; elles montrent que l'on retrouve dans ces urines une puissance vaccinale qui rappelle celle des produits injectés. — Avec une pareille théorie, il deviendrait nécessaire d'admettre que l'infime fraction de la matière retenue, et retenue par hypothèse, suffit dans le corps de l'animal à s'opposer à la pullulation efficace de l'agent pathogène, alors que dans un ballon, dans un milieu inerte, restreint, où, de plus, les corps capables de soutenir la vitalité du bacille ne sont pas renouvelés, des quantités plus considérables de cette matière sont impuissantes à anéantir la germination. Enfin, 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 introduits par cette culture » (in *Traité de médecine* Charcot-Bouchard).

1. Fraenkel a assigné le même délai de 14 jours aux toxines diphtériques.

On ne saurait davantage admettre que l'immunité soit due à l'épuisement du milieu par le microbe ou ses produits. Si, à la rigueur, cette théorie peut rendre compte de ce qui se passe pour les cultures *in vitro*, elle ne peut s'appliquer à un être vivant dont l'organisme répare à chaque instant ses pertes. D'ailleurs, il a été démontré que « les tissus de moutons rendus réfractaires au charbon par l'inoculation de la maladie atténuée restent un excellent milieu de culture pour les bactéries » (Hallopeau). — Enfin, pas plus que la précédente théorie, elle ne saurait expliquer la possibilité incontestable de la transmission héréditaire de l'immunité complète ou incomplète.

Pour d'autres auteurs, la vaccination rentrerait dans la propriété acquise par l'organisme d'être insensible aux poisons bactériens. D'après M. Roux (*The proceedings of the Royal Society*, 1889), les cellules s'accoutument aux poisons fabriqués par les microbes. A l'appui de cette opinion, on a invoqué les faits d'accoutumance à certains poisons comme la morphine, ou aux venins (Kaufmann), et aussi ce fait que la résistance de certaines espèces animales à l'infection, par un agent déterminé, est parfois parallèle à leur résistance à l'intoxication par les produits solubles de cet agent (cobayes et pigeons vis-à-vis du vibron de Metchnikoff). Mais, contrairement à cette manière de voir, Chauveau, Gamaleia et Charin ont montré que des animaux à immunité héréditaire ou à immunité acquise par vaccination peuvent se montrer aussi sensibles vis-à-vis des poisons bactériens que les animaux non réfractaires à l'infection.

En réalité, l'ensemble de nos connaissances actuelles démontre les points suivants : — 1<sup>o</sup> l'immunité acquise peut être due à ce que les micro-organismes pathogènes sécrètent des substances nuisibles à leur propre vie et qui, en s'accumulant dans l'organisme, peuvent entraver leur prolifération ou même amener leur mort. Dans ce cas l'immunité est purement passive ; elle est limitée au temps que mettent à s'éliminer les substances bactéricides sécrétées par les microbes ; — 2<sup>o</sup> elle peut provenir aussi de ce que les corps cellulaires versent

dans les plasmas des substances nuisibles à l'évolution du parasite (bactéricides) ou capables de neutraliser ses sécrétions (antitoxiques) ; — 3<sup>o</sup> elle peut provenir enfin de ce que les corps cellulaires détruisent ce microbe (phagocytose). — Dans les deux derniers cas, l'immunité est active ; elle est durable et elle peut se transmettre héréditairement. Ces divers modes d'immunisation sont d'ailleurs susceptibles de se combiner en proportions variées.

Rappelons que c'est à Metchnikoff que revient la gloire d'avoir démontré la phagocytose et son rôle dans l'immunité. C'est sur la Daphné d'eau douce qu'il fit ses premières observations à ce sujet. Il vit la pénétration de végétaux parasites dans le tube digestif de ce crustacé, être suivie de la formation de spores traversant la paroi intestinale et passant dans le mésoderme. Alors se produisait un afflux de cellules blanches qui s'attaquaient aux spores parasites, et qui, tantôt triomphaient d'elles en les détruisant, tantôt, au contraire, succombaient entraînant dans leur défaite l'animal, tout entier.

Poursuivant ses investigations, il retrouva chez les animaux plus élevés en organisation ce qu'il avait observé chez la Daphné.

Chez ces êtres, la fonction phagocytaire est remplie par deux ordres de cellules, de petites ou *microphages* et de grandes ou *macrophages* ; — les microphages sont représentées par les globules blancs et les leucocytes à noyaux multiples ; — parmi les *macrophages* figurent, non pas les cellules fixes du tissu conjonctif, comme on l'a dit à tort, mais les cellules plus ou moins *fixées* dans le tissu conjonctif, les cellules de la moelle osseuse, de la rate, une partie de celles qu'on rencontre dans les amygdales, dans les follicules clos isolés de l'intestin, dans les plaques de Peyer, dans les ganglions lymphatiques, dans les alvéoles pulmonaires, etc... *Macrophages* et *microphages* s'attaquent aux bactéries. Tantôt celles-ci sont vaincues, absorbées et digérées par les cellules phagocytaires ; tantôt elles sont victorieuses et ce sont alors les phagocytes dont le protoplasma se désagrège et se dissout. Les sécrétions réciproques des micro-organismes et des élé-

ments anatomiques paraissent d'ailleurs jouer un rôle dans cette lutte.

Les macrophages exécutent donc une besogne analogue à celle des microphages. Toutefois une différence importante résulte de ce fait que les macrophages sont plus sédentaires que les microphages, et combattent dans les territoires mêmes qu'elles habitent, tandis que les microphages représentent en quelque sorte l'armée active de l'organisme, toujours prête à se mobiliser et à se porter sur l'ordre du gouvernement, c'est-à-dire du système nerveux, partout où l'organisme collectif a subi une offense.

Aussi le fait essentiel de la phagocytose est-il la sortie des leucocytes des vaisseaux, et la mobilisation des cellules blanches, hors des espaces où elles sont naturellement enfermées. Ajoutons qu'à l'état normal il existe une phagocytose rudimentaire dans l'intimité des tissus vis-à-vis des éléments destinés à être résorbés, au niveau des alvéoles pulmonaires où les cellules sous-épithéliales jouent, par rapport aux microbes, le rôle de macrophages, au niveau des amygdales, à la surface de la muqueuse intestinale, etc. On doit encore à Metchnikoff d'avoir démontré que chez les animaux qui ont été vaccinés contre un agent infectieux, la phagocytose se manifeste particulièrement active dès que cet agent infectieux a pénétré dans l'organisme, et empêche l'infection de se généraliser.

A Nuttal, à Charrin et à Roger revient le mérite d'avoir démontré l'état bactéricide des humeurs chez les animaux vaccinés. Les travaux de Flügge, de Nuttal et de Nissen avaient établi que les micro-organismes, semés dans du sang, subissent une dégénérescence incontestable. Charrin et Roger ont opéré non plus avec du sang, mais avec du sérum sanguin et ont établi par leurs expériences que la nocuité du sérum pour les microbes est plus forte chez les animaux vaccinés que chez les non-vaccinés, cette augmentation de la nocuité s'étendant même aux tissus. — D'après quelques auteurs, la substance dissoute dans le sang, sous l'influence de l'immunisation, est de nature spécifique et adaptée à la bac-

tériolyse du microbe producteur de l'immunité. Elle différerait de l'alexine du sang normal par une plus grande résistance à l'action destructive de la chaleur. On l'a appelée tantôt *anticorps*, tantôt matière *préventive* ou *sensibilisatrice*. Quoi qu'il en soit, l'état bactéricide des humeurs joue donc un rôle indépendant de la phagocytose, celle-ci semblant plutôt agir dans des infections de faible virulence ou lorsque la lésion reste locale.

Du reste, le rôle réciproque de l'état bactéricide et de la phagocytose dans la production de l'immunité a été bien mis en lumière par les expériences suivantes de Charrin : « 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 15 en 15 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 des ensemencements 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. 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 1.000 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 (Le Gendre). »

Enfin, à Behring et à Kitasato, la science est redevable de cette découverte, que l'immunité est due dans certains cas à la propriété, acquise par les humeurs de l'animal vacciné, de rendre inoffensives, de neutraliser les toxines sécrétées par le microbe pathogène. De plus, ils ont montré que cette propriété est suffisamment durable pour persister à la suite de la