

ments fixes ou mobilisés du tissu conjonctif, comme le pensent Ranvier, Baumgarten, Nikiforoff, Ziegler, Bardenheuer, Marchand, Kiener, Duclert, etc.

En revanche, ces ferments figurés, au bout d'un temps variable, trouvent la mort dans ces foyers; le défaut d'aliments, plus encore l'apparition de principes bactéricides, etc., expliquent cette fin. Ces ferments morts, en général, le mal cesse de progresser; les matières toxiques s'éliminent; le tissu de granulations, des bourgeons récents, sous un épiderme jeune, forment la cicatrice scléreuse.

Dans d'autres circonstances, on voit se développer des dégénérescences différentes, la dégénérescence pigmentaire, granuleuse, muqueuse, grasseuse, nécrotique; parfois on décèle des foyers de caséification attribuables au tassement, à des troubles vasculaires, à des processus chimiques, d'après Buhl, Weigert, Niemeyer, Rindfleisch, Jaccoud, Grancher. Ces dégénérescences sont la conséquence des propriétés des germes, de celles de l'hématozoaire de Laveran, par exemple, quand il s'agit des pigments; une série d'agents, parmi eux les streptocoques, les staphylocoques, le bacille du côlon, etc., suivant l'état des tissus, suivant l'état des vaisseaux, des nerfs, etc., engendrent la gangrène.

Ces désordres inflammatoires ou dégénératifs, dans des proportions plus ou moins grandes en rapport avec la vitalité des microbes ou du terrain, se rencontrent un peu partout suivant les localisations de ces microbes pathogènes ou des substances qu'ils produisent. Si le muscle, à cause de ses acides, est rarement le siège de ces perturbations, si la prolifération de ses noyaux, la désintégration granuleuse de son protoplasma, si la phagocytose, si l'état vitreux, caséux de ses segments, sont choses rares, il n'en est pas de même pour les os, surtout pour les séreuses. Le périoste d'un côté, la moelle de l'autre, paraissent offrir aux micro-organismes des conditions favorables de développement; on voit l'aureus qui, dans les glandes sudoripares, se borne à créer le furoncle, provoquer l'ostéomyélite au sein des canaux médullaires. — Les séreuses constituent également des milieux propices aux réactions microbiennes.

Il est certain que ces réactions dépendent du nombre des germes, de leurs qualités, partant de la quantité des toxines, de leur activité. Peut-être même, dans quelques conditions, ces réactions bactériennes sont-elles capables de conduire à la genèse des tumeurs, comme tendrait à l'établir l'histoire de l'actinomycose, des blastomycètes, etc.

Quand on étudie les réactions cellulaires, considérées au point de vue de la structure, au point de vue anatomique, non plus seulement dans le tissu conjonctif, dans les os, dans leur périoste ou leur moelle, dans les divers systèmes anatomiques, dans les muscles, les séreuses, la peau, etc., mais encore au sein des viscères, on constate que la variété la plus grande se rencontre parmi ces réactions.

Dans le foie, par exemple, on enregistre des modifications assez différentes les unes des autres: lésions du parenchyme, de la charpente fibreuse, altérations des vaisseaux sanguins ou biliaires; le glycogène, le plus souvent, diminue, d'après Charrin, Kaufmann, Viola, etc.; il en est de même de la bile, etc. — Dans la rate, les processus sont peut-être moins nombreux; ils se réduisent, en général, à un afflux plus ou moins grand des leucocytes, des globules, des éléments mobiles, mélangés aux parasites qui, de temps à autre, se réfugient au sein de cet organe. — Dans le rein, en revanche, on décèle des néphrites parfois inflammatoires, plus fréquemment dégénératives, des néphrites des tubuli ou des néphrites interstitielles, des néphrites totales ou

partielles, limitées aux glomérules, aux canaux excréteurs, à un segment viscéral, etc.; la toxine diphtérique permet de réaliser aisément des lésions rénales aussi bien que des altérations du myocarde, qui sont aiguës ou plus ordinairement chroniques; cette toxine cause également des détériorations de la moelle, myélites à type habituellement diffus, plus rarement systématique. Claude a reproduit nettement les modifications de la sclérose en plaques; d'autre part, dans ce névraxe comme ailleurs, les phénomènes réactionnels aboutissent quelquefois à de simples ramollissements, à de vulgaires hémorragies, à des hématomyélias; ainsi que je l'ai établi, ces hémorragies dépendent d'une série de facteurs, tels que les accidents dyscrasiques, tels que la diminution du sucre, de l'oxygène, de l'isotonie, tels que les détériorations vasculaires, les artérites, les désordres de la pression, de la vitesse du sang, etc.; les venins font apparaître des lésions médullaires analogues.

Quant aux revêtements cutanés ou muqueux, quant aux membranes séreuses, quant aux organes des sens, etc., ils subissent et les atteintes des toxines et, plus souvent que d'autres éléments, celles des agents figurés vivants, intervenant primitivement ou secondairement.

Les infections secondaires, les associations microbiennes jouent, dans la genèse de ces réactions, un rôle considérable; l'évolution des troubles morbides dépend, pour une bonne part, de ces associations, de la quantité ou de la qualité des virus aussi bien que de l'état du terrain.

Il est difficile de préciser la durée de ces réactions anatomiques viscérales, à tendances dégénératives plus marquées que celles du tissu conjonctif, dont le caractère se rattache plutôt aux phénomènes inflammatoires proprement dits; ces réactions ont une durée passagère ou durable. — Suivant les bactéries en cause, cette durée assez courte aboutit à une parfaite guérison dans la pneumonie, par exemple, dans le rhumatisme aigu. Dans d'autres conditions, l'évolution est lente, chronique, progressive ou intermittente, procédant par crises, par accès.

À la suite de ces accidents réactionnels, la vitalité cellulaire souffre, puis se rétablit plus ou moins complètement, non sans aboutir, dans nombre de cas, à des processus cicatriciels. D'autre part, les liquides dépendant en grande partie des solides, toutes ces réactions des tissus conduisent à des modifications humorales.

Le sang subit l'influence des produits microbiens et dans ses éléments figurés, et dans ses éléments solubles. L'alcalinité, le plus ordinairement, s'abaisse; on l'a vue passer de 250 milligrammes de soude à 150, à 100, à 40; la coagulation est parfois active, parfois ralentie; des toxines albumosiques la font varier. — Les hémato blasts, d'après Hayem, à l'heure des crises surtout, deviennent abondants; les leucocytes voient leurs qualités d'attraction ou de répulsion modifiées. Ces leucocytes tantôt augmentent de nombre, tantôt diminuent; Rovighi, Biegansky, Pernice, Alessi, Châtenay, Everard, Demoor, Massart, Bisson, ont établi cette donnée; l'accroissement serait un signe favorable. Pour Botkin, les corpuscules éosinophiles, éléments importants, sont plus nombreux; pour Watkins, les globules rouges apparaissent plus crénelés, plus débiles, pendant que les plaques hématiques se montrent plus confluentes; pour Maurel, les cultures stérilisées détériorent ces différents globules; pour d'autres auteurs, leur résistance serait anormale. Quelquefois, dans les cas graves, il y a production de méthémoglobine par le fait de certains agents microbiens réducteurs; ces agents produisent un processus asphyxique, alors que d'autres sont oxydants, alors que d'autres sont neutres.

L'isotonie ou, si on préfère, la résistance des hématies, si délicate à observer, varie; je l'ai noté avec Langlois; Bianchi-Mariotti, Fischer, etc., l'ont indiqué. L'oxygène fléchit de 12, 15 à 8, 9 pour 100; je l'ai constaté avec Gley, avec Lapique, comme j'ai vu, avec Kaufmann, le sucre tomber de 0,940 à 0,710 par litre. Stintzing prétend que l'eau augmente, tandis que l'albumine diminue; l'hydrémie accompagne l'hypoalbuminose; la toxicité s'accroît.

Mais le changement qui prime tous les autres est celui qui se développe, lorsqu'on injecte des matières bactériennes de façon à créer l'état réfractaire. — Il se produit, dans ces conditions, des substances peu stables, que la dialyse, que des congélations, que la chaleur altèrent, substances dont les unes sont médiocrement favorables à l'évolution des germes vivants, dont les autres, tout en possédant ces qualités réputées bactéricides, agissent sur les poisons microbiens pour les neutraliser, pour annuler leurs effets : ce sont là les principes antitoxiques.

Il est, à mon sens, peu de phénomènes plus propres à mettre en lumière les réactions des cellules placées en présence des toxines; il s'agit bien là d'un changement en retour par suite de l'impression reçue; c'est un effort réactionnel au premier chef.

A la découverte des premiers de ces éléments, de ceux qui sont dits bactéricides, se rattachent les noms de Flugge, Nuttal, Nissen, Fodor, Buchner, Stern, Zässlein, Gamaleïa, Bouchard, Charrin, Roger, Gottstein, Szekely, Klemperer, Vosvinkel, Zaplewski, Pekelharing, Netschajew, Emmerich, Fovitzky, Arkaroff, Mosny, Pansini, Kionka, Kanthack, Abel, Kuprianow, Rembold, Crajkowski, etc.

A la découverte des seconds de ces corps, de ceux qu'on appelle antitoxiques, sont liés avant tout les travaux de Behring, de Kitasato, puis ceux d'Ehrlich, de Tizzoni, de Cattani, de Vaillard, etc.

On sait les heureux effets obtenus dans le traitement de la diphtérie par Behring, Aronsohn, Ehrlich, Wassermann, Kössel, Roux, Martin, Chaillou, etc., ou probablement dans celui du tétanos, peut-être un jour dans d'autres comme l'ont indiqué pour la pneumonie des médecins italiens, en injectant ces antitoxines ou plutôt le liquide qui les renferme; car, ces substances ne sont que très imparfaitement connues; elles existent dans le sang, spécialement dans le sérum, comme l'a indiqué le premier le professeur Bouchard; de là la dénomination de sérothérapie qui a remplacé celle d'hémo- ou d'hématothérapie.

Dans une série de recherches, Richet et Héricourt ont vu qu'on combat certains virus, en particulier une septicémie, puis la tuberculose, en introduisant ce liquide sanguin emprunté à des sujets naturellement ou artificiellement vaccinés.

Dès lors, on a beaucoup étudié ce liquide sanguin des individus réfractaires; on a vu qu'en administrant des toxines, en vaccinant des animaux, on fait naître, dans ce contenu des vaisseaux, ces composés bactéricides ou antitoxiques, grâce à des modifications apportées dans la nutrition. Il paraît, en effet, établi aujourd'hui que ces matières ne sont pas incluses, du moins telles qu'on les retrouve chez les réfractaires, dans les cultures employées pour immuniser. Ces matières n'apparaissent que plusieurs jours après la pénétration de ces cultures, dès que ces cultures se sont en partie éliminées; d'autre part, ces cultures, dans quelques cas, subissent, sans perdre totalement leurs qualités de préservation, un chauffage de 100° et davantage, tandis qu'à 70° ces matières bactéricides sont altérées. — Il est également permis de remarquer que les

antitoxines, chez certains animaux, le cheval, d'après Dziergowski, sortent par les émonctoires; tandis que, dans d'autres conditions, ces corps ne dialysent pas ou dialysent avec une extrême lenteur; or, si des principes, qui, dans certains cas au moins, s'échappent en quelques semaines, existent néanmoins au bout de plusieurs mois, cela tient évidemment à leur production par les tissus. On peut enfin rappeler, avec Bouchard, que si l'on injecte dans une économie ces composés nuisibles aux germes ou à leurs poisons, ils s'éliminent sans se reproduire; ils n'ont pas fait osciller la nutrition, tandis que l'impression, la modification imposées par les matières issues de la vie des parasites, sont durables, persistantes, en dehors des variations rapides, passagères, créées aux heures de la lutte; ces variations conduisent d'ailleurs les organites à engendrer des composés offensifs pour ces parasites. Je sais cependant que des auteurs voient, entre ces toxines et ces antitoxines, des rapports plus étroits.

Je crois néanmoins pouvoir soutenir que ces éléments procèdent, partiellement sinon complètement, des cellules de l'espèce qu'on a rendue résistante aux virus. A ce point de vue, ils dérivent non pas directement, mais bien indirectement des sécrétions bacillaires; ces sécrétions changent la vitalité de l'organisme, comme le fait le plomb, comme le réalise le poison du germe d'Eberth. Qu'un ouvrier peintre en bâtiments absorbe des sels plombiques, ses tissus, qui poussaient la destruction des acides jusqu'à l'eau ou l'acide carbonique, cesseront de jouir de cette activité; cet ouvrier deviendra goutteux. D'un autre côté, tel individu, très maigre avant sa dothiéntérie, après sa maladie marche à l'obésité; ses organites ne brûlent plus les graisses.

Dans ces hypothèses, aussi bien que dans celle de la vaccination, il s'agit d'efforts nutritifs, de changements réactionnels de la part des cellules sur lesquelles agissent les sécrétions microbiennes ou des composés chimiques empruntés à d'autres groupes de substances. Or, ces changements, ces attributs nouveaux, à l'exemple de diverses propriétés, peuvent être transmis des ascendants au rejeton, moins fréquemment, toutefois, que ceux qui remontent à plusieurs générations, que ceux qui sont indispensables.

Il est possible de saisir la réalité de ces changements, de ces réactions de l'organisme sous l'influence des sécrétions microbiennes, en portant son attention sur d'autres éléments. Il est possible de s'assurer que les corps chimiques, d'origine bactérienne ou non, définis ou non, en traversant un être vivant, en séjournant plus ou moins longtemps dans cet être, sont capables de métamorphoser sa vitalité, de ralentir ou d'accélérer sa nutrition. On voit, par exemple, l'acide benzoïque, suivant Weill, Anrepp, se transformer plus lentement en acide hippurique, dans une économie qu'une infection a modifiée; on voit, d'après Desgrez, Charrin, le ralentissement des échanges s'établir, du moins, pour un temps donné et, dans quelques cas, à la suite des vaccinations. Or, cette nutrition consiste, pour les éléments figurés, à puiser dans les plasmas ce qui leur convient, à assimiler, à retenir ce qui leur est nécessaire, à rejeter le superflu : les plasmas sont donc fatalement, forcément, ce que les font ces éléments figurés; ils sont sous leur dépendance immédiate. Aussi est-on surpris d'entendre parler, à propos des doctrines de l'immunité, de théories cellulaires opposées à des théories purement humorales, car on saisit mal une théorie purement humorale, non cellulaire. Si parfois on fait usage de ce mot « humoral », c'est pour abrégé le discours, en supposant que tout le monde comprend.

Comment concevoir, chez l'animal, des humeurs sans relation avec les cellules? Comment, dans ces humeurs, faire apparaître des corps bactéricides ou antitoxiques, alexines, antilyssines, sozines, phylaxines, des corps agglutinants ou autres, du moment où ces corps ne viennent pas de l'extérieur, sans la participation de ces cellules? Autant vaudrait remonter à la génération spontanée! Autant croire au *quidquid e nihil!* Andral a été le dernier des humoristes, et encore à l'heure où il analysait le sang, où il dosait la fibrine, il n'a pas nié les rapports rattachant ces produits aux éléments anatomiques. En 1858, Virchow a fait savoir que toute modification survenue dans ces humeurs dérive de ces éléments : à cet instant l'humorisme pur a pris fin. Aussi Buchner a-t-il traité, avec raison, de rétrograde la conception qui invoque cette absence d'action des cellules.

Non, il n'y a, à certains égards, que des théories cellulaires; les unes expliquent l'immunité par des actions d'inclusion, de digestion des parasites au sein de ces cellules; les autres imaginent que ces cellules introduisent dans les plasmas des principes défavorables aux agents infectieux ou à leurs produits. Ces principes sont surtout nuisibles aux infiniment petits capables d'engendrer le mal dont on a cherché à préserver l'organisme; autrement dit, ces principes, s'ils sont nés à la suite d'une immunisation contre le bacille de Löffler, sont plus dangereux pour ce bacille que pour tout autre; cependant, il en est dont l'action s'étend à d'autres virus. Avec Courmont, j'ai vu, par exemple, le sérum des lapins rendus réfractaires au germe du pus bleu atténuer la bactériémie charbonneuse; Szekely, Szana soutiennent que les humeurs des sujets immunisés contre la rage détruisent le *B. prodigiosus*; Caesaris, Demel et Orlandi ont fait des constatations analogues pour les microbes de la dothiérientérie ou du choléra. On doit des renseignements de cet ordre à Phisalix et à Bertrand, décelant dans la circulation du hérisson des composés propres à combattre les effets des sécrétions de la vipère; on en doit aussi à Calmette, qui les a exposés dans un mémoire de 1895 des *Annales de l'Institut Pasteur*; telle antitoxine agirait sur des venins. On peut dire, d'une façon générale, qu'il y a spécificité, en ce sens qu'un bacille déterminé fait apparaître des corps qui ne sont protecteurs qu'à son égard; pourtant, il y a des exceptions.

Quoi qu'il en soit, celui qui étudie l'origine de ces produits protecteurs s'aperçoit, s'il veut prendre la peine de jeter un coup d'œil sur ce que nous avons écrit, que notre opinion n'a pas varié; il sera bien vite convaincu que nous n'avons pas cessé de considérer cette immunité comme une propriété cellulaire. C'est là, du reste, la formule émise depuis nombre d'années par le professeur Bouchard. Il serait, d'ailleurs, difficile de comprendre, dans certains cas, l'hérédité, la transmission, la durée de ces états réfractaires, en rattachant ces phénomènes à une simple modification des humeurs, c'est-à-dire de ce qui ne vit pas.

Les perturbations engendrées par la présence des toxines conduisent les cellules à réagir; ces réactions aboutissent à l'apparition, nous venons de le voir, de principes divers capables, comme les éléments générateurs de l'agglutination qui apparaissent dès la période d'état, d'altérer la teneur des liquides.

Le sang, sous l'influence de ces toxines, subit, en dehors de la formation des corps protecteurs, d'autres modifications. D'après Fodor, son alcalinité augmente, bien que je n'ai pas réussi, malgré le concours éclairé de Drouin, à constater, à cet égard, des différences très appréciables durant la maladie pyocyanique; on a vu parfois — nous l'avons dit — cette alcalinité tomber à 40 milli-

grammes de soude, au lieu de 250. Pour Maragliano, les sels du contenu vasculaire, le chlorure de sodium plus particulièrement, sont en décroissance. Le sérum, pour Bumm, Albu, Chambrelent, Tarnier, Charrin, etc., serait plus toxique; pour Chabrié, les propriétés optiques de ce sérum subissent des changements, bien que sa constitution même soit en réalité peu touchée; il n'est pas nécessaire, dans nombre de cas, de modifier notablement la structure des corps pour faire varier considérablement leurs attributs; l'histoire de la glycose et du glycogène, celle de certaines albumines ou des peptones le prouvent.

Ces réactions cellulaires, réalisées au contact des produits solubles, étendent leurs effets sur d'autres liquides organiques, qui sont dès lors exposés à des changements marqués, lorsqu'on injecte ces sécrétions microbiennes. — Le volume de la lymphe, à en croire Gärtner, Rømer, est en ascension; sa toxicité, à l'instar de celle du sang, oscille; or, nul n'ignore l'importance considérable de cette lymphe, importance bien mise en lumière par les travaux d'Heidenhain et de son école. — Les ganglions, d'après Bulloch, Schmorl, Bezançon, Labbé, etc., sont le siège de processus de leucocytose, de karyokinèse, etc.

On voit combien sont multiples les processus anatomiques dérivés des virus. Or, les fonctions dépendent, pour une part, de l'état anatomique des organes, des réactions cellulaires; aussi peut-on prévoir que les toxines, en engendrant ces réactions, sont capables d'occasionner d'autres désordres.

## CHAPITRE V

### LES PRINCIPAUX TROUBLES FONCTIONNELS DE L'INFECTION

Phénomènes réflexes modifiés. — Troubles de la nutrition. — Modifications urinaires. — Changements thermiques. — La Fièvre. — Troubles dans la respiration. — Altérations des sécrétions: sécrétions biliaire, digestive, etc. — Accidents cardiaques, vasculaires, vasomoteurs. — Propriétés vaso-dilatatrices, vaso-constrictives des toxines. — Processus conduisant à l'albuminurie, aux troubles intestinaux, aux désordres respiratoires, etc., aux hémorragies, aux palpitations, aux crises sudorales, aux phénomènes éruptifs, etc.

Les réactions provoquées par les virus, en particulier par les toxines, peuvent se borner à des troubles fonctionnels purs; mais le plus souvent ces troubles fonctionnels correspondent à des modifications anatomiques.

Tous les appareils sont susceptibles de subir l'influence de ces agents morbides, de traduire par des symptômes variés les désordres qui en sont la conséquence, désordres digestifs, désordres circulatoires, respiratoires, nerveux ou autres.

Il est à prévoir que le plus délicat des systèmes organiques sera aussi celui qui le plus fréquemment ressentira les atteintes de pareils agents. Aussi, les perturbations d'origine cérébrale, médullaire ou névritique, ne sont pas choses exceptionnelles; aussi observe-t-on des modifications sensitives, motrices, des anesthésies, des hyperesthésies, des paralysies, que ces modifications correspondent à des lésions possibles à découvrir ou impossibles à mettre en évidence à l'aide des techniques actuelles.

Les réflexes sont assez souvent anormaux, tantôt dans un sens, tantôt dans