

serait facile, on le comprend, de supposer que ces substances introduites modifient le milieu, séjournent 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 ammoniacs, aux phénols, ou à certaines matières encore ignorées du chimiste, quoique connues de l'expérimentateur, matières qui, d'après Garré, Freudenreich, Chantemesse, Widal, etc., rendent impropres à la pullulation de certains germes les milieux où 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 également pour cause la diminution des matériaux de nutrition. Or, il est 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. D'un autre côté, si, dans ce vase clos, le principe ou les principes nuisibles s'accumulent au maximum, puisque rien ne s'échappe, sauf parfois des parcelles volatiles; cette rétention ne se réalise pas chez l'animal. Les importantes expériences du professeur Bouchard établissent, en effet, que, parfois tout au moins, ces principes s'éliminent; nous avons constaté, Ruffer et moi, qu'à partir du quatorzième jour qui suit l'inoculation le liquide urinaire n'en contenait plus, en tout cas d'une façon appréciable⁽¹⁾; ces éliminations, dont la durée varie, sont souvent plus lentes; elles persistent pendant des mois, influencées par les oscillations de la vitesse, de la pression, etc. — Roux et Yersin ont reproduit la paralysie diphtérique en introduisant l'urine des malades.

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 d'immuniser, 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 de la sécrétion rénale des urines constituent une sorte de mesure physiologique; elles montrent qu'on retrouve dans cette sécrétion 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 dans ces conditions qu'un mal atténué, du moins pendant 5 à 4 semaines; puis, cette résistance fléchit progressivement, sans qu'on parvienne toujours à décèler dans les urines des attributs spéciaux. — Cette substance protectrice semble disparaître par destruction plutôt que par élimination; à un moment il n'en reste plus; les tissus n'ont pas réussi à la retenir, tandis que chez les vrais vaccinés le principe de défense persiste longtemps. Il faut donc admettre, puisque ce principe, pas plus qu'un autre, ne saurait être immuable, puisque, d'autre part, il est toujours présent, sans qu'on

(1) Soc. de biologie, 1891.

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 Budapest⁽²⁾.

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 constamment l'ensemble des principes vaccinaux des cultures, tandis qu'elle supprime 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, substance 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. Si même on admet cette démonstration, d'ailleurs gratuite, il reste 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 expliquer, avec l'une ou l'autre de ces doctrines, l'hérédité de l'immunité, hérédité indiscutable de par l'histoire de la médecine, de par l'observation, ainsi que le montre, grâce, pour ainsi dire, à la contre-partie, le caractère meurtrier d'une épidémie qui, pour la première fois, frappe une race: telle l'histoire de la rougeole aux îles Féroë? Comment établir que l'ovule, que le spermatozoïde emportent avec eux une dose suffisante de la matière empêchante? Ou bien, comment mettre en évidence que, dans l'organisme naissant, l'alimentation ne fera pas pénétrer les éléments soustraits à l'être générateur?

Il serait injuste de refuser toute importance au côté chimique, mais peut-être s'est-on laissé influencer par ce qui se passe dans un bouillon. Certes, l'expérience opérée *in vitro* est précieuse; elle peut jeter sur une question les plus vives lumières; il convient, toutefois, de ne pas oublier que, dans le fond de la cornue, le chimiste ne rencontre pas cet élément, qui sans cesse vient compliquer les problèmes du physiologiste: la vie, autrement dit la nutrition.

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

(2) Chez la grenouille non réchauffée, quelques toxines, celle du tétanos, persistent longtemps intactes.

D'ailleurs, si les sécrétions microbiennes intervenaient par elles-mêmes, à la manière des antiseptiques, leur efficacité devrait se manifester surtout au moment précis où les tissus contiennent ces sécrétions au maximum; or, les faits montrent que c'est l'inverse qui a lieu. Quand on injecte des produits solubles, quand on inocule le germe virulent sans attendre deux, trois, quatre jours, l'animal non seulement ne résiste pas, mais succombe plus aisément que s'il n'avait rien reçu. On connaît les motifs de ce résultat inattendu au premier abord⁽¹⁾; pour le moment, il suffit de savoir que la vaccination demande plusieurs heures pour s'effectuer; la résistance au bacille n'est établie qu'à un instant où, pour une part, les principes microbiens sont déjà expulsés.

Ainsi, l'immunité existe surtout lorsque les matières bacillaires introduites n'existent plus, se sont éliminées; d'autre part, cette immunité n'est pas toujours proportionnelle aux doses employées; enfin, si on étudie les attributs des principes protecteurs, antitoxiques ou bactéricides, on constate que ces principes ne supportent pas la chaleur, qu'ils nuisent aux germes, qu'ils neutralisent les effets de leurs sécrétions, qu'ils agissent d'une façon curative plutôt que prophylactique, qu'ils ne déterminent pas dans l'organisme des modifications profondes, durables, qu'ils dialysent mal. Les sécrétions microbiennes, au contraire, en général, prémunissent; elles ne guérissent pas; injectées, elles changent pour longtemps la nutrition; elles s'échappent au dehors. Aussi convient-il de distinguer avec Gamaleïa, les protéides toxiques, les protéides immunisantes, les protéides défensives.

Ces considérations, d'autres encore, permettent d'affirmer que si l'animal qui a reçu des matières fabriquées par les agents pathogènes se montre résistant aux virus, cet accroissement de résistance ne saurait être rapporté à ces matières intervenant directement; si ces toxines exercent une influence, c'est après avoir subi de profonds changements; cet accroissement est plutôt dû à des modifications organiques réalisées par le passage de ces produits solubles. — Il importe de pousser la question plus avant, de rechercher la nature de ces modifications, de voir par quel mécanisme s'explique l'immunisation.

Une doctrine nouvelle devait naître forcément, le jour où il fut établi que la virulence dépend, en grande partie, des sécrétions des microbes. De fait, de nombreux expérimentateurs ont écrit que la vaccination réside dans la propriété, acquise par l'organisme, d'être insensible aux poisons bactériens.

Cette conception se réclame d'analogies plus ou moins étroites. Il est permis de rappeler, par exemple, que l'habitude des doses progressives rend plus réfractaire à l'action de quelques médicaments, à celle de la morphine, par exemple; un phénomène identique a lieu pour les venins, selon les expériences de Kaufmann, Phisalix, Bertrand; on s'accoutume à la nicotine, d'après Traube; pour l'atropine, si on n'obtient pas une assuétude générale, on réalise la tolérance de l'estomac, pendant que la pupille continue à réagir. D'un autre côté, naturellement, certains rongeurs sont peu sensibles à la belladone; le cheval accepte aisément la jusquiame; l'escargot, la digitale; le porc, le manioc; la chèvre, le tabac; le nègre supporte⁽²⁾, assez bien le mercure, les poisons de la malaria, de la fièvre jaune. On peut encore faire valoir cette donnée importante, qui consiste en ce que la résistance de différentes espèces à l'infection par un agent déterminé est parfois parallèle à leur résistance à

⁽¹⁾ Voy. chap. VII.

⁽²⁾ BONNET, *Thèse de Paris*, 1895. — Alcoolisme. — Variétés individuelles.

l'intoxication par les produits solubles de cet agent. Ainsi les cobayes, qui sont les plus sensibles au vibrion de Metchnikoff, sont aussi les plus aisés à empoisonner par les matières que fabrique ce vibrion; pour les pigeons, on note un fait semblable; les lapins, par contre, supportent assez bien ce virus vivant ou mort: Gamaleïa l'a établi⁽¹⁾. Et, pourtant, il a été démontré, toujours à propos de ce vibrion de Metchnikoff, que la vaccination ne marche pas constamment de pair avec la tolérance des toxiques; les animaux qui s'habituent aux toxines ne deviennent pas toujours réfractaires; inversement, ceux qui se vaccinent rapidement ne s'accoutument pas volontiers à ce poison; pour le tétanos, la diphtérie, etc.; il y a, chez les immunisés, insensibilité aux éléments bacillaires.

Nous avons repris la question; nous l'avons soumise au contrôle d'une série d'expériences, en utilisant des lapins rendus résistants au microbe du pus bleu⁽²⁾.

On prend 6 animaux, 5 doués d'immunité, 5 servant de témoins; puis, on injecte, dans les veines des uns et des autres, de la même manière, des produits solubles stérilisés du bacille pyocyanique. On constate, en poussant l'injection assez loin, que ces animaux meurent, lorsqu'ils ont reçu sensiblement une dose égale, 10 à 15 centimètres cubes, par kilogramme. — De pareils résultats sont obtenus, si on arrête ces injections au moment où apparaissent des phénomènes morbides graves; les lapins succombent, non pas de suite, mais fréquemment, dans les deux ou trois jours suivants; on voit périr soit ceux qui avaient été au préalable vaccinés, soit ceux qui ne l'avaient pas été; des faits analogues s'observent, en expérimentant sur des cobayes, ou bien lorsqu'on se sert de sujets à résistance accrue vis-à-vis du spirillum de Metchnikoff. Il est juste de reconnaître, d'ailleurs, qu'on trouve des exemples, susceptibles d'une interprétation comparable, dans les recherches de Chauveau: ce maître a vu que les moutons algériens, à immunité naturelle renforcée, étaient aussi sensibles à la toxicité du sang charbonneux que les moutons qui n'avaient, pour se défendre, que cette immunité naturelle pure et simple.

Plus tard, au lieu d'employer des doses massives, nous avons procédé par quantités plus petites, 5 à 12 centimètres cubes pour 1000, administrées successivement. — Le 15 mai, 2 lapins du poids de 2 kilogrammes, l'un réfractaire, l'autre normal, reçoivent chacun, à 9 heures, 5 centimètres cubes de culture stérilisée du microbe du pus bleu. A 10 heures, à 11 heures, à midi, à 2 heures, à 5 heures, à 4 heures, on leur injecte 2, puis une heure après, 5 centimètres cubes: le sujet vacciné meurt vers 7 heures; l'autre est vivant le 24 mai, mais il est très malade. — La fragmentation permet d'introduire des proportions énormes, 20, 50, etc., centimètres cubes par kilogramme.

Le 16 mai, chez deux lapins, l'un immunisé pesant 1800 grammes, le second, non immunisé, atteignant 1860, on fait pénétrer dans le sang, à 9 heures 1/2, à 10 heures 1/2, à 11 heures 1/2, à 2 heures 1/2, à 5 heures 1/2, 2 centimètres cubes de produits solubles. — Le premier succombe peu de temps après la dernière injection, non sans avoir présenté des phénomènes cliniques ou des lésions caractéristiques de l'intoxication pyocyanique: fièvre au début, hypothermie finale, diarrhée, albuminurie, affaiblissement musculaire; à l'autopsie, des hémorragies au niveau du cæcum, de l'intestin grêle, particulièrement au voisinage des plaques de Peyer; or, on sait que ces lésions peuvent être créées

⁽¹⁾ *Ann. Inst. Pasteur*, 1889-1890.

⁽²⁾ GAMALEÏA et CHARRIN, *Soc. de biol.*, 24 mai 1890.

par le bacille ou ses toxines. Le deuxième de ces lapins est mort de la même manière.

Ces expériences multipliées démontrent que la sensibilité des réfractaires à l'intoxication est à peu près celle des êtres normaux. Avec un volume unique, mortel, on s'éloigne davantage de ce qui se passe dans la nature; on saisit à peine les différences. En usant de quantités faibles, successives, on analyse mieux les phénomènes; on reconnaît que ces accidents sont comparables, tant au point de vue symptomatique qu'au point de vue anatomique, et chez les réfractaires et chez ceux qui ne le sont pas.

Il se peut que la critique trouve ces doses trop fortes, trop rapprochées; toutefois, si on les abaisse encore, il devient malaisé d'apprécier le degré de toxicité, par la raison évidente qu'on n'introduit pas assez de substance. D'autre part, si on espace de plus en plus les injections, on vaccine peut-être partiellement, chemin faisant, les témoins; dès lors, l'expérience s'achève sur des animaux immunisés, tandis qu'au commencement un ou plusieurs de ces animaux ne l'étaient pas. Une des difficultés réside donc dans la durée; elle peut certainement influencer les résultats. Cependant, afin de pouvoir expérimenter à l'aide de proportions plus minimes, nous avons eu recours à une technique nouvelle.

Lorsqu'on dépose, sous la peau de deux lapins, dont un seul est réfractaire, le microbe du pus bleu vivant, on reconnaît que, chez celui qui a conquis la résistance, la diapédèse s'opère avec une intensité extrême, si on compare ce phénomène à ce qui se passe à ce point de vue chez le sujet normal; au niveau des endothéliums, on décèle des lésions signalées par Engelmann: cette diapédèse jointe à l'œdème constitue, en partie, la lésion locale, indice de la résistance. — Le professeur Bouchard inocule un bacille pyocyanique, très virulent pour le lapin, sous la peau d'un animal de cette espèce; ce lapin meurt d'infection générale, sans tuméfaction notable au point contaminé; cette tuméfaction apparaît, si on accroît l'immunisation, ou si on s'adresse au cobaye en général plus résistant, surtout quand on utilise un agent spécialement éduqué. D'autre part, chez ce cobaye, on peut supprimer cette lésion, provoquer une septicémie, en affaiblissant le terrain ou en mettant en jeu un bacille d'activité exaltée chez des sujets de cette espèce. — Dans le but d'expliquer ces différences, des auteurs ont imaginé que les leucocytes du vacciné sont accoutumés aux sécrétions qui, par suite, deviennent impuissantes à les tenir à distance. D'autres ont supposé que ces cellules blanches, plus familiarisées avec ces toxines, étaient davantage attirées par elle: les faits que nous avons pu voir ne sont en harmonie complète ni avec l'une, ni avec l'autre de ces explications théoriques.

Des cellules de Ziegler stérilisées sont placées dans le tissu cellulaire de divers lapins, les uns immunisés, les autres non-immunisés, après avoir, au préalable, introduit, entre les lamelles de ces cellules et tout autour, 1 centimètre cube au plus de produits solubles. On examine alors, à divers intervalles, 2 heures, 4 heures, ces minuscules appareils ainsi disposés. Or, dans tous, il est permis de reconnaître la présence de globules migrants, sans qu'il soit possible d'établir de grandes différences entre le nombre de ces globules dans les premiers ou les seconds. — Devant ce résultat, nous avons augmenté les toxines placées dans ces cellules de Ziegler, en injectant de 2 à 5 centimètres cubes, ou davantage: dès lors, nous avons vu que si la diapédèse ne s'opère plus, elle fait défaut à peu près autant chez le sujet réfractaire que chez le

normal. On ne voit donc pas que les sécrétions du microbe du pus bleu exercent sur les leucocytes des attractions ou des répulsions variables suivant la résistance de l'animal (1).

Étudiée de cette manière, l'accoutumance a paru être sensiblement égale chez les êtres mis en observation; il en a été ainsi dans une troisième série d'expériences. — On introduit, dans la circulation, des cultures stérilisées non plus par la chaleur, mais par la bougie; on répète ces injections d'heure en heure environ; on constate que le lapin non vacciné au début paraît le plus malade; toutefois, le lendemain, les jours suivants, il s'est rétabli, tandis que le vacciné succombait. — Poussant plus loin nos investigations, nous avons injecté séparément, toujours à des sujets, les uns normaux, les autres réfractaires, d'un côté, l'extrait des substances insolubles dans l'alcool, d'un autre, l'extrait des principes solubles: nous n'avons pas observé de différence nette.

Ces faits établissent que l'accoutumance à la lutte contre les bacilles, disposition attribuée à ce que les cellules se sont d'abord exercées vis-à-vis des germes atténués, n'existe pas d'une façon constante; il en est ainsi, pour cette accoutumance, quand on la rapporte aux produits solubles, dans les conditions indiquées. Dans le domaine étroit de ces constatations, étant donnés les situations clairement précises, les bacilles employés, les animaux utilisés, il est impossible d'accepter un parallèle absolu entre la vaccination contre l'infection engendrée par un microbe et la résistance à l'intoxication causée par les sécrétions de ce microbe, sécrétions prises en bloc. — Il convient, du reste, de se garder de toute généralisation; en dehors des processus antitoxiques, des notions dérivant d'expériences relatives au choléra, à l'empoisonnement par l'abrine ou la ricine, commandent ces réserves; il en est de même de celles de Foa, de Bonaduce, de Birmer sur l'accoutumance aux sécrétions du proteus vulgaris ou du bacille d'Eberth, de celles de Selander, ou de Guinard, d'Artaud, sur l'assuétude aux toxines du choléra hog, du pneumococcus liquefaciens bovis, etc.; il en est de même également de quelques travaux de Gamaleïa: sous une forme ou sous une autre, à tel ou tel degré, cette accoutumance sait intervenir.

Il existe beaucoup d'autres théories formulées en vue d'expliquer la pathogénie de l'immunité; quelques-uns se rapprochent plus ou moins de celle que nous venons d'esquisser.

A certains égards, par exemple, Grawitz revient à cette donnée de l'accoutumance. Pour lui, les bactéries, en s'emparant des aliments, appauvrissent le milieu; si les cellules sont habituées à ces modifications, il n'en résulte aucun dommage; dans le cas contraire, la maladie éclate.

Pour d'autres auteurs cette accoutumance intervient, mais d'une façon toute différente. — Le succès de la défense dépend de l'intensité de la réaction de l'économie; or, cette réaction n'acquiert une telle énergie que dans le cas où les tissus savent, par habitude, reconnaître l'approche, l'arrivée des principes microbiens. C'est ainsi que Charlewood Turner soutient que l'immunité est due à une sensibilité exquise des tissus mis en présence des toxines nocives; de cette sensibilité, qui s'exalte par la vaccination, de cette sensibilité, qui est un acte vital, échappant à une démonstration expérimentale, naît l'activité phagocytaire (2).

(1) CHARRIN et GAMALEÏA, *Soc. de biologie*, 1890.

(2) *British med. Journal*, 5 nov. 1892.