

ment de sujets ayant ou n'ayant pas une immunité naturelle ou artificielle. Il faut convenir que, malheureusement, les faits publiés jusqu'à présent ne semblent pas à l'abri du reproche; on s'est constamment servi de bouillons préparés avec les muscles, puis stérilisés en chauffant. Or, la chaleur supprime les propriétés germicides des sucs; elle doit évidemment agir de cette façon sur les viscères: il fallait donc pratiquer desensemencements sans recourir à un excès de température. — A vrai dire, les liquides ne sont que ce que les font les solides; on pouvait conclure des vertus germicides de ces liquides à celles des solides, car admettre l'indépendance de ces deux groupes d'éléments, c'est émettre une hypothèse sans aucun sens, c'est rétrograder, suivant l'opinion de Buchner, c'est remonter au delà d'Andral, c'est méconnaître l'œuvre de Virchow, c'est se réserver un triomphe facile! On pouvait aussi se contenter de cultiver un agent chromogène soit sur des viscères de sujets normaux, soit sur ceux des immunisés, puis le reporter sur agar pour constater que celui qui provient des organes de réfractaires donne moins de pigment: c'est ce que j'ai fait. Néanmoins, il était intéressant de faire vivre, de faire fonctionner les microbes dans ces deux catégories de tissus.

Ainsi comprise, l'expérience n'est pas aussi simple qu'on pourrait le croire. — La plupart des bacilles sont aérobies; ils se développent péniblement dans l'intérieur des parties mortes, où l'oxygène manque. On ne peut, du reste, que difficilement apprécier l'intensité de la végétation dans l'épaisseur d'un organe et constater si la pullulation est, oui ou non, semblable tant chez les animaux sensibles à la maladie que chez ceux qui ne le sont pas.

Ces entraves s'évanouissent quand on use d'un agent anaérobie, agent dont l'évolution se mesure assez exactement d'après les gaz qui se dégagent. Or, le bacille du charbon symptomatique remplit ces conditions; aussi Roger l'a-t-il choisi pour l'étude du problème posé.

On prépare le train postérieur de deux animaux, dont l'un a été immunisé quelque temps avant d'être mis à mort, dont l'autre est normal; on sème, dans la profondeur de ces muscles, le virus anaérobie; on place le tout à l'étuve, à l'abri de l'air; on reconnaît au bout de quarante-huit heures que les gaz sont plus abondants chez le sujet sain, phénomène qui prouve que, chez le premier, la vaccination avait fait apparaître des corps nuisibles aux bactéries.

Ces constatations ont depuis lors porté sur un bon nombre de cas: à ces recherches se rattachent les noms de Fodor, Grohman, Nuttal, Nissen, Lubarsch, Zasslein, Gamaleïa, Petruschsky, Karlinski, Ogata, Jasuhara, Fokker, Dircking-Holmfeld, Büchner, Czaplewsky, Bouchard, Charrin, Roger, etc.

De multiples expériences, en effet, tendent à établir l'existence de principes bactéricides, comme aussi la possibilité d'accroître la résistance à l'aide de ces principes. Ogata, Jusuhara ont vu le deuxième vaccin charbonneux s'atténuer dans le sang des réfractaires, fait qui, à la vérité, n'a pas toujours été reconnu complètement exact, en particulier par Serafini, Nissen, Bergonzini⁽¹⁾.

L'histoire de la maladie pyocyanique a placé en évidence, d'une part, ces composés nuisibles aux infiniment petits, d'autre part, les procédés mis en jeu par ces composés pour nuire à ces germes; ces acquisitions ont singulièrement fait avancer la question. — Les découvertes du professeur Bouchard ont bien établi que le sérum suffit pour combattre le virus, que le sang en totalité

(1) *Riform. Medic.*, 1892.

n'est pas nécessaire; de nombreux travaux ont appris, en outre, que ces composés actionnent la forme, parfois, à défaut de la forme, le nombre, la fonction, la pullulation.

Emmerich, Fovitzky, Arkharoff, Mosny, etc., ont montré que les sujets immunisés vis-à-vis du pneumocoque possèdent des humeurs nuisibles pour ce pneumocoque; ils ont pu créer l'état réfractaire à l'aide de ces humeurs; il en est de même de Rovighi, de Bonaduce, qui ont prouvé que plus l'immunisation est intense, profonde, plus ces produits sont offensifs pour les parasites; il en est de même de Klemperer, qui a obtenu des guérisons. — Stern⁽¹⁾ a constaté, avec Abel, que le sang des typhiques, sortis indemnes de la dothiéntérie, jouit d'attributs microbicides; avec ce sang, Bruschetti⁽²⁾ a augmenté la résistance au bacille d'Éberth; il en a fait autant pour l'influenza, en usant du liquide hématique des personnes guéries. Buchner a obtenu des résultats analogues contre des affections dues au *bacterium coli*⁽³⁾; Lorenz, par ce procédé, a immunisé à l'égard du rouget. Le lait de chèvre, le contenu vasculaire, soit après guérison, soit après vaccination, permettent parfois de créer l'invulnérabilité aux atteintes du choléra: Klemperer⁽⁴⁾ l'a démontré et Lazarus a confirmé cette donnée⁽⁵⁾. Les toxines du vibron avicide font apparaître⁽⁶⁾ 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 semblables; Ehrlich nous l'a appris⁽⁷⁾ 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⁽⁸⁾, quand il s'agit du bacille du charbon symptomatique, du streptocoque, des germes de la variole, de la vaccine. Babès a utilisé des mélanges des toxines et antitoxines diphtériques, etc., etc.

Kionka a constaté également la réalité de cet état bactéricide; il a prouvé que cet état dérive 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⁽⁹⁾, 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, peuvent jouir de leur vitalité. Pekelharig 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'atténuent grâce à l'influence des sucs qui pénètrent au travers des parois; on a tenté de répéter ces expériences, en ajoutant du bouillon pour supprimer l'objection relative au manque de nourriture. Netschajew⁽¹⁰⁾ 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

(1) *Deutsche med. Woch.*, 1892.

(2) *Riform. medic.*, 1892.

(3) *Munch. med. Woch.*, n° 24, 25, 57, 58.

(4) *Berlin. klin. Wochensch.*, 1892.

(5) *Berlin klin. Wochensch.*, 1892.

(6) *Arch. méd. expérim.*, IV.

(7) *Deutsche med. Wochensch.*, 1891, 1° 14.

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

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

(10) *Id.*

du vésicatoire, par Fokker pour le lait, par Wurtz, par Lermoyez pour l'albumine de l'œuf, pour le mucus nasal, par Charrin, par Mavrojannis pour la sueur, par d'autres chercheurs pour les liquides séreux ou muqueux, le cérumen, les larmes, etc. Aujourd'hui, d'ailleurs, les dernières oppositions faites aux conceptions de l'état bactéricide humoral ont pris fin.

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⁽¹⁾, l'eau, la saignée, suivant Boccardi, Bakounine, la faim, la soif, le surmenage pour Ceni, l'agonie pour Szekely, Szana, l'hyperglycémie pour Leo, les intoxications, les maladies⁽²⁾, 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 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, HCL, la ligature du cholédoque pour London, 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. Ces principes, ces alexines, dériveraient des leucocytes pour Buchner, Haan; Schattenfroh a récemment déclaré n'avoir pas réussi à saisir ces sortes de sécrétion que de son côté Metchnikoff n'a pu apercevoir.

A ces notions qui mettent en évidence la réalité, chez les réfractaires, des corps nuisibles à l'évolution des microbes vivants, est venue s'ajouter la découverte des éléments antitoxiques, ou mieux 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⁽³⁾:

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^{cc},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^{cc},1 chez l'une, 0^{cc},2 chez l'autre; au bout de vingt-quatre heures, on leur inocule, ainsi qu'à deux témoins, des bacilles actifs: ces témoins contractent un tétanos qui les fait succomber aux environs de la trentième heure, alors que les deux sujets 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^{cc},2 par tête; elles reçoivent ensuite le virus, bien entendu en même temps que des témoins: de nouveau, les témoins périssent, tandis que les six autres n'éprouvent rien.

⁽¹⁾ Berlin. klin. Wochens., 1892.

⁽²⁾ 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.).

⁽³⁾ BEHRING et KITASATO (*D. méd. Woch.*, déc. 1890). — Boer, Wernicke, Knorr, etc., ont plus tard aidé Behring.

Il est banal aujourd'hui de dire que ce sérum peut aussi être employé d'une façon thérapeutique. — On inocule, d'abord, le liquide virulent; on injecte, en second lieu, l'humeur en question: les sujets traités survivent.

Il est également banal de soutenir que cette humeur est capable de détruire une proportion énorme de poison tétanique très énergique. Il suffit, en effet, de faire pénétrer 1/100^e de milligramme d'une culture débarrassée des ferments figurés pour anéantir une souris, au bout de quatre à six journées; 1/10^e 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. — 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.

Étudiions de plus près les effets de ces produits atténuateurs, de ces produits empêchants, antitoxiques. — Cinq 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^{cc},1 de ce mélange, soit 0^{cc},055 de la culture, c'est-à-dire plus de 500 fois la dose mortelle pour l'une d'elles; ces quatre souris survivent. — Des témoins qui avec le germe ont reçu 0^{cc},001 du bouillon, sans addition de sérum, meurent en trente-six heures. — Les survivantes sont devenues réfractaires pour longtemps; plus tard, Behring et Kitasato les ont éprouvées par des microbes virulents, sans parvenir à occasionner des troubles morbides.

On conçoit le légitime retentissement de cette découverte, car, jusqu'à ce jour, 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: à l'Institut d'hygiène, on s'était, d'ailleurs, 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.

Assurément, on atténue les sécrétions microbiennes par une série d'agents; en dehors de la chaleur, la lumière, l'oxygène affaiblissent assez souvent les propriétés de ces composés; le processus intime n'est autre ordinairement que celui de l'oxydation, dont Bouchard a montré les effets sur les poisons des tissus. Mais, quand il s'agit de l'influence des sérums des réfractaires sur ces produits, le mécanisme est moins facile à déceler.

Des diverses expériences relatives à cette question, celle qui consiste à mélanger le sérum antitétanique aux produits solubles du bacille de Nicolaïer est peut-être la plus démonstrative en faveur du pouvoir antitoxique. — On verse dans une série de verres un volume connu de ces produits choisis parmi les plus actifs, parmi ceux qui tuent une souris à la dose de 1/1000^e 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^e de centimètre cube de l'humeur protectrice.

Pour Buchner l'antitoxine protège l'organisme, en actionnant les tissus; pour Behring elle détruit les poisons bactériens. Ehrlich, dont jadis les idées se sont rapprochées de la première conception, soutient que le produit soluble injecté devient, grâce à des changements chimiques, biologiques, la matière

de défense. Dzergowsky admet cette opinion; il dit aussi que cette matière de défense parfois sort par l'urine; or, l'immunité persiste longtemps; il faut donc qu'elle se renouvelle : les faits ne cadrent pas toujours avec l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Si ces humeurs n'agissent qu'en modifiant les sécrétions des germes, l'utilité de ces actions antitoxiques peut paraître secondaire dans certains cas d'immunisation. — On admet généralement, en effet, que, chez les sujets rendus résistants à un virus, le microbe, agent actif de ce virus, lorsque le processus bactéricide est en cause avant tout autre, pullule incomplètement, sécrète encore moins. Dès lors, on comprend par-dessus tout la mise en jeu des principes directement nuisibles aux parasites, 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⁽¹⁾; Büchner a déjà vu qu'un mélange qui n'agit pas sur la souris est actif chez 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 de ces 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 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, trois 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, qui comprend 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 vibron 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 1/5 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

⁽¹⁾ Sydney Martin a vu des neutralisations directes; il a vu l'antitoxine empêcher les effets thermiques de la toxine de la diphtérie. — Charrin a noté des faits analogues, cette antitoxine agissant en sens inverse de la toxine pour la diurèse, la pression, la vitesse.

conditions ordinaires. Plusieurs d'entre eux présenteront des accidents spasmodiques, mortels, spécifiques, si on leur injecte ensuite des composés microbiens, tels que ceux du bacille de Kiel, du *bacterium coli* ou d'autres bactéries. Cette toxine n'est donc pas annulée, neutralisée, puisqu'elle confère la maladie, même après plusieurs jours, aux animaux dont on modifie la résistance.

D'autre part, une quantité de sérum antidiphtérique, amplement suffisante à préserver des cobayes normaux contre une dose de produits solubles pouvant amener la terminaison fatale, ne retarde pas la mort des êtres de même poids qui ont subi des inoculations antérieures, dont ils sont rétablis au moins en apparence. Et cependant, si l'antitoxine détruisait la toxine, cette même quantité de sérum serait efficace chez tous ces cobayes.

Ces résultats 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? Ces cellules bien vivaces chez des êtres sains répondent à la stimulation du sérum, tandis que celles des sujets affaiblis sont impuissantes à réagir. Des faits analogues s'observent, lorsqu'on inocule des virus actifs; c'est là une donnée 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 dilatateurs que causent les sécrétions pyocyaniques empêchée ou retardée par ces antitoxines; nous avons vu la destruction des germes facilitée chez les sujets qui avaient reçu ces mêmes antitoxines, etc. : les travaux publiés récemment, en particulier ceux de Charrin et Bardier sur les antagonismes physiologiques de ces toxines et antitoxines, aboutissent à des conclusions analogues.

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 poumon, la peau, par exemple, paraissent, du moins dans quelques conditions, plus pauvres à cet égard que le sang, surtout que le sérum; les doses renfermées dans la salive, les reins, les poumons, la moelle osseuse, le névraxe, diverses glandes, d'après un récent travail de Dzergowsky, sont des plus variables. — Cet auteur, chez certains animaux, décèle ce produit dans l'urine; or, pour lente qu'elle soit son élimination dure moins que l'immunité elle-même; d'autre part, quelques chercheurs admettent que ce corps ne dialyse pas, mais qu'il se détruit; qu'introduit directement dans la circulation, il disparaît : dans l'une ou l'autre de ces hypothèses, la persistance de l'état réfractaire conduit à admettre la genèse de cet élément protecteur par l'économie, à moins de supposer un processus mystérieux. — Au sein des plasmas, ces composés seraient capables de conférer des activités défensives, suivant Denys, Van der Velde, à des cellules mobiles de sujets normaux. Fisch, Orlewski ont rencontré ces corps dans le liquide hématique de quelques nouveau-nés; Salomonsen, Madsen les ont vus osciller dans le lait en même temps que dans le sang; ces oscillations subissent l'action des injections de toxines; elles atteignent leur maximum dix jours après ces injections.