

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

Denys, Van der Velde ⁽¹⁾ estiment que les matières bactéricides, qui ont avec ces antitoxines tant d'affinités, proviennent des leucocytes; Schattenfroh aurait pu les extraire mais avec peine de ces éléments; ces matières augmentent ou diminuent, contrairement à l'opinion de Bail, en suivant la même progression que ces leucocytes; peut-être ces globules sécrètent-ils ces antitoxines, comme ils sécrètent, pour quelques expérimentateurs, les alexines, les substances nuisibles aux bactéries vivantes. — Metchnikoff pense que parmi ces leucocytes ce sont surtout les avariés qui, grâce à la phagolyse, fournissent ces substances; Bordet attribue également ce rôle à des cellules blanches; le contact de deux produits, le plus souvent spécifiques, l'un préventif, l'autre bactéricide, serait utile à l'apparition de ces éléments, spécialement dans le péritoine, où s'observe uniquement le phénomène de Pfeiffer ⁽²⁾, d'après Wassermann, Voges, etc.

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

Toutefois, les recherches de Mesnil sur les humeurs des poissons montrent que ces organites éosinophiles ne constituent pas les sources uniques de pareils composés; même si ces organites sont absents ou rares, ces produits ne manquent point; Metchnikoff admet que ces éléments protecteurs des plasmas dérivent des phagocytes; Löwit les fait provenir des polynucléaires, par sécrétion pour Hankin, par destruction pour Schattenfroh; Garnier montre le rôle de la phagolyse. Pour Buchner, les antitoxines, les corps globulicides, les éléments bactéricides ne seraient que des manières d'être variées d'une unique matière; cette matière, véritable diastase pour Macé et Guérin, supporte l'action des alcalins, de HCl faible, de NaCl, de l'extrait de sangsue, tandis qu'elle est détruite ou altérée par les bases en excès, par les acides forts, par la lumière, la dialyse, les congélations, l'hydratation, les dilutions. Aussi, celui qui veut conserver les liquides qui la contiennent, en se servant de composés chimiques, doit-il examiner les effets de ces composés; il faut savoir en particulier que les oxydants les altèrent beaucoup plus, d'après Ehrlich, que les réducteurs.

En somme, ces antitoxines, à plusieurs égards, se comportent comme des toxines; Westbrook ⁽³⁾, Pernice, Fermi ont vu, par exemple, le soleil altérer les protéo-, les deutéro-albumoses utiles ou nuisibles du vibron cholérique,

⁽¹⁾ Congrès de Budapesth, sept. 1894.

⁽²⁾ *Ann. de l'Inst. Past.*, juin 1895.

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

albumoses étudiées également par Walcker; Putcarin, Veresco ont noté des détériorations de cet ordre pour le virus rabique. — Le spectre agit sur les bactéries vivantes, surtout à l'aide des rayons placés dans la zone du violet : j'ai nettement enregistré cette donnée, en usant du bacille pyocyanique. Or, j'ai eu des résultats infiniment moindres en exposant à ces rayons les cultures filtrées.

Une foule de conditions sont capables de faire osciller l'état bactéricide ou antitoxique dans l'économie vivante. — La saignée, la faim, l'inanition, le froid, le surmenage, l'ablation de la rate, l'agonie, l'asphyxie, les réactions nerveuses d'après London, etc., le font fléchir; le bicarbonate de soude, l'alcalinité, l'acide chlorhydrique, d'après Fodor, Zagari, Innocente, peuvent l'augmenter; la ligature du cholédoque agit dans les deux sens. Les relations qui unissent cet état au pouvoir antitoxique permettent de penser que les agents, que les circonstances propres à agir sur le premier agissent également sur le second; aussi convient-il de prendre soin des animaux qui fournissent ces principes, de ne pas leur emprunter du sang trop souvent. Ces oscillations en rapport avec la vitalité des tissus, tendent à prouver une fois de plus la participation de ces tissus à la genèse de ces produits défenseurs.

Il semble que dans cette genèse des antitoxines les cellules interviennent toutes plus ou moins; pour cette fonction, comme le plus souvent pour les autres, il y a cependant un centre ou des centres, la zone entéro-hépatique, d'après nos recherches, en dehors des leucocytes; de plus, à l'exemple de diverses propriétés cellulaires, elle peut être transmise des ascendants aux descendants. C'est ainsi que l'état bactéricide constaté chez le père ou la mère parfois se retrouve chez quelques rejetons; les éléments anatomiques qui, chez les générateurs, sécrétaient des principes nuisibles aux germes vivants, continuent, chez les engendrés, à sécréter ces principes. On ne s'étonne pas de voir les attributs qui ont trait à la formation de la bile, de la salive, passer des uns aux autres; pourquoi s'étonner de la transmission des qualités analogues concernant la formation d'autres humeurs? Néanmoins, il s'agit là d'une fonction acquise, d'une fonction de luxe, accessoire, nullement indispensable à l'existence; aussi, suivant la loi commune, cette fonction tend à disparaître, si on ne s'applique pas, de temps à autre, à la consolider.

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

On sait, par les beaux travaux de Phisalix et Bertrand, que la vaccination, chez les vipères, donne naissance à des corps aptes à détruire du venin, dont l'origine n'est pas sans une relation au moins partielle avec les glandes spéciales de ces animaux; Brown-Séquard, envisageant la résistance du crotale à ces venins, avait indiqué des données de cet ordre. Or, on a remarqué que l'antitoxine diphtérique ou tétanique atténue les effets de ces venins; son action ne se limite pas aux sécrétions du bacille de Löffler ou de Nicolaïer.

Cette sorte d'extension de pouvoir se rattache à l'intéressante question des vaccinations réciproques. — Sobernheim, Cesaris-Demel, Orlandi, ont soutenu que des animaux immunisés contre le prodigiosus, le bacille typhique, résistent

au vibron du choléra; Calmette a signalé des particularités analogues; les constatations faites chez le hérisson, dont le contenu vasculaire renferme des corps protecteurs vis-à-vis de certains poisons, appartiennent à ce groupe de résultats. Ces faits méritent d'être rapprochés : ils peuvent s'expliquer, s'éclairer mutuellement.

Parmi les virus vrais, celui du tétanos, celui de la diphtérie semblent propres à faire apparaître sûrement, en quantité considérable, les antitoxines. Pfeiffer les a inutilement recherchées dans le choléra indien; Metchnikoff dans celui des porcs; Issaef dans la pneumonie; Sanarelli dans la fièvre typhoïde, etc.

Toutefois, l'abrine, la ricine seraient capables de leur donner naissance, ou, du moins, de provoquer la formation de corps qui, sans annuler l'action des poisons microbiens avec l'énergie des humeurs des animaux vaccinés contre le bacille de Löffler ou de Nicolaïer, diminuent cependant l'intensité des effets de cette abrine, de cette ricine. — Si on tient compte de ces antitoxines atténuées, peut-être faut-il admettre que les tissus des sujets rendus réfractaires au vibron en virgule, au pneumocoque, au microbe du pus bleu, d'après Charrin, contiennent des principes jouissant dans des mesures variables de ces attributs salutaires. D'une façon générale, si on pousse très loin l'immunisation, on parvient à faire apparaître, dans une faible mesure tout au moins, l'élément protecteur qui fait défaut : il y a là une question de technique à résoudre. Peut-être même retrouve-t-on des modifications de cet ordre, d'après Bouchard, pour des substances non microbiennes, les sels de potasse, par exemple ⁽¹⁾.

En somme, les toxines, les poisons changent la nutrition, conduisent les cellules à vivre d'une vie nouvelle, à engendrer ce qu'elles ne produisaient pas auparavant : on sait, depuis longtemps, qu'un maigre devient obèse sous l'influence de la dothiéntérie, des sécrétions du bacille d'Éberth; on sait que le plomb engendre la goutte, autrement dit on sait que le plomb condamne les tissus à laisser s'accumuler les acides, à ne plus les détruire, comme ces toxines typhiques peuvent ralentir la consommation des graisses.

Quoi qu'il en soit, c'est à la présence de ces substances antitoxiques, d'une part, des principes bactéricides, d'autre part, que les tissus, que le sang des réfractaires, doivent les qualités qui ont conduit à les utiliser soit pour vacciner, soit pour traiter les infections; c'est du moins là l'opinion de certains auteurs, car, pour d'autres, les substances thérapeutiques sont différentes des substances antimicrobiennes. — A 60° le sérum d'immunisé perd son pouvoir bactéricide, tout en demeurant préventif; le contact avec le sérum normal lui rend ce qu'il a perdu, à moins que ce sérum normal n'ait été chauffé; ce sérum contient une alexine banale. Pour Bordet, auteur de cette expérience, l'élément préventif ne serait pas modificateur de la forme des germes; il ne serait pas davantage agglutinatif : il y aurait donc là deux substances distinctes; le pouvoir bactéricide serait le résultat de la rencontre de deux principes; il s'agit de quelque chose de nouveau, de spécifique, qui peut se trouver dans le sérum en quantité surabondante, comme l'ont vu Sobernheim et Fränkel.

Richet et Héricourt, les premiers, ont institué, en 1888, des expériences de cet ordre; ils ont, à cette époque, indiqué qu'il était possible, par ce procédé,

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

soit d'atténuer les effets d'un pyogène, soit de conférer à des lapins une sorte de demi-immunité contre la tuberculose.

On a prétendu que Maurice Raynaud était le père de cette méthode; ceux qui ont formulé cette affirmation n'ont pas compris ou n'ont pas lu, dans l'original, dans les *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* de 1877, ces recherches de Maurice Raynaud. Ce médecin distingué a retiré 150 grammes de sang à une génisse en pleine éruption vaccinale; puis il a injecté ce sang à une seconde génisse, qui s'est ensuite montrée rebelle aux vaccinations. — Or, dans le sang, il y avait et des microbes et des toxines fabriquées par des agents pathogènes de l'infection en cours; on ne peut savoir si l'immunisation a été l'œuvre de ces microbes ou de ces toxines.

D'ailleurs, il s'agit là de conditions spéciales; il s'agit non d'un sujet rendu réfractaire mais d'un sujet fébricitant; dans ses tissus existaient des germes avec les produits qu'ils engendrent; on n'y trouvait pas, du moins en quantité notable, des principes bactéricides ou antitoxiques ⁽¹⁾, principes qui dérivent de la vie de l'organisme modifiée par le passage des matières vaccinales, tandis que les éléments que les 150 grammes de ce sang pouvaient renfermer provenaient de l'évolution des microbes.

En 1889, à la Société de Biologie, Charrin a, lui aussi, déclaré qu'il avait immunisé, en se servant du sang stérilisé de lapins soumis à des inoculations actives du bacille pyocyanogène; il a eu soin, en recourant à la chaleur, de supprimer toute intervention bactérienne directe ⁽²⁾. Or, bien qu'on ne puisse invoquer, comme dans le fait de Maurice Raynaud, cette intervention, Charrin considère que cette expérience n'est nullement identique à celles de Richet et Héricourt. Procéder comme il l'a fait revient à injecter des toxines; toutefois, au lieu de puiser ces toxines dans une culture *in vitro*, on les prend dans le corps de l'animal; c'est là que le germe les a fabriquées; c'est là qu'on l'a déposé, qu'il a évolué. On ne saurait donc mettre en doute cette priorité ⁽³⁾.

Rondeau, il est juste de l'indiquer, avait sans succès tenté quelques essais; il ne les a pas repris; il ne les a pas publiés. A dire vrai, l'histoire de la sérothérapie a commencé avec les travaux de Richet et Héricourt (5 nov. 1888); ils ont, empiriquement, c'est possible, mais enfin ils ont les premiers utilisé à titre thérapeutique le sang des réfractaires. — Le professeur Bouchard a établi que le sérum peut remplacer ce sang en nature ⁽⁴⁾; il a dévoilé, pour une part, les processus mis en jeu par ce sérum des sujets immunisés pour accroître la résistance, et cela dès 1881; Fodor, Grohmann, Flügge, Nuttal, Nissen, etc., ont montré que les plasmas des vaccinés étaient bactéricides. A ce moment prend place la grande découverte de Behring (1890) qui, à ces propriétés bactéricides, ajoute les attributs antitoxiques; ce même savant applique son procédé au traitement de la diphtérie humaine; Ehrlich, Kössel, Wassermann, Aronsohn, etc., les premiers, de 1892 à 1894, suivent son exemple. On emploie le cheval, au lieu du chien, du mulet, de l'âne; bientôt les succès obtenus en clinique conduisent à l'installation des fabriques de sérum de Höchst. — A cette période se rattachent les décisifs et remarquables travaux de

⁽¹⁾ A cette période, ces matières pouvaient exister, mais en petite quantité; l'expérience le prouve.

⁽²⁾ Voy. page 354 et suivantes, une série de détails relatifs à la sérothérapie.

⁽³⁾ Voy. RICHET, *Comptes rendus des travaux du laboratoire de physiologie*, 1895.

⁽⁴⁾ Voy. CHARRIN, au nom du professeur BOUCHARD, *Soc. de biol.*, juin 1890.

Roux, Martin, Chaillou, travaux communiqués au Congrès de Budapesth : la presse scientifique diffuse ces idées, dont s'empare la presse politique elle-même.

Tels sont les faits. — Sans prendre la peine de remonter aux mémoires originaux de tous points irréprochables des *Annales de l'Institut Pasteur*, des auteurs peu accoutumés à une critique rigoureuse ont sans doute involontairement apporté quelques obscurités dans leurs récits relatifs à cette question; mais, tôt ou tard, la vérité toute simple reprend ses droits.

Du reste, si on réduit à leurs éléments les principes directeurs de la sérothérapie, on voit que, pour produire du sérum antitoxique ou bactéricide, il faut recourir aux méthodes de vaccination par les produits solubles, méthode dont j'ai établi la réalité d'une façon inattaquable. On voit, en second lieu, que les toxines vaccinales introduites ne persistent pas telles quelles, ainsi que l'a prouvé le professeur Bouchard, on s'adresse aux humeurs modifiées à la suite de leur passage; on retrouve là la consécration des doctrines chimiques de l'immunité, doctrines consacrées par Behring, soutenues en Allemagne, acceptées, démontrées en France avec éclectisme, d'abord par Charrin⁽¹⁾ et Roger, à une époque qui voyait fleurir presque exclusivement la belle doctrine de la phagocytose, telle qu'on l'entendait il y a quelques années⁽²⁾. Il me sera permis également de rappeler que, dans le mémoire du professeur Bouchard sur les prétendues vaccinations par le sang (1881), on retrouve nombre de données qui à l'heure présente ne sont plus discutées.

Suivant les idées, les conceptions que l'on admet, on établit entre le poison et le prétendu contre-poison des rapports variables. — Pour la diphtérie, la toxine a été étudiée par Roux et Yersin, par Brieger et Fränkel; malgré ces belles recherches, aujourd'hui encore nous masquons notre ignorance par un mot: nous ne savons rien de complet sur l'analyse centésimale de cette toxine. Dans leurs remarquables mémoires, Roux et Yersin ont reconnu que le bacille de Löffler agit par ses produits solubles, que ces produits s'éliminent par les urines; ils ont, en somme, appliqué à cette maladie les données enregistrées à propos du choléra des poules ou du virus pyocyanique⁽³⁾; toutefois, ils n'ont pas réussi à vacciner: c'est C. Fränkel qui a réalisé cette vaccination, en atténuant la toxicité des poisons bacillaires par la chaleur, suivant le précepte formulé depuis peu à cette époque et utilisé par Gamaleïa et par moi-même.

Il n'est pas aisé de saisir des relations manifestes entre les travaux qui visent la pathogénie des accidents causés par les sécrétions microbiennes, l'étude de ces sécrétions, leur élimination par le rein et la grande découverte de Behring; ce sont ces sécrétions qui, à la vérité, font indirectement apparaître les antitoxines, en changeant la nutrition; mais c'est là l'essence même de l'immunisation par les principes chimiques. On conçoit, au contraire, que la question du mécanisme de l'état réfractaire étant à l'ordre du jour à l'époque de ces recherches, l'examen des modifications humorales des vaccinés, l'étude de l'action de ces humeurs sur l'iodeforme, sur les composés solubles, ait pu guider le savant allemand; on savait que ces humeurs imposent aux germes vivants des atténuations; il a pu se demander si, vis-à-vis des produits de ces germes, on n'observerait pas quelque phénomène analogue.

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

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

⁽³⁾ Chap. IV et V.

Quoi qu'il en soit, la découverte de ces antitoxines appartient pleinement à Behring, non seulement la découverte théorique, mais aussi l'application clinique. Au moment du Congrès de Budapesth, les statistiques de cet auteur, celles d'Ehrlich, de Kössel, Wassermann, Aronsohn, avaient fourni de bons résultats; on fabriquait en grand le sérum à Hoechst; on le vendait: dans un article paru en août 1894 (*Semaine médicale*), avant ce congrès de Budapesth, j'ai signalé tous ces faits. A coup sûr à partir de cette réunion la méthode a été beaucoup plus connue; le mérite de cette diffusion d'une saine pratique revient à l'excellence, à la précision des observations de Roux, de Martin, de Chaillou. — Pendant que les débuts de cette pratique se poursuivaient en Allemagne, en France le contrôle était confié à des hommes dont l'habileté méritait toute confiance: l'attente n'a pas été trompée. Grâce à eux, grâce à leur méthode de comparaison des faits observés dans les deux hôpitaux d'enfants de la Ville de Paris, où les malades d'un seul de ces hôpitaux recevaient du sérum, tout a été nettement mis en lumière. Aussi Roux a-t-il pu dire, écrire, en annonçant ces faits: « Aujourd'hui, nos résultats confirment, dans ce qu'ils ont d'essentiel, ceux de M. Behring et de ses élèves » (*Ann. Inst. Past.*, 14 sept. 1894).

De l'ensemble de ces faits se dégagent des notions établissant que les principes antitoxiques apparaissent dans l'organisme à l'occasion d'une vaccination. Ils dérivent, en partie, de la vie des cellules, vie modifiée par le passage, par l'action des toxines: ils s'opposent aux effets nocifs de ces toxines, grâce à un mécanisme d'atténuation pour certains auteurs, de protection de l'économie pour d'autres; ils sont répandus un peu partout dans le sang vivant, dans les tissus; divers organites⁽¹⁾, les leucocytes, d'après Metchnikoff, Bordet, les éléments éosinophiles, etc., concourent à leur formation; la phagolyse y contribue⁽²⁾; leurs caractères, leurs réactions, leurs modifications, etc., établissent des analogies entre eux et les produits bactéricides ou globulicides; pour Dzergowsky, ces corps antitoxiques ne seraient que des toxines modifiées oxydées. — Ces propriétés antitoxiques sont parfois héréditaires, bien que, si l'on ne vient pas les renforcer de temps à autre, elles aient une tendance à disparaître, suivant les lois relatives aux attributs de luxe. — Le pouvoir de ces principes peut se généraliser, s'étendre à plusieurs virus; d'autre part, il est possible de les utiliser au point de vue thérapeutique; d'après Fenywessy, Bardier, Charrin, Sydney Martin, etc., ils opposent aux poisons bacillaires des sortes d'antagonisme physiologique, accélérant, ralentissant le cœur, abaissant la température, élevant la pression, quand ces poisons diminuent, augmentent le nombre des battements, font monter le thermomètre, descendent cette pression, etc. — Telles sont les principales données relatives à ces composés.

Il est bien certain que tout ce que nous avons développé concernant la phagocytose, les états bactéricides, les principes antitoxiques, etc., a été vu et bien vu. Il s'agit de savoir quelle place, quelle importance, il convient d'attribuer à chaque chose: dans certains cas, ces trois processus interviennent; dans d'autres cas, un seul, la phagocytose, ou deux d'entre eux suffisent; si leurs efforts s'associent, cette association se fait dans des proportions variables: aussi a-t-on vu naître des théoriciens préoccupés de l'idée de concilier ces divers phénomènes.

⁽¹⁾ Voy. CHARRIN, *Arch. de physiol.*, 1895.

⁽²⁾ Voy. METCHNIKOFF, *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1895.