

Pour Metchnikoff, pour Roux, ces éléments chimiques défenseurs se bornent à exciter les phagocytes, à activer leur fonctionnement; pour ces motifs, ces auteurs appellent ces éléments des stimulines.

Il y a là une ingénieuse conception; mais cette façon de doctrine réclame une complète démonstration, son entière explication, surtout quand on songe aux effets immédiats, soit *in vitro*, soit dans l'organisme, de ces processus défenseurs, en présence des leucocytes, plus encore en leur absence, c'est-à-dire en présence de cellules à inciter plus encore lorsque ces cellules font défaut. Comment concevoir cette stimulation dans l'expérience où vous mélangez la toxine à l'antitoxine, à moins de la faire porter sur ce qui est soluble, sur ce qui ne vit pas? Il n'en est pas moins vrai que cette stimulation, que cette incitation existent. — Grâce à l'antitoxine, le professeur Bouchard obtient la lésion locale chez un sujet infecté; le système nerveux lutte contre la vasoconstriction, comme le prouvent des expériences directes; la diapédèse, l'œdème se réalisent⁽¹⁾. Des expériences de Charrin, de de Nittis mettent en lumière le rôle favorable de ce névraxe vis-à-vis de l'action des sérums.

Hankin est entré dans une voie conciliatrice, où l'éclectisme fait rencontrer les auteurs jadis opposés, à propos de l'étude de cette question si compliquée de l'immunité. Depuis plusieurs années il cherchait un moyen d'adapter la théorie cellulaire de l'immunité à la théorie humorale, celle des phagocytes à celle du pouvoir bactéricide des plasmas; ces tentatives l'ont amené à formuler une doctrine nouvelle qui peut être désignée sous le nom de « doctrine des alexocytes ».

Les alexocytes sont des cellules de la circulation, décrites par Ehrlich sous le nom de *leucocytes éosinophiles*; elles sécrètent des alexines, ou substances germicides, qui se répandent dans le plasma sanguin, comme dans d'autres liquides de l'économie. D'après Hankin, « les cellules de l'organisme luttent contre les microbes, à l'aide de leurs propriétés phagocytaires; il existe, d'autre part, des éléments caractérisés par la présence des granulations fixant l'éosine, aptes à fabriquer des corps nuisibles aux parasites »⁽²⁾. La démonstration de cette conclusion résulte d'une série d'expériences, en partie fort compliquées, tendant à prouver que le sang des lapins est énergiquement bactéricide, s'il renferme en abondance ces leucocytes éosinophiles. L'auteur a cru également établir que l'augmentation de ce pouvoir est surtout marquée, lorsque ces cellules éosinophiles se sont débarrassées d'un grand nombre de leurs grains; l'étude du sérum des chiens, l'examen de celui des rats, n'ayant donné à ce point de vue que des résultats incertains, Hankin a concentré son attention sur les humeurs des lapins. On sait, en outre, que dans les tissus des vaccinés, en particulier dans la rate, ce savant, avant beaucoup d'autres, a décelé des globulines, des protéides défensives; il estime que les corps protecteurs sont des albuminoïdes qu'il désigne sous le nom de sozines s'il s'agit des sujets sains, de phylaxines s'il s'agit d'animaux vaccinés; dans chaque groupe, il y a les myco et les toxo, suivant que ces produits touchent aux germes vivants ou aux toxines. — Dans certaines infections, spécialement quand les pyogènes agissent, on voit apparaître des composés répondant aux dénominations de leucoxydines, d'antileucoxydines.

⁽¹⁾ *Exp. inéd.* — Cours 1895. — S. Martin, nous l'avons dit, a noté des neutralisations directes des toxines par les antitoxines.

⁽²⁾ *Centralbl.*, p. 284.

Kanthack a émis des idées plus ou moins analogues. Pour ce chercheur, la lutte contre les microbes est surtout préparée par les éléments éosinophiles, c'est-à-dire par cette variété de leucocytes qui, pour quelques auteurs, se distinguent par le défaut au moins relatif de propriété phagocytaire. Les agents pathogènes, comme leurs produits, provoquent une diapédèse suivie d'une leucocytose inflammatoire; mais cette réaction est accomplie surtout par des corps qui n'enserrent pas ces agents. Le pus lui-même est presque exclusivement composé de ces cellules éosinophiles incapables d'englobement; les phagocytes n'interviennent que plus tard; ils terminent le combat qui a été commencé, puis conduit en dehors d'eux⁽¹⁾. Ces organites éosinophiles constituent les exsudats, en particulier ceux qui sont purulents; ils agissent en détruisant chimiquement les parasites; ces exsudats purulents sont un milieu défavorable et pour ces parasites et même pour des êtres plus résistants.

Les expériences qui servent de base à cette doctrine ont été faites sur la grenouille ou le lapin; mais Kanthack dans ses publications leur attribue une importance générale; il insiste sur les phénomènes d'englobement; il reproche, à plusieurs reprises aux chercheurs d'avoir ignoré ces leucocytes, dont quelques-uns fixent, absorbent les toxines.

Pour cet auteur, les processus de phagocytisme sont, en somme, secondaires; ils sont subordonnés aux attributs des humeurs, attributs que Pfeifer, Hueppe, Fränkel, Bonaduce, Pansini, Sobernheim, Abel, Kuprianow, etc., considèrent, avec lui, comme jouant un rôle dans le mécanisme de la défense. Emmerich, Tsuboi, Steinmetz, Löw, etc., estiment aussi que ces propriétés chimiques nouvelles des réfractaires sont une garantie des tissus contre les atteintes des poisons bactériens.

Pour Kruse⁽²⁾, les germes fabriquent des lysines, substances capables de provoquer des troubles, substances propres à annuler l'action des alexines, c'est-à-dire des corps que l'économie engendre pour s'opposer à l'évolution des bactéries. Pour ce même auteur, les vaccins sont des sortes d'antilyssines; ils dérivent des parasites, de leur fonctionnement; ces antilyssines font la prophylaxie, comme ces alexines amènent la guérison.

Buchner prétend que l'immunité congénitale est sous la dépendance de ces alexines, qui ne sont que des produits solubles fabriqués par les cellules, en particulier par les leucocytes; il prétend aussi qu'un degré plus ou moins marqué d'insensibilité aux matières nuisibles des parasites, insensibilité innée, joue un certain rôle. D'après ce savant, l'immunité acquise relève des toxines des microbes, toxines devenues des principes antitoxiques ou bactéricides; il rapproche les premiers de ces éléments des seconds, puis, les uns et les autres des corps globulicides; ces principes, dépourvus de puissance nocive, font que les tissus ne subissent pas les atteintes des sécrétions bacillaires. — Fisch, Orłowski, on le sait, ont rencontré des corps protecteurs dans le sang de quelques nouveau-nés. — Depuis la découverte des antitoxines, il n'est pas une hypothèse qui n'ait été émise sur la combinaison des toxines et des tissus, sur les modifications imposées à ces toxines par les antitoxines, etc.

⁽¹⁾ Il existe, on le sait, des suppurations sans microbe (abcès du foie, etc.); le germe a disparu ou n'a jamais existé (Voy. Thèses de COTTA, DEBRAYE, Paris, 1895); ce pus stérile possède cependant une part de toxicité bien étudiée par Nanotti. — Il existe aussi des suppurations à parasites non microbiens (oidium, streptothrix, aspergillus, actynomices, etc.).

⁽²⁾ *Beitrag. Bak.*, XII.

Il n'est que juste de mentionner les fixations, les adhésions des toxines à certains éléments, leur absorption par les cellules phagocytaires, suivant Metchnikoff, la formation par ces cellules de principes défenseurs.

On voit — et tout n'est pas rapporté — combien nombreuses sont les variantes doctrinales; c'est que les faits différents ne semblent pas obéir aux mêmes lois. Il est possible que, pour l'état réfractaire naturel, les choses ne se passent pas constamment, dans les détails, comme pour la résistance artificiellement conférée; au point de vue des qualités humorales, on décèle aisément des contradictions, contradictions qui ne sont qu'apparentes, pour Gamaleïa. — Pane, par exemple, a montré que le sang du lapin est plus bactéricide pour le virus charbonneux que celui du chien; il a noté une pareille anomalie pour le sérum du rat qui se montre microbicide, alors que celui du pigeon ne l'est pas; Jemma a enregistré des observations de cet ordre; de même Behring, Nissen, à propos de la virgule, à propos du pneumocoque, etc. Sobernheim, Wassermann, Fränkel, Pfeiffer, Issaëff, etc., sont arrivés à des résultats contradictoires, dans leurs appréciations sur l'état du contenu vasculaire normal vis-à-vis de la spirille du choléra.

Dans le mécanisme de cette immunisation héréditaire, le phagocytisme tient plus de place que les influences humorales; ces influences se retrouvent dans la genèse de la vaccination réalisée plus tard.

Néanmoins, la vérité semble appartenir aux doctrines mixtes, éclectiques, à celles qui admettent en premier lieu les processus de ce phagocytisme unis à ces états bactéricides, comme aux principes antitoxiques, atténuateurs des poisons bactériens, bien que si les parasites sont détruits, affaiblis, l'utilité de ces principes se fasse moins sentir; à quoi bon annuler les sécrétions des agents pathogènes, si ces sécrétions font en partie ou totalement défaut, par suite de la détérioration de ces agents? Aussi la finalité dans les causes exige-t-elle, de la part de ces antitoxines, d'autres modes d'intervention, tels que l'incitation à la défense.

On ne saurait opposer les conceptions cellulaires aux conceptions humorales, ainsi qu'on a tenté de le faire. Il est impossible de concevoir des plasmas indépendants des éléments anatomiques; ces plasmas ne vivent pas; ils sont ce que les font ces éléments qui puisent, qui rejettent dans leur sein et les aliments et les déchets. — Les phagocytes englobent les parasites; ils les digèrent; en outre, ces phagocytes, d'après les perfectionnements apportés aux anciennes conceptions, introduisent des corps nuisibles aux germes au sein des plasmas. Les partisans des influences humorales ont sans cesse admis la participation des cellules; leur prêter une opinion contraire, du moins en ce qui concerne l'école de Bouchard, revient à oublier leurs écrits, car sans cesse ils ont proclamé que l'immunité est une propriété cellulaire. Du reste, je le répète, il faudrait avoir une compréhension singulière des choses de la biologie, pour arriver à cette idée qu'il peut exister des humoristes purs, des auteurs qui conçoivent les humeurs sans rapport avec les tissus. Pour ma part, j'ai toujours admis la phagocytose; j'ai également toujours admis l'existence de principes humoraux spéciaux; dès 1888, j'ai montré, *in vivo*, que les germes se modifient hors des cellules; mais je ne savais pas de quels groupes d'éléments anatomiques dérivent ces principes, j'exagérais leur importance, et c'est en fixant cette origine, cette importance, qu'on peut rapprocher les deux théories.

Humoristes ou cellulaires admettent que les infiniment petits, chez les ani-

maux résistants, subissent des changements⁽¹⁾. — Comme le prouve l'usage des cellules artificielles, chez les vaccinés, les germes persistent, s'exaltent; une véritable sélection s'opère; de là un accroissement d'activité; à dire vrai les espèces obligent à modifier quelque peu ces données; Trapeznikoff, Malm, Wagner, Mlle Tsilinski, etc., ont soutenu ces opinions à propos de la bactériémie; Issaëff, au sujet du pneumocoque.

Certains phénomènes s'expliquent en présence de ces données. Si les parasites deviennent plus virulents dans l'organisme des immunisés, c'est surtout quand ils n'ont pas à craindre les cellules mobiles, les phagocytes, à s'en rapporter à ce que Massart et Bordet ont avancé dans les *Annales de l'Institut Pasteur*. Grâce à cette technique, ces germes introduits dans ces enveloppes s'éduquent, se renforcent dans les tissus d'un animal, c'est-à-dire se multiplient, sécrètent, fonctionnent d'une façon intensive, même chez un sujet dont l'accoutumance n'a pu être établie, dont l'état bactéricide n'est pas toujours reconnu. Il faut cependant savoir que tous les microbes ne se comportent pas de cette façon; c'est ainsi que le gonocoque placé dans ces sacs, protégé contre les atteintes cellulaires, ne devient pas plus actif; au contraire il s'étiole, s'affaïsse, s'anéantit: il existe donc des processus différents. D'ailleurs, à propos des attributs de ces humeurs, il y a lieu de rappeler, avec Dunbar, que certains sérums normaux, le sérum de la chèvre, par exemple, sont des milieux au sein desquels les bacilles, le vibron cholérique spécialement se modifient, se détériorent plus ou moins. Et encore est-il juste d'ajouter que d'une espèce à l'autre ces influences oscillent.

Fodor⁽²⁾ aurait vu la bactériémie s'affaiblir chez les réfractaires; Nestchajew a décrit, dans ces conditions, des changements survenus et dans le nombre et dans la forme⁽³⁾; Emmerich, Di Mattei ont reconnu que le germe du rouget, que d'autres microbes disparaissent au bout de quelques heures dans l'économie de ces réfractaires; Arkharoff, Mosny ont noté l'atténuation du pneumocoque dans les humeurs des immunisés⁽⁴⁾; Gramatschikoff, celle du bacille de la tuberculose chez la poule, etc., etc.

J'ai, de mon côté, établi, dès 1889, qu'une différence importante sépare l'évolution du bacille du pus bleu, dans les tissus des vaccinés, de l'évolution de ce bacille dans ceux des non-vaccinés; j'ai signalé ce qu'a signalé Buchner, à savoir les propriétés humorales. — Dès les premières heures, les microbes libres sont plus discrets au point de l'inoculation sous-cutanée, chez les lapins résistants; ils ont presque disparu après une journée, alors qu'ils sont très abondants à ce moment dans le tissu cellulaire des sujets normaux, dont le sang, les organes donnent des cultures plus riches, plus constantes; en outre, le bacille se trouve presque toujours contenu dans leur urine; en revanche, chez les autres animaux, sa présence est des plus rares; ici, d'ailleurs, interviennent des questions de doses. En tout cas, la phagocytose est aussi très prompte à se manifester.

(1) On doit à Phisalix et Bertrand une série de travaux, dont nous avons déjà plusieurs fois parlé, relatifs au venin des vipères, à la vaccination contre ce venin. — Ces savants, au cours de leurs belles recherches, ont vu qu'il y a et des substances vaccinales et des substances toxiques; ils ont reconnu que les tissus, que les glandes, par sécrétion interne, concourent à former ces substances; ils ont établi entre ces venins et les toxines une série d'analogies (influences de la chaleur, de la filtration, etc.).

(2) *Munch. med. Woch.*, 1891.

(3) *Arch. f. Anat. pat.*, XXV.

(4) *Acht. Med. exp.*, 1895.