

44-4-

L'IMMUNITÉ

DANS LES MALADIES MICROBIENNES

PAR

LE Dr HECTOR LEBRUN

Assstant à l'Institut Biologique de l'Université de Louvain.

Extrait de la *REVUE DES QUESTIONS SCIENTIFIQUES*, oct. 1896 et Janv. 1897.

LOUVAIN
IMPRIMERIE POLLEUNIS & CEUTERICI,
30, RUE DES ORPHELINS, 30.

Même maison à Bruxelles, 37, rue des Ursulines.

—
1897

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

PHYSICS DEPARTMENT

PHYSICS 101

LECTURE NOTES

1950-1951

BY [Name]

1951

I'IMMUNITE

DANS LES MALADIES MICROBIENNES

MINUTE

DANS LES MALADIES MICROBIENNES

L'IMMUNITÉ

DANS LES MALADIES MICROBIENNES

PAR

LE D. HECTOR LEBRUN

Assistant à l'Institut botanique de l'Université de Louvain.

Extrait de la REVUE DES QUESTIONS SCIENTIFIQUES, oct. 1895 et janv. 1896

LOUVAIN
IMPRIMERIE POLLEUNIS & CEUTERICK
30, RUE DES ORPHELINS, 30.

Même maison à Bruxelles, 37, rue des Ursulines.

1896

L'IMMUNITÉ

DANS LES MALADIES MICROBIENNES

VII

LE D^r HECTOR LEBROU

Professeur à l'École Supérieure de Médecine de Paris

PARIS, CHEZ M. L'ÉDITEUR, 1900

LOUVAIN

IMPRIMERIE POLAÉNIUS & C^o

1900

1900

L'IMMUNITÉ

INTRODUCTION.

L'étude des microorganismes, commencée il y a vingt-cinq ans à peine, a révolutionné presque toutes les branches de l'activité humaine qui sont liées de près ou de loin aux manifestations vitales. Elle nous a révélé l'existence d'un monde inconnu, d'une quantité innombrable d'êtres qui échappent à nos sens, bien qu'ils vivent à nos côtés ou même en nous, et qu'ils contribuent à nous faire vivre en attendant qu'ils nous dévorent.

Ces êtres si simples, qui représentent en poids une quantité infinitésimale de matière, sont détruits avec la plus grande facilité, mais en revanche ils se reproduisent avec une facilité plus grande encore. Aussi les trouve-t-on partout : dans l'air que nous respirons, dans la terre que nous remuons, dans nos organes, sur notre peau, qu'ils couvrent d'une population numériquement beaucoup plus élevée que la race humaine répandue sur la croûte terrestre. Ils nous entourent, nous englobent, nous disputent nos aliments.

C'est contre ces ennemis que le cultivateur lutte pour préserver ses champs, ses graines, ses bestiaux, le brasseur pour sauver sa bière, le distillateur son alcool, le viticulteur ses ceps, le chirurgien ses opérés et le médecin ses malades.

Vingt-cinq ans de recherches, vingt-cinq ans de laboratoire ont soulevé un coin du voile qui nous cachait cette

vie intense, cette lutte quotidienne, incessante, inconsciente, que nous soutenons contre des éléments jusqu'alors ignorés.

Quand la science médicale, au chapitre " Étiologie , ou étude des causes morbides, eut remplacé par des noms demicrobes toutes les origines des maladies précédemment invoquées, on se dit : détruisons le microbe, détruisons le germe, enlevons la cause, et la maladie sera vaincue.

Lo chirurgien se lava les mains, cura ses ongles, saupoudra les plaies de substances microbicides, en un mot pratiqua l'antiseptie; dès lors il cessa d'être lui-même le véhicule de la maladie, son bistouri s'enhardit jusqu'à fouiller impunément les profondeurs du corps humain, un grand pas dans l'art de guérir était fait.

Le médecin, lui, était moins bien partagé. Comment atteindre le mal dans l'épaisseur des organes / A quoi bon connaître la cause de la maladie si l'on n'a aucune prise sur elle ? Les antiseptiques tueraient le malade avant d'arriver aux microbes! Néanmoins on essaya; on introduisit dans l'organisme les doses d'antiseptiques que celui-ci pouvait supporter; surtout on fit de la prophylaxie, on évita toute contamination; on fit de l'hygiène, de la médecine préventive, et les résultats furent très consolants. Je n'en citerai qu'un cas emprunté à la tuberculose : grâce à la découverte des microbes, la mortalité à la suite de cette maladie a diminué de 15 p. c. dans les grandes villes d'Allemagne.

Mais on a été plus loin : on a inventé la sérothérapie, et cette méthode, née d'hier, surpasse en efficacité toutes les autres. Dire au lecteur comment elle est sortie du laboratoire, tel est le but de ce travail.

On savait que certaines espèces animales sont réfractaires à certaines maladies; elles jouissent vis-à-vis de ces dernières d'une immunité incontestable et pour ainsi dire absolue. Cette immunité est parfois même le privilège de certaines races : les indigènes des pays chauds résistent

sans peine aux affections fébriles, alors que les étrangers en subissent tous les atteintes. Pourquoi cette différence ? Effet de l'habitude, disait-on. Il est des maladies qu'on n'a qu'une fois; ceux qui en ont triomphé n'ont plus rien à redouter leur atteinte. Un homme sain, vigoureux, menant une vie régulière et hygiénique, dans un état de bien-être parfait, possède un organisme présentant une résistance remarquable contre l'invasion des microbes : il jouit, comme on dit, d'une immunité générale. D'autre part, il existe des espèces animales dont la constitution chimique des tissus est défavorable au développement de tel microbe; chez une autre espèce, la température normale est inférieure ou supérieure à celle qui est nécessaire à ce microbe pour pouvoir pulluler : ces espèces sont forcément réfractaires et jouissent vis-à-vis de ces formes microbiennes d'une immunité naturelle.

Mais au cours des recherches bactériologiques, on trouva que les microbes non seulement se nourrissent à nos dépens, mais qu'en plus ils rejettent des matières toxiques, de vrais poisons, qui hâtent et même déterminent la mort. On résolut de mettre à profit cette observation, et voici comment on raisonna : On peut s'habituer au poison; isolons donc les poisons élaborés par les microbes, essayons d'en faire tolérer à l'organisme des doses toujours croissantes, et nous pourrons braver l'empoisonnement.

On avait appris aussi que les microbes n'étaient pas toujours virulents avec la même intensité; on était parvenu à les atténuer. Pasteur avait réussi à conférer aux poules l'immunité contre le choléra des poules en leur injectant des microbes, d'abord atténués, ensuite de plus en plus virulents. On chercha donc par ces moyens à créer l'état réfractaire; c'est ainsi qu'on procéda pour le charbon, la rage, la variole; on vaccina, et l'on parvint à donner à l'homme et aux animaux l'immunité contre ces maladies.

L'immunité, dans un sens général, est l'état biologique

d'un être vivant qui, placé dans les conditions reconnues pathogènes pour d'autres espèces ou même pour l'espèce à laquelle il appartient, y échappe d'une manière complète.

Un être doué d'immunité vis-à-vis d'une cause morbide est dit réfractaire à cette cause, *immun*, dans le langage technique. Cette immunité, nous l'avons vu, peut être générale : c'est le cas de l'homme sain ; elle peut être spécifique : c'est le cas de l'habitant des pays chauds que nous citons tantôt ; dans ces deux cas elle est *naturelle*.

Mais on peut l'acquérir, on peut la provoquer; elle est alors *artificielle* ; et l'ensemble des opérations par lesquelles on transforme un animal réceptif d'une influence pathogène, en animal réfractaire à cette influence, s'appelle *immunisation*. Si le but est atteint, l'animal est immunisé, et la substance dont on s'est servi s'appelle *substance immunisante*.

Maintenant que nous sommes fixés sur la signification des termes à employer, nous pouvons aborder l'étude de l'immunité.

Dans une première partie, nous traiterons de l'immunité naturelle ; dans une seconde partie, de l'immunité artificielle ; et nous dirons en terminant un mot de la dernière application pratique de l'immunité artificielle, la sérothérapie.

I.

IMMUNITÉ NATURELLE.

L'état de santé dans lequel se trouve la plus grande partie de l'humanité n'est pas la conséquence d'une paix conclue avec nos ennemis les microbes; ce n'est pas même une paix armée, c'est un combat incessant. Nous sommes en butte à des assauts continuels, et pourtant nous résistons; nous passons sur cette terre sans nous douter que notre corps est un vrai champ de bataille.

Dans cette lutte, nous considérerons les deux partis en présence:

Du côté de l'attaque, les microbes ; du côté de la défense, les cellules du corps vivant.

1. *L'attaque.* - Tout le monde est d'accord aujourd'hui pour reconnaître que les maladies infectieuses sont toutes d'origine microbienne. Le charbon, le choléra, la fièvre typhoïde, la diphtérie, la tuberculose, le tétanos, l'érysipèle, la variole, la pneumonie et tant d'autres sont dues en dernière analyse à la présence d'une espèce particulière de microbes. Les autres affections, dans la grande majorité des cas, ne deviennent graves ou mortelles qu'au moment où les microbes se mettent de la partie en envahissant l'organisme. Car nous portons toujours sur nous et en nous les germes d'une foule de maladies, des espèces nombreuses et variées de microbes, qui ne demandent pour prospérer que quelques conditions favorables : un peu moins de résistance de notre part, une altération de muqueuse, un trou à la peau ; aussitôt ils pénètrent à l'intérieur du corps et en font vite un milieu de culture excellent pour se reproduire et pulluler.

Il en est surtout trois que l'on rencontre partout : ce sont le *Staphylococcus pyogenes*, le *Streptococcus*, et le *Bacillus coli communis* ; ce dernier peuple notre intestin par milliards. D'ordinaire assez inoffensifs, ils peuvent devenir pathogènes, et ils jouent toujours un rôle prépondérant dans les complications survenant au cours des maladies.

Il fallut de longues recherches pour établir ce fait, que le développement des microbes dans l'organisme est bien la source des maladies infectieuses ; cette conviction acquise et unanimement partagée, on crut que tout était dit : on pensa tout naturellement que la vie à deux était impossible ; on attribua la maladie à l'invasion d'un nombre aussi considérable de parasites. Une lutte pour

l'existence, pour la nourriture en était la conséquence immédiate, et le dessus restait au plus fort. Cette lutte avait pour but l'appropriation et la consommation par l'espèce la plus forte des aliments de toute nature nécessaires à la nutrition ; le vaincu périssait d'inanition, il mourait de faim.

On se contenta d'abord de cette explication un peu trop simple, sans rechercher par quel mécanisme intime la vie des bactéries était nuisible à la nôtre. On savait pourtant que l'homme consomme en général beaucoup plus d'aliments qu'il ne lui en faut pour vivre ; pourquoi une symbiose avec les microbes ne s'établirait-elle pas ? Bientôt on essaya de préciser les points principaux de cette prétendue concurrence vitale, et l'on émit l'hypothèse que les cellules du corps souffraient surtout du manque d'oxygène, la quantité d'acide carbonique dégagée à la fois par l'organisme et les microbes rendant toute vie impossible ; l'oxygène vivificateur manquait, en un mot le malade périssait par asphyxie.

Ces explications paraissaient plausibles et l'étaient en réalité, car les premières maladies étudiées, le charbon et le choléra des poules, sont précisément caractérisées par la multiplication énorme des microbes dans le sang des animaux malades. Elles étaient bien loin cependant de satisfaire à tous les desiderata ; si elles étaient admissibles dans les cas où la maladie se généralise rapidement et se diffuse à travers tous les organes, d'autre part elles se heurtaient à une foule de faits qu'elles laissaient inexplicés.

Les anatomopathologistes émirent alors une autre hypothèse. Ce n'est pas tant la concurrence vitale des microbes, dirent-ils, qui est à redouter, c'est plutôt leur présence ; ce sont les résultats mécaniques du développement rapide de ces corps étrangers qui déterminent des troubles organiques graves, tels que les embolies, les tubercules.

Cette explication rendait compte de quelques péripéties

de la lutte; mais les grands traits, les grands mouvements de la bataille restaient toujours des énigmes.

Les anciens partisans de la nature chimique des virus et des miasmes présentèrent une autre explication. Après les belles recherches de Gaspard, Panum, Hiller, Selmi, sur les poisons de la putréfaction, on avait appris à connaître les leucomaines, les ptomaines, poisons de nature alcaloïdique, résultant de la transformation des matières albuminoïdes en putréfaction. On se dit que les matières en voie de décomposition constituaient des poisons suffisants pour expliquer tous les symptômes des infections; quant aux microbes qu'on trouvait dans les matières putrides, ils n'étaient que des satellites inconstants et inoffensifs des poisons chimiques. Les vitalistes avec Pasteur prétendaient, au contraire, que les microbes sont précisément les seuls agents de la putréfaction et des maladies infectieuses; de même que les matières inanimées ne s'altèrent pas et ne fermentent pas sans l'intervention de microbes, de même, suivant ceux-ci, leur intervention est indispensable pour la production de la maladie. Ils attribuaient bien un certain rôle aux substances chimiques, mais ce rôle était secondaire et relégué au second plan.

Ils devaient pourtant reconnaître dans le sang charbonneux la présence d'une matière provoquant l'agglutination des globules rouges. Toussaint et Chauveau, en étudiant aussi la bactérie charbonneuse, furent amenés pour l'explication de la fièvre et de la vaccination à invoquer l'existence de produits solubles; ils prétendirent même les avoir isolés, et avoir conféré aux animaux l'immunité contre le charbon en leur injectant le poison seul. Cette vaccination chimique fut vivement combattue par Pasteur, qui croyait y voir la ruine de sa doctrine vitaliste; pour lui, la vaccination restait le fait de la vie des bactéries.

Trois maladies bactériologiquement et cliniquement connues échappaient à l'interprétation de Pasteur: la diphtérie, le tétanos, le choléra. Loffier, en découvrant

le bacille de la diphtérie, démontra que celui-ci restait toujours localisé, chez l'homme, sur les endroits malades, sur les muqueuses, et que même, chez les animaux, il ne quittait jamais l'endroit de l'inoculation pour gagner les organes internes. Koch démontra de même que le bacille-virgule du choléra ne quitte jamais le canal intestinal, et pourtant il produit tous les symptômes d'un empoisonnement grave. Nicolaïer trouva le bacille du tétanos uniquement à l'endroit de l'inoculation ; l'intoxication qu'il produit est pourtant terrible. Force fut donc bien de chercher ailleurs, en dehors des idées reçues, une explication des graves symptômes cliniques de ces affections.

Bientôt Roux et Yersin, en filtrant des cultures du bacille diphtérique, parvinrent à en extraire une substance excessivement toxique qui, injectée aux animaux, reproduisait tous les symptômes et les accidents de la maladie. Elle était si active qu'un milligramme pouvait provoquer la mort. On fit de même pour le tétanos; celui-ci était encore plus terrible, il sécrétait une substance dont un millième de milligramme pouvait produire des accidents mortels.

Ces découvertes provoquèrent dans le monde entier des recherches multiples sur tous les microbes pathogènes; de presque tous on isola des toxines; on découvrit que les plus inoffensifs en apparence sécrètent des poisons violents. Cette étude fut conduite par Brieger en Allemagne et par Gautier en France, concurremment avec l'étude des venins animaux, et l'on aboutit à cette conclusion que les albumines du sang peuvent se transformer par des modifications chimiques jusqu'ici complètement inconnues, en des poisons d'une violence extraordinaire. On les appela des leucomaines, des ptomaines ; elles étaient de nature alcaloïdique, c'est-à-dire à fonctions basiques bien définies, aptes à former avec les acides des sels cristallisables. Brieger, qui a publié sur ce sujet une foule de travaux, croyait avoir isolé des cultures microbiennes ou du corps

des animaux malades des alcaloïdes capables de reproduire les symptômes de la maladie ; c'est ainsi qu'il prépara la typhotoxine, la tétanotoxine, etc.

Mais bientôt plusieurs auteurs, Salkowski, Bossi, Sydney, Martin, démontrèrent que la méthode d'extraction de Brieger était trop brutale pour des substances aussi instables ; que les produits obtenus par cette méthode, quoique possédant une certaine spécificité, n'étaient que le résultat de l'action des réactifs sur elles ; que ces substances ne préexistaient pas comme telles dans les cultures microbiennes.

Les ptomaines isolées par Brieger et Gautier sont bien définies, chimiquement parlant ; elles ont des caractères spécifiques, mais on devait en découvrir d'autres plus importantes. En faisant, le 1^{er} janvier 1886, une communication à l'Académie française sur les ptomaines et les leucomaines, Gautier disait : " Ce mémoire est consacré surtout à l'étude des alcaloïdes animaux. Mais, chemin faisant, nous nous sommes convaincus que, quelque actifs que soient ces poisons sur l'économie, il existe à côté d'eux des principes azotés non alcaloïdiques qui les accompagnent toujours et qui sont doués d'une activité bien autrement grande encore. Ces substances, plus importantes en quantité que les ptomaines et les leucomaines, oxydables et azotées comme elles, méritent qu'on les étudie de près. Leur jour viendra, et j'ai la conviction que leur étude sera l'une des plus fécondes qui soient réservées à la médecine de l'avenir. ., Ainsi donc, plusieurs années avant les travaux de Roux et Yersin, le savant chimiste français avait déjà découvert et signalé ces poisons si violents ; il avouait ne pas avoir pénétré leur nature, mais déjà il entrevoyait dès lors l'importance thérapeutique qu'elles ont acquise aujourd'hui.

Les toxines microbiennes se distinguent des ptomaines par des caractères surtout négatifs : elles ne sont pas douées de propriétés alcaloïdiques franches, et ne sont pas

constituées par des principes uniques et définis. Outre leur activité complexe plus grande, elles précipitent par l'alcool et perdent rapidement leur pouvoir toxique sous l'action de la chaleur et de la lumière. On les rapproche des albumines, et on les appelle toxalbumines.

Duclaux et les élèves de Pasteur en font des ferments solubles, des diastases, en s'appuyant sur une foule de bonnes raisons. Gautier, qui annonce des recherches sur ce sujet, croit qu'il existe un lien de parenté entre tous ces corps, diastases, toxines, albumines, ptomaines, qui ne seraient que les anneaux d'une même chaîne, et qu'on pourra les réaliser par des hydratations successives. Il n'existe entre elles aucune démarcation absolue, et l'on passe insensiblement de l'une à l'autre.

Quoi qu'il en soit, tous les noms dont on les couvre ne servent pas à éclaircir la question. Ce sont, comme le dit Duclaux, " des êtres impersonnels dénués de substance, qui ont des noms sans être des choses, et qui répandent autour d'eux un vague parfum de métaphysique ". Ils peuvent tout au plus masquer la grandeur de notre ignorance et nous donner l'illusion d'une science.

On a émis à leur sujet plusieurs hypothèses qui méritent d'être mentionnées. Les nucléo-albumines ne devraient en réalité leur puissance qu'à des matières encore inconnues, d'une toxicité extrême, dont elles ne contiendraient que des traces ; elles ne seraient que la gangue, le véhicule d'une quantité infinitésimale de la vraie substance active. En précipitant les albuminoïdes des bouillons de culture par les sels neutres, l'alcool, on entraînerait avec elles les vrais poisons qu'on ne serait pas encore parvenu à dégager. A ce compte, ce principe actif serait doué de propriétés toxiques pour ainsi dire infinies. On a même soutenu que cette virulence n'était pas due à des matières spécifiques, mais à une sorte de vibration, à un ébranlement imprimé par le microbe aux molécules, comme le rayon de lumière ou le flux calorifique donnent à cette

molécule l'éclat lumineux ou la propriété de transmettre la chaleur. Avec un peu plus d'imagination, on se représenterait les microbes jonglant au moyen de leurs cils avec les molécules albuminoïdes.

De fait, l'énorme puissance toxique des substances albuminoïdes a de quoi surprendre. Voici, à titre de curiosité, quelles sont les doses mortelles des toxines rapportées au kilogramme d'animal :

Venin de cobra di capello	0g ^r 000079
" de vipère ordinaire	0g ^r 0021
, de serpent tigré d'Australie	0s ^r 0049
Globuline du Jequirity.	0g ^r 01

Les poisons microbiens sont tout aussi violents :

Toxine du tétanos	0g ^r 000001
, de la diphtérie	0g ^a 001

D'autres exemples, présentés d'une autre manière, seront peut-être encore plus saisissants :

Un quart de centimètre cube de culture renfermant la malléine, substance sécrétée par le microbe de la morve, contiendrait 0.0025 grammes de substance active. Ce quart de centimètre cube, injecté à un cheval possédant la maladie à l'état latent, suffit pour provoquer chez lui une fièvre intense. Deux milligrammes et demi de malléine agissent donc activement sur un cheval de 500 kilog., c'est-à-dire sur 200 millions de fois leur poids d'animal vivant. Un cheval sain, recevant un dix-millionième de malléine, éprouve une forte réaction fébrile.

D'après Vaillard, un milligramme de la toxine du tétanos tue 500 000 grammes de cheval, c'est-à-dire qu'il est mortel pour 500 millions de fois son poids de matière vivante.

Les savants belges ne sont pas restés en arrière dans cette étude des toxines. Denys et Brion découvrirent dans les cultures du *Bacillus coli communis* un principe toxique qui, injecté à la dose d'un centimètre cube dans le péritoine, produit des accidents mortels en vingt-quatre

heures. Le poison exerce une action énergique sur les centres nerveux, et, après un stade d'excitation très court, produit la paralysie de l'axe cérébro-spinal, accompagnée ou non de mouvements tétaniques. Contrairement aux autres toxines, qui sont très sensibles aux agents physiques, la chaleur, la lumière, l'oxygène, le poison du bacille de l'intestin est très stable. Alors que, suivant Roux et Yersin, le poison diphtéritique est déjà affaibli à 60° et disparaît à 100°, que le poison tétanique est détruit par une insolation même de peu de durée, la toxine du bacille commun supporte, sans affaiblissement, des températures de 100° pendant 15 et 20 minutes; pour obtenir les mêmes résultats quand il a été chauffé de 3 à 6 heures, il suffit de quadrupler la dose; les sucs gastrique, pancréatique, la lumière, l'oxygène sont sans effet marqué sur lui.

La plupart des venins et des toxines, introduits dans le tube digestif, sont presque inoffensifs pour l'organisme : ils sont détruits par les liquides digestifs ; mais tel n'est pas le cas pour le bacille commun. Et pourtant il vit dans notre intestin. il y pullule, sans que nous en soyons le moins du monde incommodés. Comment ne sommes-nous pas sans cesse intoxiqués par ce poison? Denys s'en étonna avec raison ; il étudia de plus près l'absorption de la toxine-poison par le tube digestif, avec Van den Berghe dans le choléra nostras, en collaboration avec le D^r Sluys dans le choléra asiatique, et voici à quelles conclusions remarquables il arriva :

La muqueuse intestinale saine se refuse complètement à l'absorption, et supporte très bien le contact de doses de poison qui, injectées dans le sang, provoquent une mort presque instantanée accompagnée de symptômes gastro-intestinaux intenses. Ce fait bouleversait complètement la notion microbienne qu'on avait du choléra. Autrefois on se représentait d'une manière très simple l'explosion de la maladie : le sujet avalait le microbe;

celui-ci, une fois dans l'intestin, s'y reproduisait facilement, et sécrétait la toxine qui passait dans le sang avec le chyle. On avait bien montré, il est vrai, que le vibrion asiatique peut traverser le tube digestif sans donner lieu à l'explosion de la maladie; on avait avalé impunément et sans troubles appal-ents des bacilles-virgules vivants. Maintenant qu'il était démontré que le poison, comme tous les autres venins, doit arriver dans le sang et attaquer la muqueuse *a telgo* pour produire la maladie, comment se figurer la genèse de la maladie? Denys croit que le poison passe dans la circulation non par la muqueuse, qui est réfractaire, mais par les glandes annexes du tube digestif, le foie et le pancréas. Le lieu de pénétration serait le canal excréteur de ces glandes ; c'est par là que les bacilles gagneraient la glande elle-même, où ils pourraient pulluler facilement. Le poison, entraîné dans toute la circulation, attaquerait la muqueuse par derrière, et déterminerait une desquamation abondante de l'intestin. Les portes larges ouvertes alors livreraient passage au poison accumulé dans l'intestin, et, le bacille aidant, l'intoxication rapide s'ensuivrait.

Dans toutes les intoxications microbiennes venant du tube digestif, il faut donc distinguer deux actes bien distincts : le premier se joue dans un organe laissant filtrer le poison, le second dans l'intestin. Toujours la toxicité des poisons vis-à-vis de l'organisme dépend de leur pénétration dans le sang.

ous avons fait une connaissance rapide et superficielle des attaquants, nous avons vu quels étaient leurs moyens d'action et de quelle puissance formidable ils disposent; voyons maintenant quels sont nos défenseurs.

2 *La défense.* - Comment, dans l'immunité naturelle, nous défendons-nous contre l'invasion des microbes? Comment leur résistons-nous avec succès dans les mala-

dies qui guérissent Comment parviennent-ils à nous vaincre dans les maladies dont l'issue est fatale 1

Avant de répondre à ces questions, passons d'abord une revue de nos troupes. Nous sommes protégés contre nos ennemis par une cuirasse épithéliale qu'ils s'efforcent constamment de traverser. La peau, les muqueuses de nos organes internes, sont littéralement couvertes de nos ennemis; dans les conditions ordinaires de santé, elles suffisent à nous protéger contre leurs entreprises. Mais elles sont fragiles; elles peuvent se détériorer et leur ouvrir les portes.

Nous possédons heureusement des défenseurs, et, une fois dans la place, les envahisseurs doivent encore compter avec nos moyens puissants de protection.

Le sang, on le sait, est un liquide qui charrie des substances solides, des celluleE vivantes spéciales. Les unes, les globules rouges, ayant pour fonction de porter l'oxygène à nos tissus, donnent au sang sa coloration; ils sont dépourvus de mouvements propres. Les autres, les globules blancs, sont doués de mouvements propres, lents, amiboïdes, et ont pour mission principale non seulement de nous débarrasser des substances employées par nos cellules et rejetées par elles dans le torrent circulatoire, mais aussi de nous défendre contre l'invasion des microbes. Ces éléments figurés nagent dans un liquide albumineux qui, une fois hors du corps, se coagule en partie, formant ce qu'on appelle le caillot, et laissant comme résidu un liquide d'un jaune clair : c'est le sérum.

Chose remarquable : le sang qui, chimiquement, constitue un aliment de premier choix pour les microbes, leur résiste, les tue dans l'organisme vivant; il conserve même ce pouvoir quelque temps après sa sortie du corps.

A l'intérieur du corps, le sang est un milieu inhospitalier pour les microbes; le fait a été démontré expérimentalement. Si on injecte dans les veines d'un animal une certaine quantité d'une culture microbienne, et

qu'ensuite on fasse à cet animal des prises successives de sang à des intervalles rapprochés, on remarque que les microbes diminuent rapidement en nombre, et qu'au bout d'un certain temps, pas très long, ils ont complètement disparu du courant circulatoire. Le sang se débarrasse donc des microbes comme de tous les corps étrangers qu'on y introduit. Les microbes ou bien s'arrêtent dans les tissus, pour se développer aux endroits où ils se sont fixés, ou bien ils sont dévorés par les globules blancs du sang.

Le fait constaté, on rechercha par quel mécanisme les microbes disparaissent si vite de la circulation. On reconnut que le sang est un milieu nuisible aux microbes, parce qu'il peut les détruire, entraver leur développement, modifier leur forme, empêcher leurs fonctions et neutraliser leurs poisons.

Ces observations conduisirent fatalement à la théorie humorale de l'immunité, qui attribue aux humeurs un pouvoir bactéricide.

Grohmann et Fodor constatèrent les premiers qu'en dehors du corps le sang défibriné fait périr une partie des microbes qu'on y introduit. F'lügge et ses élèves Nuttal, Nissen, Behring, Büchner poursuivirent ces recherches ; par la méthode expérimentale des cultures sur plaques, ils démontrèrent qu'une partie des bactéries mises en contact avec le sang normal d'un animal périssent rapidement; une autre partie survit et ne tarde pas à pulluler; cette action existe aussi bien chez l'homme que chez les animaux.

Ce pouvoir bactéricide, admis d'abord généralement, trouva dans Metschnikoff et dans ses élèves de l'Institut Pasteur des adversaires acharnés. Metschnikoff prétendit que si un microbe pathogène envahit l'organisme résistant, il est englobé et détruit par les globules blancs sans qu'il ait subi aucune dégradation : telle est la théorie de la phagocytose. Il s'efforça de montrer que les globules

blancs détruisent les microbes encore virulents et bien vivants. Tous les travaux sortis de l'Institut Pasteur tendent à prouver cette thèse.

Les bactériologistes allemands étaient loin d'admettre sans restriction cette théorie. Certes, disaient-ils, la phagocytose existe, mais elle n'a pas l'importance qu'on veut lui donner, et c'est exagérer beaucoup que de lui accorder le rôle principal dans la cause de l'immunité.

Nuttal reconnaît, comme Metschnikoff, des microbes dégénérés à l'intérieur des globules blancs, mais il en voit aussi en dehors des phagocytes, dans le sérum, en pleine liberté dans les humeurs ; donc si l'on admet une propriété phagocytaire aux leucocytes, il faut aussi reconnaître une propriété bactéricide au sérum.

D'ailleurs Charin et Roger montrèrent que, pour le bacille pyocyanique, le sérum des animaux vaccinés est plus microbicide que celui des animaux de la même espèce non vaccinés. C'était un argument de haute valeur ; aussi, malgré Lubarsch prétendant que le pouvoir bactéricide est plus grand *in vitro* que dans le corps de l'animal, Nissen en Allemagne et Bastin à Louvain reprirent les expériences, en se mettant à couvert contre toutes les causes d'erreur reprochées aux humoristes.

Ceux-ci injectaient dans les veines une quantité connue de microbes, puis retirant à des intervalles déterminés une quantité donnée de sang, ils l'enseménçaient sur des plaques, et procédaient à des numérations. Mais nous savons que le sang se débarrasse rapidement des corps étrangers ; bon nombre de microbes restent en route dans les organes parenchymateux, comme le foie, la rate, les reins, où ils peuvent devenir des foyers d'infection. De ce qu'ils n'étaient plus dans le sang, on ne pouvait conclure qu'ils étaient morts.

Lubarsch, de son côté, constate qu'une goutte de sang tue plusieurs millions de bactéries charbonneuses ; il injecte dans le sang en circulation un nombre de microbes de

beaucoup inférieur, et pourtant il voit mourir ses animaux; d'où il conclut que le sang en mouvement a un pouvoir bactéricide moindre que *in vit.*o.

Cette conclusion est outrée : les microbes arrêtés dans certains organes, à l'abri de l'action du sang, ont pu s'y développer impunément et infecter tout l'animal.

Nissen procéda d'une autre manière : au lieu d'ensemencer des microbes dans du sang normal extrait du corps de l'animal, il injecta des microbes d'abord dans les animaux eux-mêmes, puis saigna ceux-ci et étudia le pouvoir bactéricide du sang extrait après un contact plus ou moins prolongé avec les microbes dans l'intérieur du corps. Il constata, fait capital, qu'à dose considérable les injections d'émulsion microbienne abolissent complètement le pouvoir bactéricide du sang. Pourtant il conclut, avec hésitation toutefois, à l'existence de l'action bactéricide dans le sang en circulation.

Bastin reprit ces expériences ; il injecta des émulsions microbiennes à doses croissantes, et vit le pouvoir bactéricide diminuer d'abord, puis disparaître. Il se demanda ensuite à quelle cause il fallait attribuer cette abolition: aux microbes eux-mêmes, ou à l'action de leurs poisons. Nissen s'était déjà posé la même question en 1889 ; il filtra des cultures du choléra, injectait le produit de la filtration dans les veines d'un lapin, recueillait du sang vingt minutes après l'injection et constatait que le sang était resté bactéricide ; mais, à cette époque, on croyait encore que les produits toxiques microbiens étaient constitués par des ptomaïnes, corps très solubles dans l'eau. On reconnut depuis que les poisons étaient des albumines toxiques insolubles, ne passant pas au travers du filtre. Nissen n'avait donc employé que des doses infinitésimales du poison.

Aussi Bastin, en stérilisant ses cultures par le chloroforme, l'éther, la chaleur, c'est-à-dire en ne modifiant pas la composition chimique des produits à injecter, arriva à des

dans des milieux nutritifs de composition et de densité différentes périssent en grand nombre ; quelques-unes plus robustes survivent et sont le point de départ d'un nouveau développement. Elles s'adaptent donc au nouveau milieu et donnent naissance à des générations aptes à vivre dans ces humeurs prétendument bactéricides.

La destruction est d'ailleurs proportionnelle au nombre de microbesensemencés ; d'où l'on pourrait conclure que la cause siège non dans le sang, mais dans les microbes.

Le pouvoir bactéricide n'est pas en corrélation avec la résistance de l'animal : ainsi le lapin possède un sang qui pour le charbon est au moins aussi bactéricide que celui du chien, et néanmoins sa réceptivité est beaucoup plus grande.

Les réponses ne se firent pas attendre. Büchner fit remarquer, avec beaucoup de raison, que cette interprétation ne pouvait se concilier avec le fait qu'une température de 55 à 60 degrés fait perdre au sang tout pouvoir bactéricide ; de plus il démontra que les changements de milieu étaient loin d'avoir autant d'influence qu'on voulait bien le dire.

Denys, avec un de ses élèves, A. Kaisin, reprit une à une toutes les objections ; se mettant à l'abri de toute cause d'erreur, et en suivant une technique irréprochable, il confirma tout d'abord les résultats de Büchner, Nissen, Bastin, en étudiant le bacille commun de l'intestin et du charbon.

La plupart de leurs devanciers s'étaient servis du bacille charbonneux comme objet d'étude. Le choix était mauvais, car c'est peut-être le parasite par excellence du sang : il y pullule avec une facilité étonnante ; il était donc préférable de s'adresser à une espèce microbienne qui ne possédât pas cette aptitude tout en ayant des propriétés pathogènes indubitables.

Denys démontra que quel que fût l'âge de la culture, quel que fût le milieu d'où l'on prenait le microbe. du

bouillon, de la gélatine, du sang, il existait un pouvoir bactéricide évident.

La destruction, loin d'être proportionnelle au nombre de microbesensemencés, diminuait de plus en plus à mesure qu'on ajoutait des microbes ; toute proportion gardée, plus on en ajoutait, moins il en mourait.

Cette observation est certainement la démonstration la plus évidente qu'on ait faite du pouvoir bactéricide.

Mais il y a répullulation dans le sang *in vitro*. Denys montra d'abord que cc fait n'est pas constant : le pouvoir bactéricide peut tuer tous les microbes. La répullulation s'explique très bien d'un côté par le vieillissement du sang, de l'autre par son altération due aux produits microbiens. Car si l'on met autant que possible le sang dans les conditions normales du corps, si l'on remédie aux causes d'affaiblissement par des additions successives de sang frais, le pouvoir se maintient indéfiniment. C'est pourquoi, dans l'immunité naturelle, quand le sang et la lymphe sont en mouvement continu, quand ils se renouvellent sans cesse sur le foyer de l'infection, les conditions de lutte sont de beaucoup plus avantageuses pour l'organisme, et l'anéantissement des envahisseurs est complet.

Reprenant les recherches de Bastin, Denys les confirma d'abord pleinement, et montra, en plus qu'on peut abolir le pouvoir microbicide à l'intérieur du corps même en n'injectant que des produits dissous, sans le concours de microbes vivants ou de leurs cadavres. Reprenant aussi l'étude de l'infection charbonneuse, et serrant le processus de plus près, il montra que, dans les premiers temps de l'infection, le pouvoir des lapins atteints d'affection locale est exalté d'une manière très marquée. C'est, à notre avis, un grand point acquis, car il démontre que des animaux presque fatalement voués à la mort sont encore capables d'une réaction sérieuse, et que pour apprécier le pouvoir bactéricide du sang d'un animal, il faut l'étudier non pas en pleine santé, mais pendant l'infection.

Bastin et Denys ont donc trouvé chez le lapin, chez le chien et chez l'homme un accroissement notable du pouvoir bactéricide dans les infections locales et au commencement d'infections générales.

Deux notions importantes ressortent des travaux de ces savants belges : l'action antagoniste entre la substance bactéricide et le poison microbien, et la réaction de l'organisme pendant l'infection, même quand celle-ci est fatalement mortelle.

Le pouvoir bactéricide existe donc ; mais la phagocytose existe aussi, et Denys, dans ses conclusions, disait : - Nous sommes partisans d'une action énergique des humeurs dans l'organisme. Est-ce à dire que nous rejetons complètement le procédé de la phagocytose ? Nullement, mais nous croyons que son rôle a besoin d'être défini. ,

Les partisans de la phagocytose apportèrent néanmoins de nouveaux arguments.

Dans les maladies qui guérissent, dirent-ils, il se fait dans la région envahie une diapédèse (1) énergique ; les leucocytes s'y trouvent bourrés de microbes ou de leurs débris. Dans les infections mortelles, au contraire, les leucocytes restent éloignés de la scène ; l'englobement des microbes n'a pas lieu ; ce qui signifie que, quand les leucocytes sont à même de s'emparer des organismes envahisseurs, l'infection est arrêtée, et, au contraire, quand ils restent éloignés du théâtre de la lutte, les agresseurs peuvent se développer à l'aise et tuer leur hôte.

A cela les humoristes répondaient : Nous convenons volontiers que l'apparition des leucocytes dans la région envahie et l'englobement des microbes sont des faits incontestables dans le cas où le microbe est vaincu ; mais

◆ On entend par *diapédèse* une émigration des globules blancs au travers des parois vasculaires ; ces globules passent entre les cellules et sont attirés par les produits microbiens vers les foyers infectieux.

cc sont là des faits secondaires ; les leucocytes n'arrivent sur les lieux que pour emporter les cadavres et enterrer les bactéries détruites par l'action microbicide des humeurs. Votre raisonnement est illogique; vous dites : " *Cum hoc, ergo propter hoc.* "

Metchnikoff et ses élèves essayèrent de répondre à cette objection en prouvant que les leucocytes absorbent des microbes vivants, puisque ceux-ci sont encore doués de mouvements à l'intérieur des globules.

Mais cet argument tournait à leur désavantage. En effet, ces mouvements des microbes à l'intérieur des leucocytes sont lents ou vifs. S'ils sont lents, il est impossible de les distinguer de ceux du protoplasme. S'ils sont vifs, ils indiquent que le leucocyte est mort ou malade et qu'il n'oppose plus aucune résistance au microbe.

Un autre argument était encore invoqué.

Quand on retire du corps vivant des leucocytes qui contiennent des microbes et qu'on les met dans des circonstances favorables au développement de ces derniers, ceux-ci pullulent rapidement, et remplissent le globule blanc au point de le faire crever. D'où les humoristes concluèrent : Vous prouvez que les globules blancs renferment des microbes vivants, mais prouvez qu'il les tue: c'est le contraire qui a lieu, c'est le leucocyte qui est le vaincu.

On avait donc donné une foule de raisons plus ou moins bonnes, mais des preuves péremptoires étaient encore à trouver.

Le rôle des leucocytes demandait à être étudié de plus près. Des recherches très intéressantes de M^lc Everard, MM. Demoor et Massart, de l'Université de Bruxelles, dans les laboratoires de l'Institut Pasteur, avaient fait connaître les résultats de l'injection des cultures microbiennes mortes ou vivantes sur les globules blancs du sang, et l'on savait que :

1° L'injection de cultures microbiennes vivantes ou

mortes détermine en premier lieu l'abaissement, du nombre des leucocytes circulants et surtout des leucocytes à noyau compact polymorphe et à protoplasma granuleux (Hypoleucocytose).

2° Si l'animal résiste à l'infection, la période d'hypoleucocytose est suivie d'une phase pendant laquelle les leucocytes, principalement ceux à noyaux polymorphes, sont très abondants ; puis le sang reprend ses caractères normaux (Hyperleucocytose).

3° Cette phase d'hyperleucocytose fait défaut chez les individus qui succombent à l'infection : tantôt elle manque complètement, si la mort survient rapidement ; tantôt elle est remplacée par une série d'oscillations, quand la maladie infectieuse se prolonge plus longtemps.

Ces résultats rapprochés de ceux de Bastin appellent de nouvelles recherches.

Denys et Ilavet, en étudiant sur plusieurs espèces microbiennes l'action du sang complet, c'est-à-dire contenant des globules blancs, et celle du sang filtré, c'est-à-dire débarrassé de ces globules, arrivèrent aux conclusions suivantes :

Le sang de chien complet, c'est-à-dire composé de son sérum, de ses globules rouges et de ses globules blancs, possède un pouvoir bactéricide considérable. Par contre, le sérum obtenu par dépôt après défibrination, ou par expression du caillot après coagulation, ne possède qu'un pouvoir faible.

Si, d'autre part, on filtre le sang complet, tel que nous venons de le définir, à travers du papier buvard, celui-ci laisse passer le sérum, les globules rouges et les leucocytes à noyau rond, mais il retient tous les leucocytes à noyau polymorphe, c'est-à-dire ceux qui sont doués de mouvements amiboïdes. Le sang ainsi filtré a perdu presque tout son pouvoir bactéricide. Comme il ne diffère du sang primitif que par l'absence de certains leucocytes,

on doit considérer ces derniers comme les agents principaux de l'influence microbicide chez le chien.

La contre-expérience était facile : si on ajoutait des globules blancs à du sang filtré, celui-ci retrouvait aussitôt son pouvoir bactéricide en proportion de la quantité ajoutée ; et, après 15 à 20 minutes, on voyait les globules blancs englober les microbes, les détruire et les faire passer par tous les stades de la dégénérescence.

La prépondérance de l'action des globules blancs chez le chien était loin d'être aussi marquée chez l'homme, la poule et le pigeon. Chez ces derniers, le sang filtré, le sérum seul sont presque aussi bactéricides pour le bacille commun que le sang non filtré.

En résumé, ni la théorie phagocytaire, ni la théorie des humeurs, prises séparément, ne peuvent expliquer l'immunité. Les phagocytes et les humeurs concourent ensemble, dans une mesure variable d'après les espèces, et aussi, sans doute, d'après la nature de l'agresseur, à préserver les organismes supérieurs contre l'envahissement des microbes.

La nature de l'agresseur était aussi un facteur important dont il fallait tenir compte. On avait, en effet, remarqué qu'outre certaines formes très infectieuses et nettement spécifiques, d'autres, qu'on croyait inoffensives, pouvaient dans diverses circonstances devenir pathogènes.

Léopold Laruelle, le premier, avait montré que le *Bacillus coli coininunis* pouvait provoquer, à lui seul, des péritonites mortelles ; plusieurs autopsies avaient fait reconnaître que la mort par péritonite pouvait être réellement le fait de ce microbe. Expérimentant sur des animaux, il provoqua des péritonites par perforation intestinale, en injectant dans le péritoine des cultures microbiennes en même temps que des liquides irritants comme la bile, les matières fécales.

Peu de temps après, Morelle Aimé, en étudiant les

cystites, démontra que le *Bacillus pyogenes* d'Albarran et Vallé, reconnu comme étant le plus souvent la cause des cystites, n'était autre que le *Bacillus lactis acrogenes*.

Ces deux beaux travaux du laboratoire de Lomain en ont suscité une foule d'autres en Allemagne et en France, qui n'ont fait que confirmer la thèse générale soutenue par les doux élèves de Denys. Celui-ci, en collaboration avec le D^r Isidore Martin, prouva bientôt que le *Bacillus lactis acrogenes* n'était autre que le *Bacillus coli communis*. Les caractères différentiels établis par une foule de chercheurs de la première heure disparaissaient complètement devant une étude approfondie de la fréquente variabilité de ces organismes sur les milieux de culture; on devait donc élargir beaucoup le champ d'action du *Bacillus coli communis*, et lui reconnaître un rôle très considérable dans la pathogénie et surtout dans les complications terminales des maladies.

En outre, on avait été frappé en clinique de l'énorme variété d'action d'un même organisme d'espèce bien établie. Certaines infections produites soit par le *Staphylococcus pyrogenes*, soit surtout par le *Streptococcus*, étaient d'une violence telle que la mort survenait rapidement, tandis que dans d'autres cas ces mêmes microbes ne parvenaient qu'à produire tout au plus une petite infection locale.

Différence de milieu d'action sans doute ! :fais ces mêmes espèces, recueillies dans les autopsies et injectées à des animaux, produisaient la mort avec une rapidité toute différente, quoique, morphologiquement parlant, ni sur les cultures, ni à l'examen microscopique on ne pût établir de différence appréciable.

Quelques bactériologistes allemands pourtant, se basant surtout sur la différence d'action et sur quelques caractères superficiels des cultures, avaient créé des variétés nombreuses de streptocoques.

Le n^r H. De Marbaix se mit à recueillir des streptocoques dans un grand nombre d'affections; après avoir constaté

que leur virulence varie considérablement d'après la maladie dont ils proviennent, il put établir d'une manière générale que plus la maladie est grave, plus le streptocoque est virulent. Il parvint même à mesurer leur virulence en les injectant aux animaux. Injectés dans les séreuses, les microbes virulents amenaient la mort par leurs propres forces, sans le secours de liquides irritants; tandis que les non virulents acquéraient souvent des propriétés pathogènes quand on leur associait des liquides irritants; ils parvenaient alors à s'implanter dans l'organisme.

Prenant un streptocoque donné, il démontra que sa virulence est sujette à varier: on peut l'exalter par le passage à travers les animaux, tandis qu'on peut éteindre son action en abandonnant les cultures à elles-mêmes et on évitant de les rafraîchir par de nouveaux ensemencements.

Ayant pris comme point de départ un streptocoque de la bouche, toujours peu virulent, il parvint à le rendre très violent et à lui donner un pouvoir pathogène intense par le passage à travers les animaux. Les variations morphologiques des cultures étaient nombreuses, quoique provenant toutes d'une même souche, et correspondaient exactement aux espèces prétendument observées par Kurth et von Lingelsheim; ces distinctions étaient réduites à néant, et il pouvait conclure à l'unité spécifique du streptocoque. Plus en effet la bactériologie fait de progrès, plus un même microbe se montre variable, même dans des caractères qui, au premier abord, paraissent fondamentaux; il peut perdre des propriétés, il peut en acquérir d'autres, et pourtant toujours rester le même.

Le fait de la virulence plus ou moins grande une fois expérimentalement établi, restait à voir quelle explication et quelle interprétation il fallait donner à la réaction si différente de l'organisme vis-à-vis du même microbe. Il fallait chercher à éclaircir le rôle spécial de cet

agresseur si variable, si inconstant dans son attaque, et la manière dont les différents éléments du sang se comportent vis-à-vis de ces microbes, les uns atténués, les autres virulents. C'est ce que fit un autre élève de M. Denys, M. le D' H. Vandeveldé, sur le *Staphylococcus pyogenes aureus*.

Ayant recueilli le microbe d'une fistule cutanée, il était en possession d'un organisme d'une virulence moyenne : 4 cent. cubes de culture tuaient le lapin en 38 heures, 1 cent. cube ne parvenait pas à le tuer. Il exalta son pouvoir par des passages successifs et obtint un staphylocoque tuant un lapin de 1200 grammes en 36 heures à la dose de 1/80 cent. cube. Pour mieux fixer la différence, on peut dire qu'un staphylocoque virulent produisait l'équivalent d'action pathogène de 800 individus de la souche primitive. Les deux espèces avaient la même origine, se distinguant seulement l'une de l'autre par une différence considérable de virulence.

Si dans la plèvre de deux lapins, d'un côté on injecte des staphylocoques atténués, et de l'autre une quantité égale de staphylocoques virulents, qu'est-ce qu'on observe.

A partir du moment de l'injection, les atténués vont en diminuant rapidement en nombre; ils gonflent de manière à acquérir un volume deux ou trois fois plus grand qu'au moment de l'injection, et perdent en peu de temps leur affinité pour les matières colorantes; puis, une ou deux heures après l'injection, les globules commencent à arriver dans l'exsudat, ils deviennent de plus en plus nombreux, jusqu'à donner une hyperleucocytose. Ils conservent tous leurs caractères de santé, et leurs mouvements amiboïdes sont aussi vifs que ceux du sang normal.

Chez le lapin qui a reçu les staphylocoques virulents, la scène au contraire est tout autre. A partir du moment de l'injection, leur nombre va toujours croissant jusqu'à atteindre des chiffres énormes en quelques heures; ils restent petits et continuent à montrer leur affinité pour

les matières colorantes. Les globules blancs arrivent sur le terrain à peu près aussi vite que chez l'autre lapin; mais à partir de la 2^e jusqu'à la 8^e heure, une différence radicale se manifeste. La diapédèse accentuée au début se ralentit bientôt, et les leucocytes sont frappés de mort; le noyau devient visible, le protoplasme se dissout peu à peu, et, examinés à la chambre chaude à température du corps, ils sont complètement dépourvus de mouvements.

La phagocytose est active dans le premier cas; dans le second cas elle s'arrête bientôt, aussitôt que les leucocytes dégèrent.

La constatation de ces faits indiquait nettement la direction dans laquelle les recherches devaient se poursuivre.

D'un côté la dégénérescence, dans l'exsudat, des microbes atténués, alors que les globules blancs étaient encore rares, semblait indiquer que les humeurs jouent un grand rôle dans leur destruction. D'un autre côté, la conservation des globules blancs en présence des atténués attirait aussi l'attention sur la phagocytose; les deux facteurs entraient donc en ligne de compte, il fallait définir leur rôle.

Les deux variétés mises en présence de sérum et de sang complet manifestèrent une résistance bien différente. Le microbe atténué était bien plus sensible; il était détruit en grande quantité et la pullulation, si elle se produisait, était beaucoup plus tardive. La variété virulente au contraire était beaucoup moins impressionnable; elle subissait à peine une diminution, et souvent la pullulation commençait dès l'ensemencement, surtout si la dose ajoutée était considérable.

Mais il était au plus au point intéressant de connaître l'action de l'exsudat pleural, du liquide qui remplit la plèvre après l'injection des microbes; car c'est dans ce milieu et non pas dans le sérum du sang en circulation que se passe la lutte du microbe et de l'organisme.

Un épanchement pleurétique était, provoqué par l'injection de cultures vivantes ou mortes. L'exsudat, recueilli sept ou huit heures après l'injection et débarrassé de ses globules blancs, étaitensemencé de microbes atténués et de microbes virulents.

Les résultats obtenus furent très remarquables; les voici. La sérosité possède un pouvoir bactéricide intense, beaucoup plus grand que celui du sang et du sérum; ce pouvoir est surtout élevé dans l'exsudat obtenu après injection de cultures mortes. Ce fait est d'ailleurs bien compréhensible, car dans ce cas la sérosité ne perd rien ou perd fort peu de sa force, tandis que, quand elle doit se former en présence des microbes vivants, elle épuise une partie de son action.

Les atténués périssaient rapidement, souvent sans aucune trace de répullulation. Les virulents détruits en très grand nombre parvenaient parfois, mais rarement, à répulluler après vingt-quatre ou quarante heures de séjour à la couveuse; tandis que dans le sérum normal la répullulation, comme nous venons de le voir, suivait presque instantanément l'ensemencement. L'auteur conclut avec raison à une action bactéricide considérable des humeurs.

Mais quel est le rôle des leucocytes ? Pour juger de leur action isolée, il semblait naturel de séparer les globules blancs de la sérosité, de détruire le pouvoir bactéricide de celle-ci par un court chauffage à 60° , et de réintroduire les globules blancs dans leur milieu naturel, mais privé de son pouvoir bactéricide. Or, résultat surprenant, les leucocytes traités de la sorte, c'est-à-dire reportés dans la sérosité chauffée, meurent rapidement; on dirait que l'humeur en cet état est devenue un vrai poison pour eux. L'opérateur se vit donc contraint de les porter dans un milieu où ils pourraient vivre pendant longtemps en dehors du corps ; il prit un bouillon dans lequel les leucocytes gardent toutes leurs propriétés pendant des heures

entières, et alors il constata réellement une action phagocytaire. Non content encore de ces résultats, procédant par comparaison, il étudia le pouvoir bactéricide de la sérosité seule et de la sérosité non débarrassée de ses globules blancs ; une différence sensible se manifesta à l'avantage de la sérosité complète. Les globules blancs ont donc une action phagocytaire sur les deux variétés de microbes, inégale il est vrai, les microbes virulents résistant mieux que les autres à l'action des phagocytes.

Après avoir prouvé que les phagocytes et les humeurs jouent un rôle dans la résistance, il était tout naturel qu'il étudiât le rapport de ces deux facteurs : à qui revient la plus grande part dans la victoire 1

En comparant l'action de la sérosité seule à celle des globules blancs mis dans du sérum qui a déjà par lui-même un pouvoir bactéricide faible, l'auteur trouva que la sérosité seule possédait un pouvoir bactéricide plus élevé que les deux autres éléments réunis ; aussi n'hésite-t-il pas un instant à dire que le pouvoir bactéricide des humeurs joue dans la résistance du lapin au staphylocoque un rôle plus considérable que la phagocytose.

Il existe donc de nombreux et puissants moyens de défense, mais qui pourtant peuvent faiblir et se trouver insuffisants devant les agresseurs, surtout si ceux-ci sont virulents. En effet, un lapin qui reçoit même de très petites doses de staphylocoque virulent périt après un temps très court, les globules blancs accourus dans l'épanchement ne tardent pas à mourir. Quatre à huit heures après l'injection, à l'autopsie de l'animal, on trouve tous les globules blancs de l'exsudat dans un état de dégénérescence profonde; l'animal privé de ses défenseurs a succombé. On se demande naturellement ce qui a tué les leucocytes. Ce ne sont pas les microbes; ils ne sont pas de taille. Ce sont plutôt les poisons qu'ils secrètent, et c'est ce que l'expérience démontre pleinement. Pour mettre ce phénomène en évidence, on procède comme suit. On débarrasse

de ses leucocytes malades un exsudat provoqué par l'injection de staphylocoques virulents, et on ajoute à ce liquide des globules sains, vigoureux, doués de beaux mouvements, provenant d'un exsudat obtenu par injection de culture morte à un autre lapin; ils sont bien vifs, ils n'ont subi aucune altération, ce sont des troupes fraîches. On dépose alors une goutte de ce liquide sur un porte-objet, et on examine au microscope à la température du corps.

Dès les premiers moments, les leucocytes poussent des pseudopodes ; mais bientôt - une minute suffit - ces manifestations de vie s'arrêtent, ils s'arrondissent, pâlisent, le protoplasme semble se dissoudre dans le liquide ambiant et laisse apparaître le noyau jusqu'alors invisible. Ils deviennent donc rapidement malades, en moins de deux à trois minutes. L'exsudat dilué dans l'eau salée présente les mêmes altérations, proportionnellement à la quantité d'eau ajoutée. Dans une dilution comprenant une partie d'exsudat et dix parties d'eau salée, après sept minutes tous les globules étaient altérés, tandis que, dans l'eau salée seule, après deux heures ils présentaient encore de beaux mouvements. Il n'y a donc plus de doute : les microbes ont transformé l'exsudat en un poison virulent pour les globules blancs.

De quelle nature est ce poison ? Le fait qu'après avoir été chauffé pendant 10 minutes entre 58° et 60° il perd toute son action porte Vandeveldé à le considérer comme une substance albuminoïde très instable; et pour éviter des périphrases toujours répétées, il propose de l'appeler leucocidine ou substance leucocide.

L'auteur, n'ayant pu parvenir à la mettre en évidence, chez les animaux vivants, qu'au moyen des staphylocoques virulents, était tout porté à croire que le microbe atténué ne possédait que peu ou pas le pouvoir leucocide. La comparaison des deux microbes, en vue de connaître cette différence, imposait naturellement l'étude de la

sécrétion *in vitâ*. On les cultiva donc dans du bouillon, dans le sérum et dans le sang, et, contrairement à toute attente, ne put parvenir à constater de différence sensible ni dans la quantité de poison élaboré par les deux variétés, ni dans l'époque de son apparition. La sécrétion dans les milieux naturels, sang et sérum, était seulement plus abondante que dans les milieux artificiels (bouillon).

On sait depuis longtemps que les produits de sécrétion des microbes favorisent les infections; on s'en sert couramment pour permettre à un microbe virulent de prendre pied dans le corps de l'animal. Kruse avait donné à ces substances qui détruisent les propriétés bactéricides des humeurs le nom de lysines. Vandavelde rechercha donc si ces produits étaient également formés par le staphylocoque et si la forme virulente les produisait en plus grande abondance que la forme atténuée; et ici de nouveau, contrairement à toute attente, on constata que les deux formes sécrétaient les lysines en quantités égales, fait concordant d'ailleurs avec la fabrication de la leucocidine.

Des quantités égales de substance sécrétée par les deux variétés et débarrassée de tout microbe vivant par la stérilisation furent injectées, et, fait remarquable qui confirme complètement les deux autres constatations précédentes, les animaux ne se montrèrent pas plus incommodés de l'injection du poison sécrété par les virulents que par les atténués; les courbes thermiques étaient sensiblement les mêmes. En conséquence, on peut dire, qu'un microbe virulent ne sécrète pas plus de poison qu'un microbe atténué.

A quoi tient donc alors la différence?

A la propriété leucocide, qui met les phagocytes hors de combat follement: la leucocidine est sécrétée également par les deux variétés; tout au plus ce poison est une cause secondaire, se manifestant surtout pendant la pullulation pour assurer la victoire du microbe.

Tiendrait-elle aux lysines sécrétées et introduites dans

la plèvre avec les microbes neutralisant le pouvoir bactéricide des humeurs. Pas davantage : puisque les Lysines sont fabriquées en égales quantités par les deux variétés, l'avantage serait du côté des atténués, eux seuls devraient se développer, vu la grande quantité injectée. Tout au plus donc peut-on leur accorder, comme à la leucocidine, une action secondaire, adjuvante.

fais les deux variétés auraient-elles peut-être une vitalité inégale ? Nullement : les cultures faites sur différents milieux montrèrent chez les deux variétés une rapidité égale à se multiplier.

La virulence réside-t-elle alors dans une résistance plus grande des virulents à l'action phagocytaire des globules blancs ? Sans doute, les staphylocoques atténués sont facilement pris et tués par les leucocytes ; mais chez le lapin la cause principale de la résistance est ailleurs ; qu'on se rappelle seulement que la plus grande partie des microbes atténués introduits dans la plèvre ont déjà succombé avant que les leucocytes n'arrivent en nombre suffisant sur le lieu d'infection.

La différence provient de la résistance plus grande du virulent au pouvoir bactéricide des humeurs.

Le staphylocoque atténué est très vivement affecté par le pouvoir bactéricide des humeurs. Celles-ci en ont déjà détruit un grand nombre avant que les leucocytes n'arrivent sur le théâtre de la bataille. Au contraire, le virulent est peu ou pas sensible à l'action des humeurs ; il parvient à se multiplier rapidement en contact avec ces dernières.

Qu'on veuille bien remarquer : ce que nous disons ici n'est pas en contradiction avec ce que nous avons dit plus haut, que la sérosité avait un pouvoir microbicide tel que les virulents mêmes étaient détruits. Pour s'en convaincre, il suffit de distinguer les temps. La sérosité recueillie une heure, deux heures, quatre heures après l'injection n'a qu'un pouvoir bactéricide faible ; ce pouvoir

va en augmentant à mesure que les globules blancs arrivent; d'où l'auteur est porté à conclure que le pouvoir bactéricide si intense est dû à une substance spéciale sécrétée par les globules blancs quand ils sont arrivés en foule. Or ce n'est pas avec cette sérosité forte que les virulents ont à lutter dès le début; c'est au contraire avec l'exsudat faible, celui qui n'a qu'un pouvoir bactéricide égal ou un peu supérieur de celui du sérum.

L'auteur définit ainsi les deux états d'atténuation et de virulence : " L'atténuation ou la non-virulence réside dans une sensibilité spéciale vis-à-vis des substances bactéricides, tandis que la virulence réside dans une résistance particulière à la même influence. "

Essayons maintenant de nous représenter les phénomènes qui suivent l'injection des deux variétés de staphylocoques.

Les microbes atténués, une fois dans la plèvre, irritent la séreuse, y produisent une inflammation qui a pour conséquence immédiate la dilatation des vaisseaux, et une transsudation abondante, à travers leurs parois, d'une quantité toujours croissante de sérosité. Celle-ci possède un pouvoir bactéricide un peu supérieur à celui du sérum; elle tue un très grand nombre de microbes et attaque fortement les autres. Mais, dès vers la quatrième, la sixième, la huitième heure, les phagocytes arrivent en abondance; ils absorbent les microbes survivants et achèvent ainsi l'œuvre des humeurs. Poussant plus loin leur rôle bien-faisant, ils donnent à la sérosité, par les substances bactéricides qu'ils déversent dans l'exsudat, un pouvoir bactéricide intense.

Ainsi se produit, à l'endroit de l'injection, un renforcement local qui, rapproché du renforcement général découvert par Denys et Kaisin, donne l'explication complète à la localisation des infections pour les microbes pathogènes.

Mais qu'advient-il si l'on injecte des microbes virulents

même à petite dose ? La plèvre réagit de suite; naturellement une inflammation suivie de congestion et d'extravasation abondante de sérosité se produit aussitôt. Quelques microbes, les plus délicats, succombent, mais une sélection s'opère, et la majorité échappant à l'action du poison ne tardent pas à se reproduire, deviennent de plus en plus nombreux ; ils sécrètent abondamment de la leucocidine et des lysines, ils neutralisent complètement l'action bactéricide des humeurs, ils mettent les globules blancs hors de combat, et leur pullulation ne rencontrant plus aucun obstacle, l'envahissement général ne tarde pas à suivre.

Toutes les observations faites jusqu'ici par Vandevelde, et que j'ai relatées assez longuement à cause de leur grand intérêt, n'avaient porté que sur des lapins; le même auteur étudia aussi la virulence des staphylocoques sur le chien.

Nous savions déjà, par le travail de Denys et Kaisin, que chez cet animal la phagocytose joue un rôle prépondérant dans la résistance ; or il ressort des expériences de Vandevelde que pour le chien il n'y a pas de staphylocoques atténués ou virulents : la phagocytose s'exerce sur les deux variétés avec une égale intensité les animaux réagissent de la même façon en présence des deux variétés, et les phénomènes consécutifs aux injections sont identiquement les mêmes. En face de ces résultats, Vandevelde essaya de réaliser chez les chiens ce qu'il avait obtenu chez les lapins, c'est-à-dire d'exalter la virulence des staphylocoques atténués par des passages successifs à travers d'autres chiens; mais ce fut en vain : les virulents traités de la même façon, au lieu d'augmenter de virulence, perdaient au contraire et s'atténaient.

Ceci confirme admirablement les conclusions de l'auteur, à savoir que chez le lapin la virulence d'un staphylocoque consiste essentiellement dans la résistance

qu'il oppose à l'action bactéricide du sérum, et aussi que les microbes virulents et atténués sécrètent une quantité égale de poisons.

Il est aussi par le fait même établi que le pouvoir bactéricide des humeurs d'un animal est en rapport avec la virulence d'un même microbe. En effet, pour le chien, il n'y a ni virulents ni atténués, il supporte tout également ; pour les lapins, au contraire, la virulence existe, parce que le pouvoir bactéricide joue un rôle principal dans la résistance.

Mais ce rapport, constaté pour une espèce microbienne, n'exista pas, au dire des partisans de la phagocytose, pour des microbes d'espèces différentes; en d'autres termes, le pouvoir pathogène des microbes n'était pas en rapport avec leur résistance au sérum.

Un élève de M. Denys, le Dr Leclef, entreprit une étude comparative sur des espèces microbiennes différentes, les unes très pathogènes, comme le bacille de la septicémie des lapins, le staphylocoque, le bacille pyocyanique, et d'autres espèces non pathogènes.

Après avoir fixé leur pouvoir pathogène, il les classa par ordre de virulence, d'intensité d'action, puis les reprenant une à une il étudia leur résistance à l'action bactéricide du sérum et les classa de nouveau suivant le degré de résistance. Les deux classifications concordaient en tous points, mieux qu'il ne s'y était lui-même attendu : celle qui était la plus pathogène résistait le mieux à l'action nocive, et ainsi en descendant sur toute ligne, avec une concordance parfaite.

Restait encore une dernière objection à réfuter. Tout le monde admettait il y a deux ans que les humeurs naturelles (sérum, lymphe, liquide de la chambre antérieure de l'œil...) n'exercent aucune influence sur les spores; les humoralistes étaient eux-mêmes si convaincus de ce fait que Büchner, leur chef, qui a tant aidé à

établir ce pouvoir bactéricide, avoue n'avoir pas entrepris de recherches à ce sujet, tant l'issue lui paraissait assurée.

Les anti-humoralistes, au contraire, faisaient grand état de cette invulnérabilité des spores vis-à-vis des humeurs et disaient : une preuve que la diminution des formes végétatives en présence des humeurs est due à un changement de milieu, c'est que si on ensemence dans ces humeurs les formes dormantes, la diminution fait défaut, et celle-ci manque précisément parce que la spore, dès le moment où elle germe, s'adapte au milieu dans lequel elle est plongée. Si le fait est vrai, il y a là, il faut bien le reconnaître, une difficulté sérieuse pour les humoralistes.

Les partisans de la phagocytose se sont toujours ou presque toujours servis des spores du bacille charbonneux comme objet d'étude. Nous l'avons déjà fait remarquer d'après Denys, cet objet est mauvais à cause de son grand pouvoir pathogène. De ce que les humeurs ne résistent pas aux spores d'un microbe au plus haut point virulent, il ne s'ensuit pas que le pouvoir sporicide n'existe pas. Il faut, pour savoir si réellement il existe, s'adresser au contraire à des espèces peu ou pas virulentes ; c'est pourquoi J. Leclef choisit dans un second mémoire deux espèces saprophytes peu pathogènes, remarquables par leur taille et le volume de leurs spores : le *Bacillus subtilis* (du foin) et celui de la pomme de terre. Or qu'advint-il ?

Comme tout le monde le sait, les spores résistent à des températures très élevées : celles du *Bacillus subtilis* commencent à périr entre 90° et 100° ; les bacilles au contraire sont détruits dès 70° .

Portant donc des cultures de bacille en voie de sporulation à une température de 70° , il tue les microbes contenant les spores ; celles-ci gardent toute leur vitalité, comme le démontre, d'ailleurs, l'ensemencement dans des

milieux nutritifs et l'examen microscopique, qui permet de constater une pullulation rapide. On est alors en possession d'une émulsion de spores contenant les éléments suivants. D'abord des spores assez grosses, ovoïdes, réfringentes, libres ou renfermées dans les bâtonnets tués. Ces bâtonnets se distinguent très nettement des bâtonnets vivants, par leur impuissance à prendre les matières colorantes, leur aspect pâle, maladif, tandis que les autres sont opaques et réfringents, et ont conservé toute leur affinité pour les colorants.

Que deviennent ces éléments si on les porte dans du sérum non chauffé à 60° ? Jamais on ne voit apparaître le moindre bâtonnet. Douze heures, vingt-quatre heures même après l'ensemencement, on ne peut percevoir la moindre trace de prolifération, et, en fait de formes végétales, le microscope ne montre que les cadavres pâles et granuleux importés avec la semence. Dans le sérum chauffé et le bouillon, une heure après l'ensemencement, de petits bâtonnets bien réfringents et animés de mouvements apparaissent; après quelques heures, ils troublent le liquide, et si l'on colore alors une préparation, des milliers de bâtonnets remplissent le champ du microscope; tandis que dans le sérum non chauffé aucun bâtonnet bien coloré n'est perceptible.

Quant aux spores, elles germent aussi bien dans le sérum chauffé que dans les milieux artificiels. On peut suivre facilement leur développement par des colorations successives au bleu de méthylène; on les voit germer, perdre peu à peu la réfringence particulière qu'elles ont à l'état inerte, prendre fortement les colorants et donner rapidement des bâtonnets. Dans le sérum naturel, au contraire, elles germent pendant les premiers moments, mais bientôt tout phénomène vital cesse; jamais elles n'arrivent à former un bâtonnet et disparaissent rapidement, tuées par le pouvoir sporicide du sérum.

On ne peut donc invoquer ici ni changement de milieu ni accoutumance, et on ne peut plus faire de la prétendue germination directe sans destruction des spores dans le sérum un argument pour combattre la doctrine du pouvoir bactéricide des humeurs. Au contraire, la façon dont les spores se comportent dans ce milieu est tout à fait favorable à cette doctrine.

Nous sommes donc autorisés à conclure que la cause est entendue et gagnée. Metchnikoff néanmoins s'obstine à défendre sa théorie à outrance, ne relatant, pour donner le change, que les travaux qui appuyent ses idées préconçues ; la grande majorité des bactériologistes est maintenant de l'avis de l'école de Louvain, à savoir qu'on ne peut pas être exclusif.

Si la théorie phagocytaire, ni la théorie des humeurs, prises séparément, ne peuvent expliquer l'immunité. Les phagocytes et les humeurs concourent ensemble, dans une mesure variable d'après les espèces, d'après la nature de l'agresseur, à préserver les organismes supérieurs contre l'envahissement des microbes.

Au dernier congrès de Buda-Pest, dans la discussion provoquée sur ce sujet, les savants se rangèrent presque unanimement du côté de M. Denys, qui venait d'y faire connaître le résultat des recherches de Vandevelde et de Leclef. En France aussi, d'ailleurs, on y vient, et voici ce qu'écrit H. Roger, autorité en la matière, dans les *ARCHIVES DES SCIENCES MÉDICALES*, numéro de janvier 1896 :

" Parmi les facteurs multiples de l'immunité, on a surtout étudié le rôle du sérum et des phagocytes, et l'on est arrivé à conclure que les cellules ne peuvent guère englober que les microbes déjà affaiblis par les humeurs ; elles achèvent l'œuvre commencée par les matières chimiques.

, Telle est la conception qui cadre le mieux avec les faits

observés jusqu'ici. Il est donc bien inutile d'opposer l'une à l'autre les deux grandes théories de l'immunité; mieux vaut chercher à les concilier. ,

C'est ce que M. Denys a compris le premier.

D'ailleurs, doit-on se plaindre de cette lutte pacifique ? Je serais presque tenté de dire que non, puisque, ainsi que nous le verrons en étudiant l'immunité artificielle, elle nous a donné la sérothérapie.

II

IMMUNITÉ ARTIFICIELLE.

Nous avons vu que *l'immunité* natw'elle est une propriété dépendant de l'essence même de l'être, du développement normal de ses fonctions sans l'intervention d'aucune cause étrangère à son organisme, maladie ou médication. *L'immunité a,tificielle*, au contraire, est une propriété acquise ou provoquée : elle vient du dehors, et peut dépendre soit de l'action d'une espèce microbienne, soit d'une intervention thérapeutique préventive ou curative.

L'étude de l'immunité naturelle nous a intéressé d'abord à cause de son importance capitale dans la vie. Cette importance se mesure au rapport du nombre d'hommes bien portants, à celui des hommes malades. La santé, en effet, lui est intimement liée, et elle joue dans notre vie un rôle plus considérable que l'immunité artificielle; c'est pourquoi l'on doit s'aÛacher à la conserver, à l'augmenter par des moyens hygiéniques raisonnés et la fuite de tous les excès. éanmoins l'étude de l'immunité artificielle a toujours occupé jusqu'ici la première place pour la bonne raison qu'on est plus sensible aux périls menaçant la vie à l'improviste, aux maladies déjà déclarées et pernicieuses, qu'aux dangers prévus, mais éloignés.

L'hérédité est une des causes qui peuvent produire l'immunité. L'exemple le plus frappant d'une immunité acquise ainsi nous est fourni par les populations qui habitent les contrées marécageuses.

Tandis que tous les étrangers nouveaux venus doivent payer le tribut aux miasmes de la région, les indigènes résistent sans peine à la malaria, aux fièvres paludéennes. Mais cet état réfractaire n'a été obtenu ni en un jour, ni en une année; toutes les générations antérieures ont eu à lutter contre le fléau. Au commencement tous ont été atteints, beaucoup même en sont morts, mais ceux qui ont triomphé de la maladie ont transmis à leurs descendants une force de résistance qui a toujours été en augmentant. Est-ce à dire que les habitants des pays chauds ne meurent jamais de fièvres? Nullement. Les Noirs du Congo meurent en grand nombre d'infection paludéenne, *sm-tout quand on les surmène*. On entend souvent dire qu'ils sont paresseux; certes ils ne déploient jamais l'activité fébrile que nous voyons tous les jours dans nos pays de climat tempéré, et bien leur en prend; ils savent que tout excès de travail, sous le soleil ardent des tropiques, est souvent l'occasion de mort subite; l'expérience des siècles les a instruits; ils sont devenus *rwnchalanfs*, mais non pas paresseux. La journée de huit à dix heures de travail habituelle ici, est impossible chez eux, et c'est pour l'avoir méconnu que tant de Blancs sont morts là-bas prématurément, victimes du surmenage autant que de l'inaccoutumance.

L'immunité peut s'acquérir encore chez un animal réceptif par le fait d'une maladie contractée spontanément et dont l'organisme a triomphé. La plupart des maladies infectieuses sont dans ce cas, il suffit souvent d'une seule attaque pour rendre l'organisme réfractaire. Ainsi la rougeole, la varicelle, la scarlatine, la variole n'atteignent d'ordinaire qu'une seule fois le même individu. Il en est

quelques-unes pourtant où les récidives sont fréquentes, telles sont l'érysipèle et le rhumatisme articulaire aigu. L'immunité consécutive est ici de courte durée, et il est très probable que les rechutes sont dues à la persistance du germe infectieux dans l'organisme.

Généralement, l'immunité acquise dans ces conditions est spécifique : elle n'est conférée que contre l'organisme producteur de la première infection. Cette règle toutefois n'est pas absolue; elle est en défaut, par exemple, dans la vaccine contre la variole, si l'on admet la non-identité de la vaccine et de la variole atténuée, et c'est bien la manière de voir que nous imposent les nombreux et récents travaux de l'école de Chauveau. L'immunité conférée par une infection peut donc être acquise, à la rigueur, contre une maladie différente. C'est de cette idée qu'est née la provocation de l'immunité par la *Vaccination* qui a immortalisé Jenner et Pasteur.

On peut vacciner un animal contre une maladie infectieuse en se servant soit du microbe pathogène lui-même, soit de sa toxine, soit du sang ou du sérum d'un autre animal immunisé. L'inoculation du microbe lui-même est employée depuis longtemps dans toutes les vaccinations auxquelles s'attache le nom de Pasteur; c'est le cas pour le charbon et la rage. Mais pour ne pas tuer l'animal à immuniser, il faut lui injecter une dose de matière vaccinate qu'il puisse supporter et recourir à des procédés spéciaux d'introduction. Ainsi il n'est pas indifférent d'injecter ces matières dans n'importe quelle région du corps. Il est certains poisons, actifs surtout sur le système nerveux, qui demandent à être introduits lentement dans l'appareil circulatoire : on les injecte dans les endroits où l'absorption se fait lentement, dans le tissu cellulaire sous-cutané, ou dans la queue des ruminants pour le charbon symptomatique.

Toutefois, au lieu d'injecter des quantités infimes

d'organismes, on préférerait diminuer son action nocive ou son pouvoir pathogène, soit en l'exposant à la lumière, à la chaleur ou à la dessiccation, soit en lui ajoutant des antiseptiques, soit encore en le laissant vieillir sur des milieux nutritifs inertes, soit enfin en le faisant passer à travers des animaux qui épuisent son pouvoir pathogène. Telle est, par exemple, l'action du sang de chien sur le staphylocoque.

On immunisa ensuite au moyen des produits sécrétés par les microbes ou par *vaccination chimique*. C'est après avoir reconnu que les microbes agissent surtout sur l'organisme par leurs toxines què cette méthode conquist des partisans. Ici on tue les bactéries vivantes dans les cultures, par la chaleur, le chloroforme, ou l'éther; puis on injecte ces cultures telles quelles soit après filtration, soit en les mélangeant à une substance chimique modifiatrice.

La découverte du pouvoir bactéricide des *humeurs* fit surgir, à côté de l'idée des toxines, celle d'une *antitoxine*, ou d'une substance neutralisant l'action délétère de la première. Behring et son élève japonais Kitasato, en étudiant l'action bactéricide du sang, trouvèrent que, chez les animaux rendus réfractaires au tétanos et à la diphtérie, le microbe persistait et continuait à se développer à l'endroit d'inoculation. Les humeurs, étant sans action sur les microbes, devaient nécessairement agir sur leur poison soit en le neutralisant, soit en le détruisant. Dans une série de beaux travaux, publiés de 1890 à 1893, ces auteurs établirent les trois principes suivants qui ont servi de base à la *sérothérapie* :

I. Le sérum d'un animal immunisé contre la diphtérie ou le tétanos rend, après injection, un animal normal réfractaire au poison tétanique ou diphtéritique.

II. Le sérum d'un animal immunisé contre le tétanos ou la diphtérie, injecté à des animaux atteints de ces

maladies, leur donne une résistance inattendue, et les guérit rapidement.

III. Le même sérum, mélangé au poison diphthérique ou tétanique *in vivo*, neutralise les effets du poison et le rend inoffensif.

La sérothérapie, ou le pouvoir de conférer l'immunité par l'injection du sang d'un animal déjà immunisé, naquit de ces recherches.

Richet, Héricourt et Babes avaient déjà tenté de faire de l'hématothérapie, comme on disait alors, les deux premiers contre la tuberculose aviaire, le dernier contre la rage, mais sans succès marquants. A la suite des travaux de Behring, on ne tarda pas à obtenir des sérums contre le vibron avicide (Sanarelli), contre le vibron cholérique (Metschnikoff) contre le bacille typhique (Chantemesse et Vidal), contre le pneumocoque (Klempener et Issaef) et contre le streptocoque (Iarmorek, Denys). Mais on n'est parvenu jusqu'ici à introduire dans la pratique que les sérums antidiphthérique, antitétanique et antistreptococcique, obtenus en abondance au moyen des chevaux. Nous parlerons de ces derniers plus en détail dans notre troisième partie.

Après être parvenu, comme nous venons de le voir à immuniser contre les germes vivants, on a poussé l'application de la méthode plus loin : on rend maintenant, par la sérothérapie, les poisons végétaux et les venins animaux, complètement inoffensifs.

Cette découverte a apporté à la théorie antitoxique des humeurs un puissant argument; nous la devons à Ehrlich pour les poisons végétaux de nature albuminoïde, l'abrine retirée du jequirity et la ricine extraite de l'huile de ricin. Les animaux, soumis aux injections de ces poisons à doses progressives, arrivent bientôt à en supporter des doses énormes sans le moindre inconvénient; et le sang de ces animaux, mélangé à des toxines végétales, peut être injecté impunément à des animaux normaux. Ehrlich

en conclut que le sang des animaux immunisés possède la propriété de détruire ces poisons végétaux, ou tout au moins de les neutraliser.

On arriva à des résultats identiques en travaillant sur les venins animaux. Calmette, Physalix, Bertrand sont parvenus à donner aux cobayes une immunité complète contre le venin des serpents; et le sérum de ces animaux possède, avec le pouvoir préventif, la faculté de guérir.

Les venins se comportent cependant d'une manière un peu différente des autres poisons.

Calmette a constaté, ce qui d'ailleurs avait été fait déjà pour certains poisons microbiens, que le pouvoir antitoxique du sérum antivenimeux n'est pas en rapport direct avec le degré d'immunité de l'animal. Des animaux incomplètement immuns peuvent fournir un sérum antitoxique. De plus tandis que, le plus souvent, la toxine et l'antitoxine de la diphtérie et du tétanos se neutralisent en s'unissant entre elles pour former une sorte de combinaison chimique, dans le sérum antivenimeux les deux substances peuvent exister côte à côte sans se combiner. On constate, en effet, que les venins résistent mieux que les antitoxines à l'action de la chaleur : après avoir subi une température de 70°, un mélange de toxine et de sérum antivenimeux récupère ses propriétés de poison. La chaleur a détruit l'antitoxine et respecté le venin ; les deux substances n'étaient donc pas combinées de façon à se neutraliser.

Voici une autre particularité curieuse des venins. Le pouvoir préventif et curatif du sérum antivenimeux n'est pas spécifique, il agit indifféremment sur tous les autres venins. Ainsi un animal immunisé contre le venin du *cobon di capella* résiste à tous les autres. De plus, Calmette a constaté que le sang des animaux vaccinés contre le tétanos et la rage rend inoffensif le venin avec lequel on le mélange; mais l'inverse ne se produit pas : le sérum antivenimeux ne neutralise pas l'action toxique du tétanos.

Deux questions encore pour finir ce chapitre.

Combien de temps faut-il pour acquérir cette immunité? et quelle est la durée de l'état réfractaire ?

En règle générale, le temps nécessaire pour provoquer l'immunité est très variable : il dépend et de la maladie, et du moyen d'immunisation employé. Si l'on emploie le microbe lui-même, ou ses produits de sécrétion, l'état réfractaire n'est obtenu qu'après plusieurs jours, une semaine en moyenne. Si l'on emploie, au contraire, le sérum préventif, enlevé à un autre animal, l'immunisation est immédiate et, de plus, d'une innocuité parfaite, puisque le sérum immunisateur n'est pas un poison.

Combien de temps peut durer cet état réfractaire ? Toute la vie, pour les fièvres éruptives, une dizaine d'années pour la variole ; un temps très court pour l'erysipèle. D'une façon générale, il semble que l'énergie et la durée de l'état réfractaire soit en rapport direct avec l'intensité de la maladie. L'immunité provoquée par le microbe virulent lui-même est toujours de longue durée. Les vaccinations chimiques confèrent une immunité moins longue, enfin celle que donne le sérum est momentanée, elle dure à peine quelques jours. Aussi emploie-t-on, suivant le résultat que l'on veut obtenir, la vaccination bactérienne pour conférer une immunité forte et durable, et la sérothérapie en vue d'obtenir une innocuité rapide mais de courte durée.

III.

L'HECOTIE DE L'IMMUNISATION:—.

Voyons maintenant quelle explication on donne de ces phénomènes. D'où viennent ces antitoxines que l'on oppose aux toxines, comme on oppose un contrepoison à un poison ? De deux choses l'une, ou on les a introduites

en même temps qu'on provoquait l'état réfractaire, ou elles se sont formées dans l'organisme il la suite de cette provocation. Dans la première hypothèse, les toxines elles-mêmes devaient se transformer en antitoxines à la suite d'un travail chimique qui nous échappe. Sans être absolument impossible, cette supposition paraît invraisemblable. Tout d'abord l'état réfractaire n'apparaît que de 4 à 6 jours après l'injection. Or, si le liquide injecté contenait dans les toxines elles-mêmes les substances protectrices, l'organisme devrait se trouver surtout réfractaire au moment où il contient le maximum de toxines, et non au moment où celles-ci sont déjà en grande partie éliminées. L'organisme se débarrasse des poisons et l'état réfractaire persiste, pendant un temps, variable il est vrai, mais de loin supérieur au temps nécessaire à leur complète élimination. De plus le sérum chauffé à 70° perd tout pouvoir bactéricide et immunisant, tandis que les toxines résistent à des températures de 100 et même de 120 degrés, sans perdre leur pouvoir vaccinant.

Concluons plutôt que ces substances protectrices sont fabriquées par l'organisme : ce sont les cellules du corps, rendues résistantes aux poisons, qui les sécrètent; c'est donc indirectement si l'on veut que les toxines les font naître, en surexcitant le pouvoir bactéricide comme Büchner le croit et beaucoup d'autres avec lui. En somme les plasmas du corps ne sont que les produits des cellules de l'organisme, et l'on ne devrait jamais parler, comme le dit Charrin avec beaucoup de raison, de théories cellulaires opposées à des théories purement humorales. Lorsqu'on fait usage de ce dernier mot c'est pour abrégé le discours et tout le monde sait à quoi s'en tenir.

Metschnikoff, cependant, continue à méconnaître le rôle important des humeurs. Il ne peut sans doute nier que le sérum de certains élimaux non seulement s'oppose au développement de certaines espèces microbiennes et même les détruit complètement; et il est bien forcé de recon-

naitre l'influence des antitoxines (t l'action des sérums ; il persiste à croire cependant que, dans la question de l'immunisation ou de l'immunité, le grand rôle, la part prédominante revient, non aux cellules mais aux leucocytes, qui trouvent dans les antitoxines des substances capables de les exciter à remplir leur rôle de gardiens avec plus de force et de succès; c'est pour cela qu'il donne à ces substances le nom de stimulines.

A cette théorie, Denys et Leclef viennent de répondre par un mémoire très intéressant sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène. Nous présenterons au lecteur une analyse complète de ce remarquable travail, où les méthodes employées et les résultats obtenus sont également intéressants.

Les auteurs vaccinent leurs lapins en leur injectant des doses croissantes de cultures virulentes. La virulence de ces cultures est telle qu'un dix-millième de centimètre cube du bouillon, dans lequel se fait la culture, provoque un érysipèle grave, dont l'animal guérit après trois ou quatre jours, et qui ne laisse d'autre trace qu'une légère perte de poids. Avant de pratiquer une seconde injection on attend que le lapin ait repris son poids primitif; on injecte alors une dose multiple de la première, et bientôt on obtient le résultat suivant : l'animal qui, après l'injection de un dix-millième de centimètre cube de culture souffrait d'un érysipèle fort, supporte un centimètre cube entier sans présenter d'autre trouble qu'un peu de rougeur à l'endroit de l'injection.

Les auteurs ont alors étudié comparativement, chez des animaux vaccinés et des animaux non vaccinés, la puissance et le rôle des deux facteurs de l'immunité, les humeurs et les leucocytes. Et cela *in vitro* et dans le corps de l'animal.

I. Action in vitro.

1° SÉRUM NORMAL. Le sérum des *lapins neufs* (c'est l'expression employée généralement pour désigner les

lapins non vaccinés) n'a, *in i-itro*, aucune action sur le streptocoque: celui-ci y pullule immédiatement; le développement dans le sérum est même plus rapide que dans le bouillon.

Le sérum des *lapins vaccinés* possède au contraire une action ralentissante marquée, sur la pullulation ; toutefois il n'a pas d'action bactéricide: on observe de suite un léger accroissement, du nombre des microbes ; ceux-ci ne sont donc pas tués, leur développement seul est ralenti, et ce n'est qu'après un certain nombre d'heures que la pullulation commence.

2° LEUCOCYTES NORMAUX. Pour se procurer des leucocytes en grand nombre, il suffit d'injecter dans la plèvre des cultures stérilisées, ainsi que nous l'avons vu dans le travail de Vandavelde. L'injection étant faite le soir, on est en possession, le lendemain, d'un exsudat renfermant des globules blancs en abondance.

A première vue cet exsudat semblerait pouvoir fournir un milieu convenable à l'étude de l'action des leucocytes, mais nous avons vu que la sérosité même de l'exsudat possède, vis-à-vis du staphylocoque, un pouvoir bactéricide intense. Les expérimentateurs devaient donc se mettre à l'abri de cette cause d'erreur, et ne pas ajouter à l'action des globules blancs celle de la sérosité.

De nombreuses expériences démontrèrent, en effet, que la sérosité de l'exsudat entrave considérablement, pendant vingt à trente heures, le développement du microbe. Il fallait donc étudier l'action des leucocytes dans un milieu n'ayant sur les microbes aucune influence nocive. Ils choisirent le sérum des lapins normaux, excellent milieu de culture où, comme nous venons de le dire, la pullulation s'établit de suite.

1. *Leucocytes normaux dans le sérum normal*. Des expériences faites dans ces conditions, il résulte que le sort des streptocoques ensemencés dans le sérum de lapin neuf contenant des globules blancs de lapin neuf dépend

de l'abondance de l'ensemencement. Si celui-ci est très large, il y a pullulation rapide ; s'il est modéré ou faible, il y a arrêt dans le développement. La réciproque se réalise aussi : plus on ajoute de leucocytes au sérum, plus le développement est retardé, et même, si on ajoute une quantité suffisante, on observe une diminution passagère du nombre des microbes qu'on retrouve englobés par les globules blancs.

Toutefois cette constatation ne nous apprend rien sur l'état des microbes au moment où ils sont englobés ; sont-ils vivants ou morts ? Car il faut se rappeler que, vraisemblablement, la substance nocive renfermée dans l'exsudat de la plèvre est un produit de sécrétion des leucocytes ; or, une fois dans le sérum normal les leucocytes ne continueront-ils pas à sécréter cette substance et à donner au sérum un pouvoir bactéricide qui le rendra capable de tuer les microbes et de les livrer aux leucocytes à l'état de cadavres ? Cette question doit être résolue avant de pouvoir conclure.

Après avoir laissé les leucocytes pendant un certain temps dans du sérum normal, on centrifuge le mélange afin d'en séparer les leucocytes, et l'on constate si oui ou non, après ce séjour, le sérum a acquis un pouvoir bactéricide. Or, le développement microbien se poursuit aussi bien dans ce sérum que dans le sérum normal qui n'a pas subi ce contact. La conclusion qui s'impose est donc celle-ci : Si dans le sérum normal additionné de leucocytes normaux le développement des streptocoques est entravé c'est aux leucocytes et à eux seuls qu'il faut l'attribuer.

Une autre observation très intéressante démontre que l'action antimicrobienne du sérum additionné de leucocytes ne dépend pas d'une substance dissoute, sécrétée par ces derniers. Si l'on ajoute à des tubes de sérum des quantités de plus en plus grandes de globules blancs, jusqu'à ce qu'ils soient gênés dans leurs mouvements par leur grand nombre, ils meurent beaucoup plus vite, serrés

ainsi les uns contre les autres au point de rendre le milieu visqueux, que dans des tubes où ils sont moins nombreux et plus libres dans leurs mouvements. Cela explique pourquoi on observe parfois une pullulation plus rapide dans un milieu très riche en leucocytes que dans un autre milieu moins riche. Leur action inhibitive dépend donc de leur vitalité : ils ont beau être légion, s'ils faiblissent ou s'ils meurent la multiplication des microbes s'établit aussitôt malgré leurs sécrétions ou malgré la dissolution dans le sérum des substances contenues dans leurs cadavres.

Il n'existe donc pas de *phagalyse* pour employer l'expression que Metchnikoff a inventée. Cette observation démontre que c'est une erreur de croire que la pullulation microbienne doit être fatalement précédée de la mort des globules blancs; au contraire, la multiplication commence, en général, quand les leucocytes jouissent encore de toute leur mobilité. L'examen sur la platine chauffante ne laisse aucun doute à cet égard.

En résumé, quand dans le sérum d'un animal neuf contenant des globules blancs d'un autre animal neuf, on sème des streptocoques, on observe un arrêt de courte durée dans leur développement, mais la pullulation est fatale. La phagocytose est peu active, bien que les leucocytes gardent leurs mouvements; et l'on peut les trouver encore tous vivants, sans signe de dégénérescence, dans un milieu transformé en une vraie culture de streptocoques.

2. *Leucocytes nonnaux dans le sérum vacciné.*

Si l'on porte les leucocytes d'un animal normal dans du sérum d'animal vacciné, et qu'on y introduise des streptocoques, on remarque que la pullulation est retardée pendant 24 heures environ. Aussi longtemps que les leucocytes restent vivants, la pullulation est arrêtée : ils exercent une phagocytose active et restent en vie beaucoup plus longtemps que les leucocytes du même animal placés en

face des mêmes microbes dans du sérum normal. Le leucocyte d'un animal neuf plonge dans le sérum d'un animal vacciné acquiert par conséquent, vis-à-vis du streptocoque, une vigueur toute nouvelle.

3. *Leucocytes d'un animal vacciné.* Indépendamment de l'action stimulante du sérum d'un animal vacciné, les leucocytes d'un vacciné jouissent-ils d'un pouvoir phagocytaire plus grand que ceux de l'animal normal? Pour résoudre cette question en évitant toute cause d'erreur, il fallait faire agir les deux espèces de leucocytes à comparer dans le même milieu, soit dans le sérum d'un animal normal, soit dans le sérum d'un animal vacciné. Placés d'abord dans du sérum normal les deux espèces de leucocytes s'y montrèrent aussi peu résistantes l'une que l'autre contre l'action du streptocoque; tandis que, comme nous l'avons vu, les leucocytes normaux dans du sérum de vacciné ont un pouvoir phagocytaire intense. Ainsi, le leucocyte normal acquiert là une puissance qu'il n'avait pas, et qui est égale à celle qu'exerce le leucocyte vacciné dans les mêmes conditions. La conclusion à tirer de ces expériences s'impose: le globe blanc vacciné doit son pouvoir au sérum.

II. Action in Corpore.

Jusqu'ici les auteurs dont nous analysons les recherches ne nous ont montré que les résultats obtenus *in vitro*. Ce qui se passe dans les tubes en verre se réalise-t-il aussi dans la nature?

1. *Sérum.* D'abord comment le sérum intervient-il dans le corps de l'animal? Pour répondre à cette question, on injecte des bouillons de streptocoques à dose mortelle dans la plèvre d'une série de lapins neufs et de lapins vaccinés; on sacrifie un animal de chaque série à des intervalles de temps déterminés et l'on examine l'état de la plèvre. Chez les animaux neufs le nombre des microbes augmente rapidement, immédiatement ou après un léger

arrêt; chez les animaux vaccinés, au contraire, le nombre des microbes diminue très vite et sans interruption pour disparaître après quelques heures. Les globules blancs affluent par diapedèse en nombre sensiblement égal dans les deux cas pendant les premières heures qui suivent l'injection. A quoi donc attribuer la disparition des streptocoques de la plèvre des animaux vaccinés ? A leur destruction par les humeurs ? - On serait porté à le croire après ce que nous avons dit de l'action microbicide du sérum vacciné; mais on constate que ces microbes qui disparaissent rapidement de la plèvre ne sont modifiés ni dans leur aspect ni dans leur affinité pour les colorants. - Seraient-ils détruits par les leucocytes ? Non, car la plus grande partie a disparu avant l'arrivée des globules blancs. Il est vrai qu'après plusieurs heures quelques globules apparaissent, mais leur nombre est minime et nous avons vu ce qu'il faut croire de la phagolyse. D'ailleurs, malgré de patientes recherches, Denys et Leclef n'ont jamais pu découvrir de microbes à l'intérieur des phagocytes. Reste donc une seule hypothèse : les streptocopes ont été entraînés hors de la plèvre par le courant lymphatique, et cela en moins de 3 heures.

Cette résorption a lieu chez les animaux normaux comme chez les vaccinés, seulement chez les premiers il y a, en même temps, une pullulation immédiate des microbes, suffisante pour compenser leur résorption et pour généraliser l'infection. - Par contre, chez les animaux vaccinés, il y a résorption sans pullulation concomitante, la plèvre est bientôt débarrassée de tous les microbes et l'infection est évitée. La pullulation a donc été entravée uniquement par la propriété que possède le sérum d'un animal vacciné de suspendre la pullulation du streptocoque.

2. *Leucocytes*. Dès lors on ne peut recourir à l'injection dans la plèvre pour mettre l'action des leucocytes en évidence : ils arrivent trop tard, le sort de la bataille est déjà décidé. C'est pourquoi Denys et Leclef provoquent une

inflammation purulente dans l'oreille où la résorption est lente, et étudient les microbes en place, au moyen des coupes microtomiques. L'examen de ces coupes confirme nettement les phénomènes observés *in vivo*.

Dans l'oreille des lapins neufs, les streptocoques injectés à dose notable pullulent de suite et ne sont pas englobés par les leucocytes qui affluent cependant en grand nombre. Au contraire, dans l'oreille des animaux vaccinés, il n'y a pas de multiplication, et, après quelque temps, les microbes introduits sont tous englobés par les leucocytes. Ces expériences décisives fournissent une nouvelle preuve de l'intervention directe du sérum dans la défense de l'organisme contre les microbes, et par conséquent de son action immédiate dans l'immunité artificielle. Denys pense qu'on a toujours confondu deux phénomènes bien distincts, l'arrivée des leucocytes au point attaqué par les microbes, et leur action phagocytaire. Sous l'influence des toxines diffusées et de l'inflammation suivie d'extravasation, les globules s'arrêtent et infiltrent les tissus infectés. Ils conservent pendant un temps considérable tous leurs mouvements amiboïdes et vivent à côté des microbes sans paraître s'opposer le moins du monde à leur pullulation. Pour que leur pouvoir phagocytaire entre en jeu, il faut l'intervention d'un facteur nouveau, l'action des humeurs.

Une expérience bien simple met en évidence la complète indépendance de ces deux phénomènes, afflux des leucocytes et phagocytose. A un lapin vivant encore deux jours après l'injection d'une dose de toxine mortelle, on prend l'exsudat remplissant toute la plèvre, et on constate qu'il renferme, à côté d'une véritable culture de streptocoques, une grande quantité de globules blancs bien mobiles. On le divise en deux parts : à l'une on ajoute un peu de sang ou de sérum normal; à l'autre un peu de sang ou de sérum d'animal vacciné et on les porte toutes deux à la couveuse. Après une demi-heure

on peut déjà constater que dans le tube contenant le sang vacciné tous les leucocytes sont bourrés de microbes, tandis qu'on n'en voit pas à l'intérieur de ceux que renferme l'autre tube.

Comme nous l'avons dit les leucocytes arrivent trop tard sur le champ de bataille, si les microbes deviennent leur proie c'est dans l'intérieur du corps et non à l'endroit infecté. Là ils sont impuissants à localiser l'infection, tandis que dans le courant circulatoire, ils rencontrent les microbes déjà affaiblis au contact des humeurs, et ils n'ont que des mourants à achever.

Il faut quelle est l'action du sérum vacciné sur les globules blancs. A la suite de Metschnikoff, Gabritschewsky explique une différence analogue de phagocytose dans l'infection diphtérique, en disant que le sérum antidiphtérique renferme une substance qui stimule l'action du phagocyte. Pour Denys, les recherches de cet auteur n'imposent pas cette conclusion, qui reste une pure hypothèse. Pour en faire une certitude, il aurait dû établir, avant tout, que l'antitoxine n'avait modifié que le pouvoir des leucocytes sans rien changer à l'action directe des humeurs sur les microbes, ce qu'il n'a pas démontré. Aucun fait sérieux d'ailleurs n'a été apporté en faveur de l'existence réelle des stimulines, nom donné par les savants de l'Institut Pasteur à des substances qui exciteraient les fonctions des leucocytes. Toute cette théorie ne s'appuie que sur des hypothèses ou sur des inductions plus ou moins subtiles, et l'on attend encore une expérience décisive. C'est une affirmation sans démonstration, écrit Charrin; et on est porté à partager son avis, surtout quand on songe aux effets immédiats de ces processus défenseurs soit *in vitro*, soit dans l'organisme, en présence des leucocytes, et même en leur absence, alors que les cellules à inciter font défaut. Comment concevoir cette stimulation dans l'expérience où l'on mélange la toxine à l'antitoxine, à moins de la faire

porter sur ce qui est soluble, sur ce qui ne vit pas! Sans doute cette stimulation existe; mais elle est générale et ne porte pas seulement sur les leucocytes. Tout ce que nous avons rapporté concernant la phagocytose, les états bactéricides, les principes antitoxiques a été vu et bien vu; il s'agit maintenant de fixer la part et de déterminer l'importance qu'il convient d'attribuer à chacun des éléments qui entrent en jeu. Pour le savant de l'Institut-Pasteur, chez l'animal malade, le leucocyte serait frappé de paresse, d'indolence; il serait secoué et fouetté par la substance vaccinante, ou stimuline. Or, rien dans les infections streptococciques ne démontre cette prétendue paresse. Les leucocytes arrivent aussi vite et en aussi grand nombre chez les animaux normaux que chez les vaccinés, et poussent des pseudopodes tout aussi mobiles. Où trouver place pour la paresse dans tant d'activité? D'ailleurs on pourrait tout aussi bien admettre que la substance vaccinante agit, non pas sur les leucocytes, mais sur un poison renfermé dans le corps du microbe ou versé par ce dernier dans le milieu ambiant et qui le rendrait inattaquable par le globule blanc. Il est aisé d'imaginer des hypothèses, mais elles réclament le contrôle des faits et leur interprétation sans idée préconçue.

Un de nos compatriotes, M. Bordet de l'Université de Bruxelles, vient de publier un travail fait dans le laboratoire de Metschnikoff sur les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés, et dont nous devons dire un mot. Voici comment il opère : il jette une ligature sur une oreille de lapin, ou autour de la patte d'un cobaye, et il compare le pouvoir bactéricide de l'œdème ainsi obtenu à celui du sang complet; il trouve ce dernier beaucoup plus bactéricide; et comme le sang renferme beaucoup plus de globules blancs que le liquide œdémateux, il en conclut que les globules blancs sont la source du pouvoir bactéricide. L'auteur, comme le fait remarquer Denys, se place dans de mauvaises conditions d'expéri-

mentation, car l'antitoxine étant une matière albuminoïde, transsude difficilement à travers les parois vasculaires, beaucoup plus difficilement que l'eau et les sels. En outre cette transsudation est provoquée d'une manière brutale, sans laisser à l'organisme toute sa puissance de réaction. La conclusion est donc au moins prématurée. M. Bordet opère aussi avec du sang appauvri en globules blancs par l'injection de particules fines; ici ses conclusions confirment entièrement les observations de Vandeveldé à l'institut bactériologique de Louvain. En 1894, un an avant M. Bordet, Vandeveldé a démontré que les exsudats sont d'autant plus bactéricides qu'ils sont plus riches en leucocytes et que l'exsudat, surtout après une diapedèse abondante, acquiert un pouvoir bactéricide vraiment extraordinaire.

On voit combien la question de l'immunité est complexe. Jusqu'ici on n'a guère considéré que deux des facteurs du problème, l'action du sérum et celle des leucocytes. Cette étude passionnante se poursuit partout avec acharnement. Partout aussi, on en est venu à se demander si les différents organes à sécrétion interne, dont la signification physiologique était presque inconnue, ne contribuent pas à donner au sang des propriétés nécessaires à la vie. Le corps thyroïde, les capsules surrénales, la rate, sont autant de ces organes dont les altérations ont, sur l'économie entière, un retentissement bien connu des pathologistes. Les physiologistes, Giey entre autres, ont entrepris de rechercher quelle part ces organes prennent dans l'état bactéricide du sang, quelles influences favorables ou nuisibles agissent sur la production des globules blancs. Les résultats ouvriront sans aucun doute de nouveaux horizons à la science et fourniront à la médecine de nouvelles applications pratiques. Mais, dès maintenant, le rôle des deux facteurs principaux de l'immunité est déterminé grâce au combat qui s'est livré autour des théories humoristes et phagocytaires.

Le moment est venu de concilier toutes les données expérimentales accumulées par les partisans de ces deux théories en apparence inconciliables et d'en faire la synthèse.

Voilà où en est le problème de l'immunité. Problème difficile, dont on ne fait qu'entrevoir le côté théorique mais qui stimule énergiquement, l'activité scientifique des chercheurs. Constatons, non sans quelque fierté, que nos jeunes savants des laboratoires de Bruxelles et de Louvain, occupent parmi eux une place très honorable. Il suffit de parcourir la revue de Louvain, LA CELLULE et les BULLETINS DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE, pour se faire une idée de la somme de travail dépensée par l'Institut bactériologique de notre université catholique. Depuis sa fondation, qui date de 10 ans, et sous la direction du professeur Denys, des travaux nombreux et de grande valeur en sont sortis; ceux du maître d'abord, et ceux des travailleurs dont il s'entoure et des élèves qu'il a formés.

IV

SÉROTHÉRAPIE.

Après avoir considéré la question au point de vue théorique, voyons la dernière conquête pratique résultant de tous ces travaux de laboratoire. La sérothérapie est née depuis quelques années à peine, et déjà elle occupe dans la thérapeutique une place d'honneur. Le nombre de maladies qu'elle guérit n'est pas grand encore, mais partout où elle est applicable, ses résultats sont magnifiques. Nous connaissons déjà son origine, voyons comment on l'a appliquée à l'homme.

Le sérum des animaux vaccinés jouit de propriétés étonnantes et sans préjuger de la nature intime de l'antitoxine qu'il contient, albumine ou diastase, sa puissance

dépasse l'imagination. Cette antitoxine diluée dans le sérum suffit à rendre inoffensives des doses énormes de poison. Je laisse la parole aux chiffres, ils sont assez éloquents.

Roux et Vaillard, pour immuniser les animaux contre le tétanos, se servaient de cultures qui, filtrées, tuaient un cobaye à la dose de 0.003 centimètre cube; or, un centimètre cube de sérum d'un cheval immunisé suffit à neutraliser trente fois son volume de toxine; la dose mortelle de 0.003 est donc neutralisée par 0.0001 de sérum. Pour préserver une souris, la quantité nécessaire est infinitésimale: 1 millionième de centimètre cube de sérum peut immuniser 1 gramme de souris, en d'autres termes, 1 centimètre cube suffit à préserver de la mort 1000 kilos de souris. Chacun de ces animaux pesant en moyenne 15 grammes, 1 centimètre cube peut immuniser 70 000 de ces animaux.

Pour la diphtérie, d'après Roux, la puissance est moins forte. Alors que pour le tétanos 1 millionième du poids de l'animal suffit à l'immunisation, ici un cent millième de ce poids est nécessaire. Denys est arrivé à produire du sérum qui immunise encore au cent et cinquante millième du poids de l'animal à immuniser.

Il est intéressant de savoir comment on évalue la quantité d'antitoxine d'un sérum: voici le procédé usité en Allemagne.

Sachant que la toxine diphtérique mélangée, dans le tube à réaction, à du sérum antitoxique est rendue inoffensive pour le cobaye lorsque la quantité de sérum est suffisante, et connaissant la dose minima mortelle pour le cobaye, soit 10 centigrammes par exemple, on mélange dix fois cette dose mortelle, soit 100 centigr. ou 1 centim. cube à des quantités variables (de 2 à 10 centigrammes) du sérum à éprouver, et on injecte ces mélanges à des cobayes. Supposons que tous ces cobayes meurent sauf le dernier qui a reçu 10 centigr. de sérum. On dira alors que 10 centigr. de sérum ont neutralisé dix fois la dose

mortelle, c'est-à-dire 100 centigr. de toxine. Behring prend pour unité ces 10 centigr. de sérum capables de neutraliser 100 centigr. de toxines, et le sérum doué de cette puissance est appelé par lui sérum normal. Si au lieu de 10 centigr. on ne doit employer que 1 milligramme pour neutraliser 100 centigr. de toxine, ce sérum a cent fois la valeur du sérum normal, il contient 100 unités Behring et une injection de 10 centimètres cubes, qui est une injection moyenne, contiendra 1000 unités Behring, On a obtenu à Hoescht et à Lonvain du sérum dont 10 centimètres cubes renfermaient 2000 unités.

Cette méthode allemande n'est employée ni en France ni en Belgique ; là on ne livre, en général, le sérum à la consommation que quand il immunise un cobaye au cent millième de son poids. C'est beaucoup plus sûr; la méthode est peut-être un peu plus longue, beaucoup plus difficile, mais elle est infaillible.

Behring et Kitasato, Après leur magnifique découverte, en tentèrent de suite l'application contre la diphtérie humaine. Un grand nombre de savants allemands, de 1892 à 1894. suivirent leur exemple, et les succès obtenus en clinique par Ehrlich, Kossel, Wasserman, Aronson, déterminèrent l'installation à Hoescht d'un institut pour la fabrication en grand du sérum antidiphtérique. Au lieu du chien, du mulet, de l'âne, on se servit du cheval. Ces résultats étaient connus dans le monde savant, lorsque Roux, Martin, Chaillou commencèrent en France des recherches qui aboutirent à la confirmation des découvertes des savants allemands. Avant le congrès de Budapest, où Roux communiqua ses résultats, Charrin avait déjà signalé tous ces faits dans un article de la SEMAINE MÉDICALE. Aussi quand la presse politique belge annonça bruyamment la prétendue grande découverte, le public seul crut à sa nouveauté, et ce fut (1). Roux lui-même, qui se chargea de le détromper (1).

(1) ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR, U septembre 1894, p. 611.

En Belgique, à peu près en même temps qu'en France, Denys avait aussi commencé des expériences de contrôle et les hommes au courant de la science bactériologique n'ignoraient rien de ces recherches.

Voici d'ailleurs quelques statistiques publiées avant la communication de Roux à Buda Pesth, et relatives à la diphtérie traitée par le sérum :

Schubert 34 cas, mortalité de 18 p. c.; Canon 15 cas, mortalité 20 p. c.; Kossel 233 avec 77 p. c. de guérisons; ce dernier avait déjà constaté que les décès sont d'autant moins fréquents que l'injection de sérum est plus proche du début de la maladie. Pour les enfants au-dessus de 9 ans, le nombre des guérisons était de cent pour cent. On était donc loin de la mortalité antérieure qui atteignait 53 p. c.

Quelques mois après la communication de Roux, Denys, avec le sérum fabriqué à Louvain, obtenait 86 p. c. de guérisons.

Roux et Martin ont publié une statistique très importante où ils ont le grand mérite d'avoir dans l'étude de la diphtérie fait la part des complications dues aux streptocoques. En isolant les malades atteints de diphtérie pure, ils ont constaté cent pour cent de guérisons.

La sérothérapie est maintenant généralisée: on fabrique du sérum à Londres, en Italie, à Iloesch, à Paris, à Louvain, en Hollande. De Louvain on expédie en moyenne 5 litres de sérum par mois.

Une chose est certaine maintenant, c'est que cette méthode a abaissé de 50 p. c. la mortalité. C'est un résultat qu'aucune autre méthode de traitement n'a donné jusqu'ici. L'administration du remède est facile, son action est rapide et inoffensive, l'état général du malade s'améliore presque instantanément, et les complications du côté des voies urinaires sont rapidement amendées. Je ne dirai rien de plus du traitement, et je ne parlerai ni de la production du sérum par les chevaux, ni du moyen de le préparer; tout cela a été dit et redit par tous les journaux.

J'attirerai seulement l'attention sur deux précautions importantes : les parents appelleront le médecin le plus tôt possible, car plus l'injection du sérum est proche du début de la maladie plus le sérum est actif; et le médecin fera, ou fera faire, l'examen bactériologique des fausses membranes et de l'arrière-gorge des malades.

Le sérum antistreptococcique est de date plus récente. Dans une communication déposée à la fin de l'année dernière, Denys et Leclef font part des résultats magnifiques obtenus avec le sérum des chevaux immunisés contre le streptocoque, dans les maladies graves que cet organisme occasionne.

Dix cas de péritonite postopératoire, maladie toujours mortelle, ont été guéris quoique l'état fut si grave que les chirurgiens désespéraient. Une malade atteinte d'infection puerpérale a succombé, mais l'affection a été reconnue mixte, le bacille commun de l'intestin était associé au streptocoque; or nous savons que l'action du sérum est spécifique. Plusieurs pyémies généralisées au dernier degré, ont été guéries.

Marmorek opérant sur un champ d'observation plus vaste apporte des résultats tout aussi satisfaisants. Seize femmes atteintes de fièvre puerpérale ont reçu du sérum; une d'entre elles était infectée par le *bacterium coli* seul, elle doit donc être éliminée de la statistique; voici alors comment elle se répartit :

Sept cas à streptocoques seuls : aucun mortel.

Trois cas à infection mixte de streptocoque et de bacille commun : 3 mortels.

Cinq cas à infection mixte de streptocoque et de staphylocoque : 2 mortels.

Les statistiques sont tout aussi rassurantes dans d'autres maladies telles que phlegmons, angines, scarlatine. Dans ces dernières affections on peut injecter dans n'importe quelle partie du corps comme on le fait pour la diphtérie.

Dans les cas d'érysipèle, Denys conseille d'éparpiller

les injections autour du foyer d'infection de manière que le sérum soit repris par la circulation lymphatique qui traverse l'endroit malade. Il circonscrit au besoin tout le bord de la plaque érysipélateuse.

Le sérum ainsi appliqué agit vraiment comme un topique.

On doit injecter une quantité de sérum beaucoup plus grande que dans la diphtérie; la chose se conçoit sans peine, les malades atteints de ces affections sont en général plus âgés et les lésions plus étendues. On injecte souvent 150 à 200 centimètres cubes. Le malade éprouve un soulagement presque immédiat, mais après un laps de temps variable de 6 à 8 jours, une réaction fébrile apparaît accompagnée d'urticaire et de malaise général. Ces réactions se sont montrées bien rares jusqu'ici, quoique parfois très intenses; mais devant la gravité du péril écarté, cette considération n'a pas de valeur.

Cette dernière découverte est peut-être plus grande que celle du sérum antidiphtérique; car on sait combien de maladies le streptocoque peut causer; les péritonites, pyémies, infections puerpérales sont des affections qui pardonnent rarement. On peut maintenant entrer en lutte contre toutes ces maladies, et le chirurgien qui, dans les opérations abdominales et surtout dans la pratique hospitalière, avait à craindre l'infection streptococcique pourra garantir ces malades en faisant, avant l'opération, une injection préventive de sérum.

Resterait à trouver un sérum contre le bacille commun et contre la tuberculose. L'ardeur avec laquelle on travaille partout dans cette voie, notamment à Louvain, permet d'espérer, peut-être à bref délai, cette nouvelle conquête.

Imprimerie 1^o1, LEUNIS & GEUTERICK, 30, rue des Orphelins, Louvain
Même maison à Bruxelles, 11, rue des Ursulines.

