

Immunisation locale; pansements spécifiques / [Alexandre Besredka].

Contributors

Besredka, A. 1870-1940.

Publication/Creation

Paris : Masson, 1925.

Persistent URL

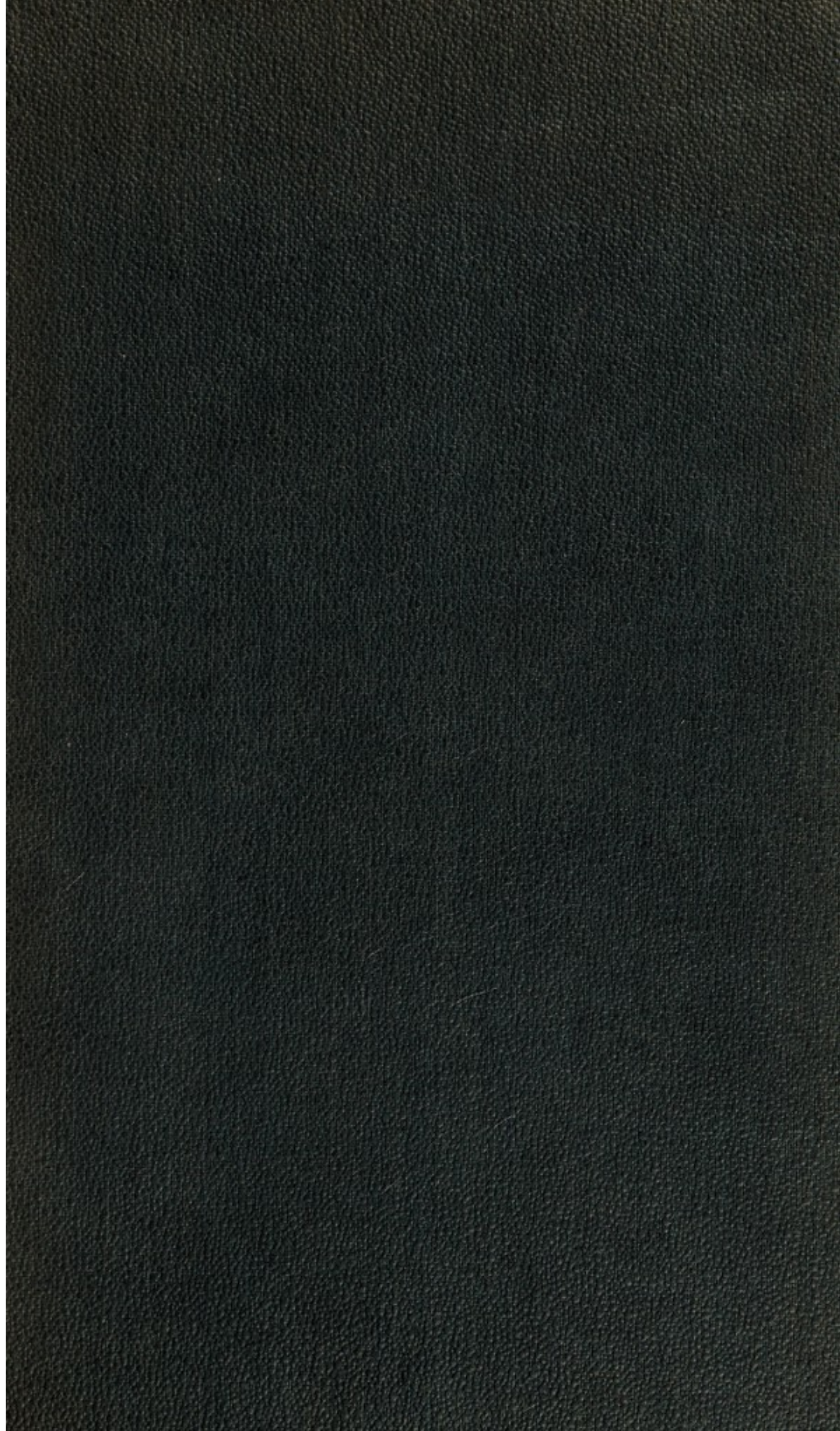
<https://wellcomecollection.org/works/hytz39gy>

License and attribution

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>





22102060844


Med
K15457

Research Institute
R.V.C.

July. 7. 1926.

THIS BOOK
IS THE PROPERTY OF THE
ROYAL VETERINARY COLLEGE
CAMDEN TOWN





Digitized by the Internet Archive
in 2017 with funding from
Wellcome Library



<https://archive.org/details/b29822154>

IMMUNISATION LOCALE

PANSEMENTS SPÉCIFIQUES



THE
DEPARTMENT OF
PATHOLOGY
LIBRARY

A. BESREDKA
PROFESSEUR A L'INSTITUT PASTEUR

IMMUNISATION LOCALE

PANSEMENTS SPÉCIFIQUES

PARIS
MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain

1925

114746020

*Tous droits de traduction,
de reproduction et d'adaptation
réservés pour tous pays*

Copyright by Masson et C^{ie}

===== 1925 =====

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	welMOmec
Call	
No.	QW

*A la mémoire vénérée
d'Elie Metchnikoff*

PRÉFACE

Notre but, en publiant ce petit volume, est de faire connaître à ceux qu'intéresse le problème de l'immunité, une voie différente de celle qui a été suivie jusqu'à présent.

L'idée de l'immunisation locale, telle que nous la concevons, c'est-à-dire sans participation obligatoire d'anticorps, sort à peine des nimbés.

Elle s'appuie déjà sur un nombre considérable de faits. Des phénomènes qui ne trouvaient pas d'explication dans les théories régnantes, s'éclairent à la lumière de cette nouvelle conception. Des applications, ressortissant à la vaccination et à la vaccinothérapie, en découlent et sont consacrées par la pratique de tous les jours.

Il n'entre pas dans notre intention de réunir ici tous les faits relevant de l'immunité locale. Pour alléger l'exposé, nous avons omis tout ce qui a trait à l'infection cholérique et à la vaccination anticholérique, à la fièvre aphteuse, à la vaccine et à la vaccination antivariolique, à d'autres encore.

Nous avons choisi, pour faire ressortir l'idée directrice, quelques infections-types, qui intéressent la peau ou l'intestin.

Les quatre chapitres qui leur sont consacrés renferment des expériences de laboratoire; celles-ci sont agrémentées de place en place de relations épidémiologiques ou d'observations cliniques.

• Le cinquième chapitre, qui est le dernier, est consacré à des considérations théoriques, à ces « illusions de l'expérimentateur », suivant l'expression de Pasteur (1), « qui servent de guide et qui s'évanouissent le long du chemin que l'on parcourt ».

On y trouvera exposée la théorie de l'immunité locale, qui nous paraît être l'expression de la vérité d'aujourd'hui. A l'heure actuelle, elle suscite des recherches, elle anime des discussions; là est son intérêt.

Nous sommes loin de croire à sa pérennité: le sort de ses aînées la guette. Mais qu'importe! Les théories s'envolent, les faits restent. Toutes éphémères qu'elles soient, les théories ont leur raison d'être. N'est-ce pas, à propos des idées préconçues en biologie, que Claude Bernard, le créateur de la méthode expérimentale, a dit que ce sont elles qui édifient la science, qui constituent le *primum movens* de tout raisonnement et qui répondent à l'aspiration de l'esprit vers l'inconnu (2)?

(1) Lettre à BLANCHARD, *C. R. Acad. Sciences*, t. XI, 1880.

(2) *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*.

THIS BOOK
IS THE PROPERTY OF THE
ROYAL VETERINARY COLLEGE
CAMDEN TOWN

CHAPITRE PREMIER

CHARBON

- I. — ÉTAT DE LA QUESTION PENDANT LA PÉRIODE DE 1850 A 1920 :
 - a. — *Bactéridie* : Ravages du *sang de rate*. Fréquence de la pustule maligne chez l'homme. Idées que l'on se faisait des causes de ces infections. Premières recherches de DAVAINE en 1850. Accueil qui leur a été fait. Opinion de DELAFOND en 1860. Démonstration de DAVAINE que les bactéridies constituent seules le virus charbonneux. Objections de JAILLARD et LEPLAT. Critiques de COLIN, de SIGNOL, de Paul BERT. Intervention de PASTEUR et triomphe des idées de DAVAINE.
 - b. — *Infection naturelle* : Rôle des animaux enfouis dans la terre. Expériences de Pasteur. Transmission du virus par les vers de terre. Reproduction du charbon par voie digestive. Prophylaxie anticharbonneuse. Recherches de DAVAINE sur la pustule maligne et le rôle des mouches. Contamination par la voie cutanée.
 - c. — *Vaccination* : Expérience de PASTEUR sur le choléra des poules. Non-récidive du charbon. Virus atténués. Expérience de Pouilly-le-Fort.
- II. — ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION (1921 A 1925) :
 - a. — *Recherches personnelles* : Réaction cutanée chez le cobaye, à la suite du badigeonnage de la peau rasée au moyen du premier vaccin. Effets du badigeonnage au moyen du deuxième vaccin chez le cobaye neuf, comparativement au cobaye déjà badigeonné avec le premier vaccin. Cutivaccination du cobaye par badigeonnage. Cutivaccination par injections intradermiques. Mécanisme de l'immunité anticharbonneuse. Absence d'anticorps. Rôle de l'appareil cutané dans l'infection charbonneuse. Non-réceptivité des autres appareils. Explication de l'immunité générale consécutive à la cutivaccination. Remarque générale sur l'autonomie des organes.

b. — Recherches faites par divers auteurs : BALTEANO étudie la réceptivité de divers organes du lapin et l'immunisation du cobaye par la voie cutanée. VALLÉE constate la cutiréceptivité des bœufs. BOQUET fait ingérer du virus aux cobayes ; il trouve des bactériidies dans le sang et fait ressortir l'importance du traumatisme cutané dans la production du charbon. Expérience de même ordre consistant dans la ponction du péritoine renfermant des bactériidies. Recherches de PLOTZ sur les lapins auxquels on introduit sous la peau des ampoules renfermant des bactériidies. Leur non-réceptivité marchant de pair avec l'absence d'immunisation. Résultats discordants de BACHMAN, BELTRAMI et ROMAT ; leur explication par le traumatisme persistant de la peau. Injections sous-muqueuses de BOQUET. Charbon sans œdème cutané. Recherches de AÏTOFF sur la non-réceptivité de la muqueuse oculaire. Non-réceptivité de la muqueuse respiratoire. Mécanisme de l'immunisation anticharbonneuse. Objections de LEDINGHAM.

c. — Application du principe de la cutivaccination à des animaux de grande taille : Recherches sur les chevaux de BROCC-ROUSSEU et URBAIN. Expérience de NICOLAS dans l'Armée du Levant. Expérience de VELU sur les moutons. Conclusions générales.

REPORTONS-NOUS par la pensée à soixante-quinze ans en arrière, au moment où le biologiste bien connu Rayet, ému par les ravages du *sang de rate* dans la Beauce, prit l'initiative de convoquer les médecins et les vétérinaires d'Eure-et-Loir pour la lutte contre les « maladies charbonneuses ».

C'est ainsi que l'on désignait à l'époque les épidémies qui depuis des années occasionnaient d'importants dommages à l'agriculture. Les pouvoirs publics en étaient fort préoccupés, tant en France qu'à l'étranger. Peu de contrées dans le monde n'eurent pas à en souffrir. Les pertes annuelles se chiffraient par centaines de millions de francs.

La pustule maligne de l'homme faisait également des victimes ; déjà on n'ignorait pas qu'elle se prenait par suite de la pénétration sous l'épiderme du sang charbonneux.

On était unanime à reconnaître que la lutte contre le « mal noir » ne saurait être menée à bonne fin, tant que l'on n'aurait pas établi son mode de propagation ; mais, où l'accord cessait, c'est lorsque la question était portée sur la nature du virus et les conditions qui favorisaient sa dissémination. Si les uns croyaient à la contagion, d'autres — beaucoup plus nombreux — se refusaient à l'admettre. Ceux-ci rendaient responsables des facteurs les plus variés : la constitution du sol, les fourrages moisiss, l'excès de la nourriture ou, au contraire, le régime trop uniforme ou, enfin, des influences atmosphériques.

La maladie pouvant se communiquer à distance, sans contact direct préalable entre animaux sains et malades, d'aucuns invoquaient un virus volatil. D'autres encore incriminaient, sans grande conviction d'ailleurs, des animalcules invisibles ou des ferments.

Des assertions aussi variées n'étaient pas faites pour fixer les intéressés sur la manière d'éviter la maladie. Aussi vit-on prévaloir l'opinion, chère aux médecins de l'époque, que le mal résidait dans « l'état pléthorique, congestif ou apoplectique des bêtes ». Partant de là, les praticiens se mirent à les décongestionner, c'est-à-dire, à pratiquer des saignées à tour de bras, tout en négligeant de prendre les précautions les plus élémentaires de prophylaxie.

C'est au milieu de ce désarroi général, dans cette ambiance hostile à l'idée de la contagion, que prit corps la notion de l'origine microbienne du charbon. C'est au département d'Eure-et-Loir qu'échut l'honneur d'être le berceau de la bactériologie, chef de file des microbes pathogènes.

Ce fut en 1850. Rayer emmena avec lui à Chartres, où il devait présider les travaux de la Commission, son jeune préparateur C.-J. Davaine. Esprit chercheur et observateur, Davaine concentra aussitôt son attention sur l'étude du sang. En examinant les moutons morts de charbon, il ne tarda pas à remarquer la disposition particulière des globules rouges : au lieu d'être séparés les uns des

autres, les globules se présentaient sous forme de paquets irréguliers, agglutinés en amas. Un autre fait qui le frappa tout autant, fut la présence dans le sang de petits corps immobiles, filiformes, ayant environ le double de longueur d'un globule sanguin. Bien timidement Davaine émit l'idée que ces petits corps pouvaient ne pas être étrangers à l'agent de la maladie... Que d'audace fallut-il à ce jeune préparateur, pour prétendre qu'un organisme supérieur, aussi complexe que le mouton, puisse être envahi et surtout détruit par un vibrionien minuscule, comme on disait en l'an 1850 !

La première note de Davaine à ce sujet, présentée à la Société de Biologie, parut aux yeux de ses contemporains de bien peu d'importance ; aussi ne souleva-t-elle guère de discussions. Elle tomba aussitôt dans l'oubli.

Ce ne fut que beaucoup plus tard que Davaine, incité par les travaux de Pasteur sur le ferment butyrique, revint à la charge. Bien que les esprits fussent déjà mieux préparés, le jeune savant eut à subir de nombreux assauts aussi ardents que multiples.

On n'ignorait plus la présence des vibrioniens chez les animaux morts d'infections. Mais nul ne s'avisait de voir en eux une cause possible d'infection. Les vibrioniens étaient considérés comme provenant de la décomposition *post mortem*, ou bien comme des trouvailles accidentelles, sans rapport aucun avec l'infection. « Ils ne préexistent pas à la mort », déclarait-on. Cela voulait dire qu'ils n'exis-

tent pas chez l'animal pendant la maladie, mais n'apparaissent qu'après la mort.

Les idées de Davaine étaient fort peu populaires dans le milieu vétérinaire. On peut en juger par ce qu'en pensait Delafond, un des maîtres des plus distingués de l'Ecole d'Alfort. « Je suis loin de prétendre que ce soient ces productions qui engendrent la maladie et que la nature propre du virus qui transmet la maladie soit due à leur existence ». Cela fut écrit en 1860, c'est-à-dire dix ans après la découverte de Davaine.

Malgré le scepticisme des savants officiels, Davaine tint bon. Il présenta à l'Académie des Sciences une série de notes où il affirma avec force l'importance de ses « infusoires filiformes » et leur rôle probable dans le sang de rate. En 1863, il leur donna le nom de bactéridies, conservé depuis.

Une de ses notes mérite d'être rappelée ici. Elle est intitulée : « Expérience ayant pour but de prouver que les bactéridies constituent seules le virus charbonneux ». Elle est curieuse, car elle nous reporte aux méthodes de travail de jadis ; elle nous fait ainsi mesurer le chemin parcouru par la technique bactériologique. La voici en quelques mots.

Quelques gouttes de sang charbonneux desséché sont délayées dans de l'eau distillée (30 cc.), contenue dans un vase étroit. Au bout de vingt-quatre heures, la plupart des bactéridies gagnent le fond du vase ; il en reste très peu dans les couches supérieures. Pour prévenir la putréfaction, l'eau de la moitié supérieure du vase est remplacée par de l'eau

nouvelle ; cette opération est renouvelée plusieurs fois. Le liquide reste parfaitement transparent, sauf à sa partie inférieure qui est légèrement trouble. Une goutte du liquide supérieur est inoculée à un cobaye : l'animal reste indemne. Une goutte du liquide inférieur, inoculée à un autre cobaye, provoque le charbon mortel.

Telle fut l'expérience qui devait prouver que « la maladie n'est pas en nous, de nous et par nous », comme on le croyait à l'époque, mais que la maladie est due à un agent qui est hors de nous.

Si cette démonstration ne paraît pas de nos jours suffisamment rigoureuse, la technique mise en œuvre par Davaine n'en mérite pas moins d'être retenue par tous ceux qui aiment à remonter aux sources.

Davaine avait beau multiplier ses démonstrations, il n'arrivait pas à convaincre ses adversaires.

Le charbon n'est point une maladie parasitaire, déclarèrent Jaillard et Leplat ; le sang des animaux infectés ne renferme pas de parasites. « La bactériodie n'est qu'un épiphénomène de la maladie », telle fut la conclusion de ces deux professeurs du Val-de-Grâce.

Davaine reprit ses expériences. Il se plaça dans les mêmes conditions que ses contradicteurs. Il lui fut, en effet, impossible de constater la présence des bactériodies dans le sang. « Il ne pouvait pas en être autrement », ajouta malicieusement Davaine, car la maladie prise par Jaillard et Leplat pour le

charbon était de toute autre nature. Et pour cause : l'animal charbonneux, quand il est abandonné à lui-même, subit une putréfaction ; les vibrions septiques font leur apparition et masquent les bactériidies. Celles-ci finissent par disparaître du sang, et le charbon fait place à une infection nouvelle. C'est cette confusion de deux maladies qui fut la cause de l'obscurité qui enveloppa pendant de longues années la nature des maladies dites charbonneuses.

Les adversaires de Davaine ne se tinrent pas pour battus. Qu'il nous suffise de mentionner les critiques acerbes de Colin, « ce grand partisan de la spontanéité de toutes les maladies », suivant le mot de Pasteur. Rappelons l'objection de Signol qui, dans une note envoyée à l'Académie des Sciences (1875), disait qu'il suffisait d'asphyxier un animal sain, pour que son sang devînt virulent et renfermât des bactériidies identiques à celles du charbon.

Et combien plus impressionnante encore fut cette autre expérience qui déclencha une vraie tempête de discussions : « Je puis faire périr la bactériдие dans la goutte de sang par l'oxygène comprimé, inoculer ce qui reste et reproduire la maladie et la mort, sans que la bactériдие se montre. Donc, les bactériidies ne sont ni la cause, ni l'effet nécessaire de la maladie charbonneuse ».

Ces lignes parurent vingt-sept ans après la découverte de Davaine. Elles eurent d'autant plus de portée que celui qui les signa fut un des expérimentateurs les plus habiles et les plus écoutés de l'époque : Paul Bert.

Ces conclusions, on le sut plus tard, reposaient sur une erreur d'interprétation. Paul Bert ignorait les spores que Robert Koch avait décrites dans son mémoire célèbre de 1876. Il fallait toute l'autorité de Pasteur pour apaiser les controverses déchaînées. Cette intervention fut salutaire à Davaine : comme par enchantement, tous les contradicteurs se turent.

Il fallut donc des recherches multiples, des polémiques retentissantes, pour prouver que la maladie du sang de rate n'était ni un fait des sortilèges ou des maléfices, comme le croyaient les agriculteurs ; qu'elle n'était provoquée ni par un virus volatil, ni par un animalcule, comme le croyaient les vétérinaires ; qu'elle était simplement due à une plante microscopique. Il fallut plus d'un quart de siècle d'efforts et de discussions ardentes pour faire ressortir une vérité qui, de nos jours, demande quelques instants pour éclater aux yeux des moins initiés.

Cette page d'histoire que nous venons d'évoquer est si intimement liée à Davaine que l'on ne saurait nous en vouloir, si nous ajoutons quelques traits personnels caractérisant cette belle figure de savant. Le grand chercheur, qui a tant mérité de la bactériologie, fut aussi un grand modeste ; il ne recherchait ni places, ni honneurs, n'ayant d'autre ambition que de bien faire et d'être utile. Pendant de longues années, pour ne pas dire presque toute sa vie, il eut à tenir tête à une opposition aussi vive que générale. Ce n'est que vers la fin de sa carrière qu'il réussit à faire triompher ses idées. La prédic-

tion d'Andral que « les bactéries conduiront un jour Davaine à l'Institut » ne se réalisa pas : il ne put y entrer, malgré l'appui de Pasteur. Il est mort en 1882, à l'âge de 70 ans (1).

(1) LABOULBÈNE, *Notice sur C.-J. Davaine*, 1884.

LA découverte de Davaine orienta dans une nouvelle voie la lutte contre le charbon. Une incertitude n'en existait pas moins, quant aux conditions qui favorisent sa propagation. Il était, certes, fort utile de connaître le germe que l'on avait à combattre ; ce n'était pas cependant suffisant. Il fallait aussi connaître d'où vient le virus et quel en est l'agent de transmission. Ces deux problèmes importants d'épidémiologie ont été résolus, on le sait, par les expériences de Koch et celles de Pasteur. Rappelons-les en quelques mots.

Pasteur se demanda si ce ne sont pas les animaux charbonneux, enfouis dans la terre, qui constituent des réservoirs de virus. De l'hypothèse, il passa aussitôt à l'expérience. A de la terre arrosée d'eau de levure et d'urine, il ajouta du sang charbonneux. Il vit, quelque temps après, des bactériidies s'y multiplier, puis s'y résoudre en « corpuscules-germes ». Cette terre, abandonnée pendant des mois, fut reprise ensuite par Pasteur. Il y découvrit des spores, toutes prêtes à germer et capables de donner le charbon mortel.

Parallèlement à cette expérience de laboratoire, Pasteur en fit une autre, qui se rapprochait davantage des conditions réalisées dans la nature.

Dans le jardin d'une ferme, où l'on avait enfoui des moutons morts spontanément de charbon, il constata, deux ans après, dans la terre, des bactériidies à la fois vivantes et virulentes. Fait des plus

intéressants, les bactéridies furent trouvées en grand nombre au ras du sol, en dépit du pouvoir filtrant de la terre. La question se posa aussitôt : qu'est-ce qui a pu les faire sortir des couches profondes où elles avaient été enterrées ?

Pasteur n'hésita pas à en accuser les vers de terre. Ce sont ces vers, déclara-t-il, qui doivent jouer le rôle de messagers des bactéridies et les ramener à la surface.

C'est là, dut-il penser ensuite, une émigration, qui n'est pas sans présenter de graves conséquences. Car, les excréments des vers de terre, revenus à l'air, se désagrègent en poussière. La poussière, en se répandant sur les plantes, souille les récoltes. Les animaux, qui viennent brouter l'herbe, avalent forcément du virus. Ils peuvent donc contracter le charbon. C'est ainsi que les corpuscules brillants deviennent probablement, sur les terres de paccage, des agents de propagation des épidémies.

Des vues d'esprit, que tout cet enchaînement ?

Pas du tout. Pasteur n'eut pas de peine à prouver que l'on pouvait provoquer le charbon, en nourrissant les moutons avec de la luzerne souillée de bactéridies. L'expérience réussit surtout lorsqu'on mêle à la nourriture des objets piquants : tels qu'extrémités pointues de feuilles de chardon desséché ou barbes d'épis d'orge, coupées en morceaux.

Nous verrons, dans la suite, combien cette expérience de Pasteur éclaire le mécanisme de l'infection expérimentale ; pour le moment, récapitulons les faits relatifs à l'infection naturelle.

Le virus charbonneux gît dans la terre où sont enfouis des cadavres infectés ; cette terre s'enrichit de spores charbonneuses ; ces spores sont ramenées à la surface de la terre par les vers et se répandent sur les fourrages ; les fourrages, ingérés par les animaux, communiquent la maladie.

Les lombrics ne sont pas seuls à assurer la transhumation des spores des couches profondes de la terre au ras du sol. Certains insectes, vivant dans la terre et revenant de temps en temps à l'air, sont capables d'en faire autant. Il en est de même des labours un peu profonds de la terre et des défoncements du sol, susceptibles également de favoriser l'ascension des bactériidies vers la surface et, partant, la souillure des herbes.

La propagation du charbon par cadavres infectés ainsi établie, la prophylaxie se trouva toute tracée. Pour éviter les épidémies, il n'y avait qu'une seule mesure à prendre : enfouir les animaux loin des champs destinés soit à la récolte des fourrages, soit au paccage des moutons.

La voie digestive est-elle la seule par laquelle s'opère l'infection dans la nature ?

Bien avant les recherches de Pasteur, Davaine attira l'attention sur la possibilité de contamination par la voie cutanée. C'est en étudiant la pustule maligne chez l'homme, qu'il fut amené à envisager la peau comme une porte d'entrée éventuelle de l'infection charbonneuse.

Une expérience curieuse, aujourd'hui oubliée,

devait, dans l'esprit de Davaine, prouver l'origine unique de la pustule maligne chez l'homme et du sang de rate chez les animaux.

Un cautère chauffé dans l'eau bouillante est appliqué sur la peau d'un cobaye. Dès que les vésicules paraissent, il y introduit, en évitant de blesser les vaisseaux, un peu de sang charbonneux. Le premier jour, il ne se passe rien d'anormal. Mais, dès le lendemain, il se montre une vésicule qui peu à peu s'élargit; elle s'entoure d'une auréole rouge et se remplit de bactériidies.

Ce fut la reproduction expérimentale de la pustule de l'homme chez le cobaye et *eo ipso* la preuve de l'inoculabilité du charbon par la voie cutanée.

Etant donnée la quantité infiniment faible de sang charbonneux, nécessaire pour provoquer le charbon chez l'homme, Davaine supposa que les piqures des mouches suffisaient pour créer la pustule maligne chez l'homme. Dans la suite, il était porté à croire que, même chez les animaux, les mouches pouvaient ne pas être étrangères à la dissémination du virus : les mouches inermes, en déposant sur les plaies cutanées des débris infectés; les mouches piquantes, en portant à l'animal sain le sang recueilli chez l'animal infecté.

Notons que si, chez les animaux, le rôle des mouches ne peut pas être démontré avec toute la rigueur voulue, l'infection initiale de la peau chez l'homme ne saurait être contestée. Davaine s'est beaucoup occupé de la structure histologique des pustules; il étudia notamment la distribution des

bactéridies dans ses différentes couches. Or, dans une série de notes, présentées à l'Académie des Sciences de 1872 à 1881, Davaine a montré que la pustule maligne de l'homme est toujours superficielle au début; qu'elle se produit d'abord sous l'épiderme, dans la couche muqueuse de la peau, tout à fait dénuée de circulation sanguine; que les bactéridies envahissent ensuite le tissu cellulaire sous-cutané et amènent de l'œdème; que ce n'est qu'ultérieurement, que les bactéridies pénètrent dans le sang et dans les organes interne, bref, que la maladie devient générale.

En résumé, dans les conditions naturelles d'infection, la bactéridie attaque l'animal soit par la voie digestive, soit par la voie cutanée. Il y a donc plus de quarante ans que furent établies : la cutiinfec-tion par Davaine et surtout l'entéroinfection par Pasteur.

« **J**'OSE espérer que bientôt le charbon deviendra aux yeux de tous une maladie non moins simple que la gale et les teignes, une maladie que la science expliquera, que l'hygiène rendra de plus en plus rare, si même elle ne la fait pas disparaître des contrées qui sont dévastées depuis le commencement du siècle ». Ces prévisions, formulées par Davaine en 1870, se réalisèrent, en partie, dix ans plus tard, à la suite des recherches de Pasteur.

C'est à l'occasion du choléra des poules que Pasteur découvrit, nul ne l'ignore, le principe merveilleux de l'atténuation : il a vu qu'une poule, injectée avec du virus atténué de choléra, est à l'abri d'une atteinte grave ou mortelle, causée par le virus du choléra non atténué.

N'en serait-il pas de même pour le charbon ? se demanda naturellement Pasteur. *A priori*, il doit en être ainsi, se dit-il, si toutefois le charbon est une maladie qui ne récidive pas.

Une observation, venue fort à propos, apporta à Pasteur le renseignement cherché. Une vache, devenue malade à la suite d'une inoculation de virus charbonneux, présenta de l'œdème et une forte élévation de la température. L'infection s'arrêta là. Ce fut donc une excellente occasion de résoudre le problème de la non-récidive.

En effet, éprouvée dans la suite, la vache se montra réfractaire au virus.

« Par mes communications sur le choléra des

poules, nous connaissions une maladie virulente parasitaire qui est susceptible de ne pas récidiver. Nous en avons maintenant un second exemple dans l'affection charbonneuse. Nous savons également que, dans le charbon, comme dans le choléra des poules, des inoculations qui ne tuent pas sont préventives ». La non-récidive de la sorte établie, Pasteur se mit à chercher un procédé pratique, permettant d'atténuer la bactériémie à volonté et de créer une maladie bénigne, assurant l'animal contre le danger du charbon mortel.

On sait comment, en partant de cultures virulentes, il parvint à créer toute une gamme de bactériémies de virulence voulue. « Quoi de plus facile dès lors que de trouver, dans ces virus successifs, des virus propres à donner la fièvre charbonneuse aux moutons, aux vaches, aux chevaux, sans les faire périr et pouvant les préserver ultérieurement de la maladie mortelle ! »

L'expérience mémorable de Pouilly-le-Fort justifia d'une façon éclatante cette prévision de Pasteur.

Le 5 mai 1881, dans la ferme dite aujourd'hui « Clos Pasteur », vingt-quatre moutons, une chèvre et six vaches reçurent sous la peau cinq gouttes d'une culture charbonneuse atténuée.

Le 17 mai, les vingt-quatre moutons, la chèvre et les six vaches reçurent sous la peau une seconde injection de culture atténuée, mais plus virulente que la précédente.

Le 31 mai, il fut procédé à l'épreuve de l'immu-

nité : les trente et un animaux vaccinés, d'une part, et vingt-neuf animaux, qui n'avaient subi aucun traitement préalable, d'autre part — vingt-quatre moutons, une chèvre et quatre vaches — furent inoculés avec du virus charbonneux très virulent.

Deux jours plus tard, le 2 juin, une nombreuse assistance se donna rendez-vous à Pouilly-le-Fort, pour constater *de visu* l'effet de la vaccination.

Une émotion profonde s'empara des visiteurs, lorsqu'ils virent les vingt-quatre moutons et la chèvre vaccinés ayant toutes les apparences de santé, alors que les vingt et un moutons et la chèvre non vaccinés gisaient déjà, morts, par terre, que deux autres moutons non vaccinés moururent sous leurs yeux et que le dernier de la série s'éteignit à la fin du jour.

Cette expérience marqua un tournant dans l'histoire non seulement du charbon, mais des sciences médicales, en général. Ce fut le point de départ des découvertes de la plus haute portée, dont la liste ne cesse de s'allonger, d'année en année.

Plus de quarante ans nous séparent de l'expérience de Pouilly-le-Fort. La microbiologie prit un essor dont on ne connaît pas d'égal dans une autre branche de la biologie. La bactériologie domine aujourd'hui la médecine, la chirurgie, l'hygiène, pour ne citer que les sciences qui nous sont les plus familières. Des chercheurs de tous les pays s'attaquent aux problèmes les plus variés, en rapport avec les microbes. De nouveaux chapitres se créent en bactériologie ; d'anciens se complètent ou sont repris à

nouveau. Le chapitre sur le charbon demeure immuable au milieu de toutes ces transformations : il reste à peu près tel que nous le léguèrent Davaine, Koch, Pasteur et ses collaborateurs, Roux et Chamberland. Et n'étaient les controverses entre les partisans de la théorie cellulaire et humorale, qui, vers la fin du siècle dernier, donnèrent un regain d'intérêt à la bactériologie, que le chapitre sur le charbon eût été considéré comme définitivement clos.

II

EN 1921, il parut dans les *Annales de l'Institut Pasteur* un mémoire sur le charbon, présentant le mécanisme de l'infection et de la vaccination sous un jour nouveau.

« Cuti-infection, cuti-vaccination, cuti-immunité », tel fut le titre de ce mémoire. Ces trois termes, créés pour l'occurrence, devaient résumer, dans l'esprit de l'auteur, l'ensemble des faits nouvellement observés.

Le mémoire en question est à la base de toutes les recherches, qui se sont poursuivies depuis sur l'immunisation dite locale. Il nous sera donc permis de lui faire de larges emprunts.

Le procédé classique de vaccination anticharbonneuse réussit admirablement chez les grands animaux ; il échoue piteusement chez les petits animaux de laboratoire. Dès qu'on dépasse, chez le cobaye, la dose minima mortelle, qui est de $1/10$ à $1/100$ centimètre cube de deuxième vaccin, il est exceptionnel que cet animal résiste. On a beau soumettre le cobaye à une préparation préalable pendant des mois, graduer cette préparation avec tous les soins possibles, s'adresser à la voie sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse, le résultat ne varie guère : le cobaye ne se laisse point vacciner.

Dès le début de ces recherches, l'attention fut attirée sur la façon dont l'appareil cutané réagissait à l'égard des vaccins charbonneux, après une irritation de la peau. Lorsqu'on badigeonne la peau

fraîchement rasée du cobaye avec un tampon trempé dans une culture du premier vaccin, on voit apparaître, dès le lendemain, une réaction inflammatoire caractéristique. Celle-ci ne manifeste aucune tendance à envahir les régions voisines, non badigeonnées. Elle persiste pendant quatre à six jours, puis subit une régression graduelle : la peau pâlit, devient souple et ne laisse subsister aucune trace apparente de l'inoculation.

La réaction est toute autre avec le deuxième vaccin. L'application de ce dernier sur la peau rasée d'un cobaye neuf est suivie d'une forte réaction inflammatoire. Celle-ci est plus vive que dans le cas précédent : au lieu de rester limité au niveau de l'inoculation, le processus gagne les tissus voisins, s'étend de plus en plus et devient rapidement généralisé. Le cobaye périt en l'espace de quatre jours, en moyenne.

Tels sont les caractères de l'infection cutanée, à la suite du badigeonnage de la peau, au moyen du premier ou du second vaccin anticharbonneux.

Comme nous venons de le faire remarquer, le cobaye, badigeonné avec le premier vaccin, se rétablit assez rapidement. Est-ce un retour pur et simple à l'état normal ? Se passe-t-il quelque modification au sein de ses tissus, qui le distingue dorénavant d'un cobaye neuf ?

Faisons subir au cobaye un nouveau badigeonnage, cette fois plus sévère que le premier. Rasons-le d'abord et appliquons-lui ensuite, en un point déterminé de la peau, encore toute piquetée de rouge, un

tampon imbibé de deuxième vaccin. Pour avoir un terme de comparaison, faisons-en autant à un cobaye témoin.

Dès le lendemain, on assiste, chez l'un comme chez l'autre, à une réaction locale plus ou moins accusée, à peu près égale chez les deux. Dans la suite, chez le cobaye témoin, la réaction ne tardera pas à se généraliser ; elle se terminera rapidement par une septicémie mortelle. Chez le cobaye, antérieurement frictionné avec le premier vaccin, la réaction restera circonscrite. Non seulement l'infection ne s'étendra plus, mais la peau reprendra, au bout de quelques jours, son aspect normal.

Le cobaye a acquis donc, du fait de son premier badigeonnage, un certain degré d'immunité.

Continuons l'expérience. Attendons d'abord que toute trace de la lésion cutanée ait complètement disparu. Reprenons à ce moment-là le cobaye et soumettons-le à une nouvelle épreuve, plus sévère que la précédente : appliquons-lui notamment sur la peau fraîchement rasée un tampon imbibé de virus charbonneux, non atténué.

Une réaction très vive s'ensuivra : la région frottée deviendra rouge, indurée ; il y aura même de l'œdème. Mais tout va s'arrêter là. Malgré la dose de virus, qui eût été fatale pour tout animal non préparé, notre cobaye s'en tirera à bon compte et il aura la vie sauve.

Voici, à titre d'illustration, l'histoire de quelques cobayes « cuti-vaccinés ».

Cobaye, 530 grammes. — 2 avril, premier vaccin, en friction.

8 avril, deuxième vaccin, en friction (le témoin meurt le 12 avril).

23 avril, deuxième vaccin ($1/4$ c. c.), sous la peau (le témoin reçoit $1/8$ c. c.; il meurt le 27).

5 mai, virus pur, en friction.

11 mai, virus pur ($1/10$ c. c.) sous la peau. Survit.

Cobaye, 580 grammes. — 21 avril, premier vaccin, en friction.

5 mai, deuxième vaccin, en friction.

18 mai, virus pur, en friction.

26 mai, virus ($1/10$ de c. c. de culture en bouillon), sous la peau.

2 juin, virus (1 c. c.), sous la peau.

15 juin, virus (3 c. c.), sous la peau.

29 juin, virus (5 c. c.), sous la peau.

2 juillet, virus (1 c. c. de culture sur gélose), sous la peau. Survit.

Le lapin se « cutivaccine » contre le charbon avec la même facilité, sinon plus facilement, que le cobaye.

Lapin, 2.050 grammes. — 23 avril, deuxième vaccin, en friction.

30 avril, virus pur, en friction.

11 mai, virus ($1/10$ c. c. de culture, en bouillon), sous la peau (le témoin meurt le 17).

19 mai, virus (5 c. c. de culture en bouillon), sous la peau.

6 juin, virus (4 c. c. de culture en bouillon), dans la trachée. Survit.

L'immunité anticharbonneuse, aussi solide que celle que nous venons d'indiquer, peut être réalisée par la voie intracutanée proprement dite. Au lieu d'appliquer les vaccins sur la peau rasée, on arrive

tout aussi bien à vacciner le cobaye en injectant le premier vaccin, puis le deuxième, directement, dans l'épaisseur de la peau. Ce procédé a l'avantage de permettre un dosage bien plus précis des produits injectés.

Nous rapportons ci-dessous deux exemples, donnant l'idée des réactions locales et de la marche de la vaccination en pareil cas.

Cobaye, 510 grammes. — 28 octobre, 1 c. c. de premier vaccin dans la peau ; le 29, la peau est rouge, œdématiée ; le 30, la rougeur et l'œdème s'accroissent ; le 1^{er} novembre, la peau est rouge violacé ; le 2, escarre ; le 3, croûte noire sur fond rouge œdématié ; le 4, plaque noire de dimensions d'une pièce de 10 centimes en bronze ; le 5, de dimensions d'une pièce de 25 centimes ; le 6, croûte noire, épaisse, reposant sur un fond rose ; le 8, le fond est pâle ; le 9, la croûte est encore adhérente ; le 10, la croûte commence à se libérer par un de ses bords ; le 12, à la place de la croûte qui s'est détachée, on voit une ulcération profonde qui saigne. Les jours suivants, la cicatrisation se parachève ; le 6 décembre, la peau est normale.

8 décembre, 1/10 de c. c. de deuxième vaccin dans la peau ; le 9, la peau est œdématiée et excoriée par places ; le 10, croûte noire mince, légèrement adhérente ; le 13, la croûte, en se détachant, laisse voir une grosse ulcération en voie de cicatrisation ; le 14 et les jours suivants, la cicatrisation se poursuit ; le 21, la peau offre un aspect normal.

24 décembre, 1/10 de c. cube de virus charbonneux dans la peau ; le 25, la peau est rouge ; le 27, *idem* ; le 29, la peau est redevenue normale.

4 janvier, 1 c. c. de virus charbonneux sous la peau ; le 6, gros œdème rouge ; le 10, rien d'anormal. L'animal survit.

On voit que le cobaye qui reçoit d'emblée, en première injection, une dose massive (1 c. c.) de pre-

mier vaccin *dans* la peau, présente une réaction locale intense et assez durable; il ne s'ensuit pas moins une immunité solide.

Afin d'éviter cette forte réaction de début, il est à recommander d'injecter, la première fois, une faible dose ($1/10$ de c. c.) de vaccin. En procédant ainsi, on crée une immunité tout aussi solide et en un temps relativement court. En voici un exemple :

Cobaye, 490 grammes. — Le 4 novembre, $1/10$ de c. c. de premier vaccin, dans la peau; le 5, petites érosions cutanées; le 6, croûte, léger œdème; le 9, *idem*; le 10, petite escarre noire; le 12, croûte noire sur fond normal; le 13 et les jours suivants, la croûte se détache; le 25, la peau est normale.

27 novembre, $1/10$ de c. c. de premier vaccin, dans la peau (même dose que la première fois); le 4 décembre, croûte; le 6, la peau est normale.

8 décembre, $1/10$ de c. c. de deuxième vaccin dans la peau; le 9, la peau est légèrement indurée; le 13, la peau est redevenue normale.

17 décembre, $1/10$ de c. c. de virus en bouillon, dans la peau; le 18, pas de réaction.

24 décembre, $1/2$ c. c. de virus, dans la peau; le 27, rien d'anormal.

4 janvier, 1 c. c. de virus, sous la peau; le 6, œdème; le 10, l'œdème a disparu.

11 février, 1 c. c. de virus, dans la peau; le 18, le cobaye ne présente rien d'anormal; il est saigné à blanc (voir plus bas).

En résumé, que l'on procède par la friction de la peau rasée ou que l'on s'adresse à la voie intracutanée, on arrive à conférer au cobaye une immunité telle qu'il devient réfractaire à n'importe quelle dose de charbon, inoculée en n'importe quel point de l'organisme.

L'immunité anticharbonneuse, presque inconnue jusqu'à présent chez le cobaye, est donc facile à réaliser, dès que l'on s'adresse, pour vacciner, à la voie cutanée.

Comment peut-on concevoir le mécanisme de l'immunité en ce cas ?

La première idée qui se présente à l'esprit est que le sang des cobayes immunisés renferme des anticorps, lesquels — pour une raison qui nous échappe — seraient fabriqués seulement en cas de cutivaccination.

Bien que fort discutable, cette hypothèse fut soumise au contrôle de l'expérience. Sans nous attarder à la recherche de sensibilisatrices et d'agglutinines — il en sera question ultérieurement au sujet des chevaux cutivaccinés — nous avons commencé par nous assurer de la présence dans le sérum de propriétés préventives.

Un de nos cobayes cutivaccinés, ayant acquis vis-à-vis du virus une immunité très solide, fut saigné. Son sérum fut injecté, à titre préventif, à deux cobayes neufs. Le lendemain, ceux-ci reçurent une dose mortelle de virus.

Cobaye, cuti-vacciné (voir plus haut), reçoit le 4 janvier sous la peau 1 c. c. de virus charbonneux ; le 11 février, il reçoit la même dose de virus dans la peau. La réaction locale est minime. Le 18, il est saigné à blanc.

Le 18 février, son sérum, après centrifugation, est injecté à deux cobayes neufs, sous la peau, à la dose de 1 c. c. par animal. Le lendemain 19, les deux cobayes préparés sont inoculés, sous la peau : un, avec 1/4 de c. c. de deuxième vac-

cin, l'autre, avec 1/100 de c. c. de virus. Deux cobayes témoins sont inoculés dans les mêmes conditions.

Les deux cobayes préparés sont morts avec de l'œdème caractéristique et des bactériidies dans le sang, après un délai sensiblement égal (22 et 23 février) à celui observé pour les deux témoins (21 et 22 février).

Il ressort de cette expérience que le cobaye a beau être solidement cutivacciné, son sang ne possède pas de propriétés préventives. L'immunité de ce cobaye ne repose donc pas sur la présence d'anticorps spécifiques.

S'agirait-il d'une immunité dans le genre de celle qui caractérise, par exemple, l'abrine ?

L'immunité à l'abrine, créée au niveau de la conjonctive oculaire, ne s'étend pas à l'organisme entier. Non seulement l'animal n'en tire aucun bénéfice au point de vue de sa résistance générale, mais, ce qui plus est, l'immunité, acquise par la conjonctive préparée, ne s'étend pas à la conjonctive de l'autre œil ; cette dernière demeure aussi sensible à l'abrine que celle d'un animal neuf. Or, la cuti-vaccination contre le charbon confère une immunité totale à l'animal. Que peut donc être la nature de cette immunité ?

Voici l'hypothèse à laquelle nous nous sommes arrêté. Nous admettons que, chez le cobaye, il existe un organe de prédilection pour lequel la bactériдие ressent une réelle affinité, un organe dans lequel elle peut s'implanter, au sein duquel elle peut croître, se multiplier et sécréter de la toxine : c'est

la peau. En dehors de la peau, la bactéridie se comporte comme un germe saprophyte.

Pourtant, nous objectera-t-on, le cobaye succombe à l'inoculation intra-péritonéale, intra-trachéale ou sous-cutanée, tout aussi bien qu'à l'inoculation cutanée.

Que le cobaye périsse du charbon, quelle que soit la porte d'entrée du virus, c'est un fait certain ; mais, à notre avis, il périt toujours par la peau. L'œdème, que l'on observe presque toujours au niveau de la pénétration de l'aiguille, est dû, dans notre esprit, à ce que, au cours de ces diverses opérations, le revêtement cutané n'aurait pas été respecté. Soit en introduisant l'aiguille, pour inoculer le virus, soit en la retirant, on aurait blessé et souillé involontairement le tégument. Cette blessure que l'on fait à l'animal, à l'aller ou au retour, lui serait fatale. Un cobaye dont la peau est touchée par la bactéridie est, pour nous, un cobaye voué à la mort.

Si cette hypothèse que nous venons d'énoncer est conforme à la réalité, elle comporte une contre-épreuve, facile à vérifier : pour peu que l'on réussisse à éviter la contamination de la peau, le cobaye doit se montrer insensible à l'inoculation du virus. L'expérience a montré que cette prévision était juste.

Nous n'allons pas entrer ici dans les détails des recherches assez délicates, confirmées depuis par d'autres que nous. Notons seulement que des doses de virus, plus de cent fois mortelles, injectées dans

la trachée, dans le péritoine, dans l'intestin, dans le cerveau et ailleurs, peuvent être supportées sans incommoder visiblement l'animal.

En nous appuyant sur ces expériences, nous sommes donc autorisé à émettre l'idée que la réceptivité du cobaye vis-à-vis du charbon réside principalement, sinon entièrement, dans son appareil cutané. Le cobaye, auquel on inocule du virus charbonneux, ne meurt donc pas de septicémie, comme on le croyait ; il meurt parce qu'il fait d'abord une cutiinfection ou, disons même, une cutiintoxication ; quant à la septicémie, elle ne vient qu'après.

A la lumière de cette conception, on comprend pourquoi un cobaye cutivacciné accuse une immunité si solide. On comprend pourquoi l'immunisation locale, qui n'intéresse que la peau, confère une immunité qui, loin de rester locale, s'étend à l'organisme tout entier. C'est que, chez le cobaye, il n'existe, en réalité, qu'un organe qui est, par excellence, sensible : c'est son appareil cutané. Du moment que cet organe est vacciné, l'animal se trouve vacciné tout entier : le virus a beau être introduit dans le péritoine, dans l'appareil respiratoire, dans la paroi intestinale ou ailleurs, le cobaye ne saurait en être affecté. Il oppose au virus la barrière de sa peau vaccinée et, en même temps, l'indifférence de ses autres organes.

Fait intéressant, le cobaye neuf qui tolère, en injection péritonéale, trachéale ou autre, des doses énormes de virus, n'en tire aucun avantage quant

à sa résistance ultérieure au charbon. Il résulte, en effet, de nos expériences que, inoculé dans la suite avec une dose mortelle de virus sous la peau, ce cobaye succombe au charbon dans les mêmes conditions qu'un cobaye qui n'aurait jamais rien reçu. Il faut croire que la bactériémie, qui pénètre ailleurs que dans la peau, passe inaperçue de l'animal ; dès qu'elle pénètre dans l'organisme, elle est phagocytée et aussitôt digérée. Sa destruction doit être rapide et totale ; aussi l'animal n'en conserve-t-il aucun souvenir.

L'immunisation ou la non-immunisation de l'animal marche donc de pair avec la sensibilité ou la non-sensibilité envers ce virus. Ainsi, la « cutiimmunité » est la réplique de l'organisme à la « cuti-infection ».

Pour nous résumer :

Le premier vaccin charbonneux, appliqué sur la peau rasée, ou injecté dans l'épaisseur de la peau, donne lieu, chez le cobaye, à une lésion locale curable.

Dans les mêmes conditions, le deuxième vaccin donne lieu, chez un cobaye normal, à une réaction cutanée, suivie de septicémie mortelle.

Chez le cobaye ayant déjà reçu le premier vaccin dans la peau, l'application cutanée du deuxième vaccin est sans gravité : la réaction reste localisée au niveau de la région inoculée et se termine par la guérison.

L'animal ayant résisté au deuxième vaccin, en friction ou dans la peau, survit à l'inoculation de

ce même vaccin sous la peau. Dans la suite, il supporte l'inoculation du virus, aussi bien par la voie intra-cutanée que par la voie sous-cutanée.

Le sérum des cobayes cuti-vaccinés ne renferme pas d'anticorps capables de protéger le cobaye neuf contre l'infection charbonneuse.

La sensibilité du cobaye neuf vis-à-vis du charbon repose, selon toute probabilité, sur celle de son revêtement cutané. Le cobaye neuf est réfractaire à l'inoculation du charbon par toute voie, autre que la voie cutanée. Il se montre réfractaire à des essais de vaccination par toute voie, autre que la voie cutanée.

La cuti-vaccination a pour effet, paradoxal en apparence, de conférer à l'animal l'immunité générale. Cette dernière est due au concours de deux facteurs : à l'immunité de la peau acquise par la cuti-vaccination et à l'état réfractaire naturel des autres organes.

C'est le cobaye que l'on avait l'habitude de citer, quand on voulait désigner l'animal extrêmement sensible au charbon. C'est au cobaye que l'on avait fait la réputation d'un animal ne se prêtant point à l'immunisation contre le charbon. Il était même classique d'ajouter que, si la vaccination du cobaye est si difficile, pour ne pas dire impossible, à réaliser, c'est parce que cet animal est d'une réceptivité extrême envers le virus.

Nous savons maintenant que le cobaye est, au contraire, un animal particulièrement résistant au

charbon, si l'on prend la précaution d'éviter le contact de la bactériémie avec sa peau. Nous savons, de plus, aujourd'hui que son immunisation est une opération assez facile, si l'on a soin de vacciner la peau.

Une nouvelle notion s'impose donc en ce qui concerne le mécanisme de l'infection et de l'immunité : c'est la notion de l'*autonomie des organes*. Chaque fois que nous sommes en présence d'un agent infectieux ou toxique, prenons l'habitude de nous demander, non seulement si l'animal est sensible, mais encore s'il ne possède pas un organe particulièrement réceptif. Demandons-nous, de plus, si, en immunisant électivement cet organe, on n'arriverait pas à obtenir l'immunité là où des procédés courants de vaccination avaient échoué.

LES recherches sur la cutiinfection, la cutivaccination et la cutiimmunité ne furent pas sans heurter les idées courantes sur le charbon. Aussi vit-on de divers côtés surgir des publications ayant pour objet d'en contrôler l'exactitude. Si la plupart des auteurs confirmèrent les faits tels que nous les avons annoncés, d'aucuns jugèrent prudent de faire des réserves, notamment en ce qui concerne leur interprétation.

Les premières recherches en date furent celles de Balteano, effectuées à l'Institut d'Hygiène de Strasbourg. Cet auteur se proposa de voir, d'abord, si réellement les organes d'un animal réceptif ne possèdent pas tous la même réceptivité vis-à-vis de la bactériodie ; puis, si réellement on réussit à vacciner le cobaye, lorsqu'on s'adresse à sa peau.

Ces recherches portèrent sur des lapins et des cobayes. A un certain nombre d'animaux, le virus avait été injecté dans la peau. A d'autres, le virus avait été inoculé sous la peau, dans le sang, dans le péritoine ou dans la plèvre, toujours de façon à ne pas léser la peau.

Voici quelques-unes de ces expériences.

Un lot de lapins est inoculé, avec $1/2$ c. c. de culture de vingt-quatre heures, dans la *veine* marginale de l'oreille. Aucun n'est mort.

Un autre lot de lapins a reçu dans le *péritoine* des tubes capillaires contenant $3/10$ c. c. d'une émulsion chargée de virus. Trois jours après, on s'as-

sure que l'orifice, par lequel les tubes avaient été introduits, est cicatrisé et l'on casse les tubes. Les lapins restent indemnes.

Un troisième lot de lapins a été injecté, avec 1/2 c. c. de virus de vingt-quatre heures, dans la *cavité pleurale*. On n'observe rien d'anormal.

Enfin, dans un quatrième lot, il a été introduit *sous la peau* des tubes capillaires, renfermant 3/10 c. c. d'émulsion chargée de virus. Dès que l'orifice fut cicatrisé, les tubes ont été cassés. Les lapins survécurent.

Pour s'assurer de la virulence de la culture employée, Balteano badigeonne avec celle-ci la peau fraîchement rasée d'un lapin ; à un autre lapin il injecte 1/10 c. c. de cette même culture dans la peau. Les deux animaux meurent avec des bactériemies dans le sang.

Des lapins, l'auteur passa à des cobayes. Ces derniers, on le sait, sont particulièrement sensibles à la bactériémie. Chez ces animaux, également, il a constaté la réceptivité de la peau et la non-réceptivité des autres organes, tels que le péritoine, le cœur et le tissu sous-cutané. Ce point établi, l'auteur aborda le problème de la vaccination.

Il rappelle les tentatives réitérées des bactériologistes pour vacciner les animaux de laboratoire contre le charbon. A la suite des expériences de Pasteur sur les moutons et bovidés, de nombreux savants s'empressèrent de les vérifier sur des cobayes. Les échecs de R. Koch, Gaffky et Loeffler, ainsi que ceux de leurs nombreux prédécesseurs, sont bien connus.

Balteano les résume, puis il passe à l'exposé de ses propres recherches.

La peau fraîchement rasée des cobayes est badi-geonnée avec le premier vaccin, puis, quelque temps après, avec le deuxième vaccin. A partir de ce moment, les cobayes sont si bien vaccinés qu'ils supportent, dans la suite, du virus non atténué. Balteano arriva à leur faire supporter jusqu'à 2 c. c. de culture en bouillon ou, ce qui est plus encore, 1 c. c. d'émulsion chargée sur gélose. Les cobayes, préparés par la voie cutanée, résistèrent ultérieurement à toutes sortes d'inoculations de virus. Sans prendre dorénavant plus de précaution, il put leur inoculer de fortes doses de bactériidies dans le péritoine, sous la peau et dans le muscle, alors que les cobayes témoins, ayant reçu 1/10 c. c. de cette même culture sous la peau, moururent de septicémie charbonneuse.

La cutisensibilité vis-à-vis du charbon est-elle un phénomène général ? En d'autres termes, la réceptivité de la peau vis-à-vis du virus bactéridien s'observe-t-elle chez des animaux autres que le cobaye et le lapin ?

Le bœuf — on le sait — est assez réfractaire au charbon expérimental. Par inoculation de culture ou de sang charbonneux sous la peau, on ne réussit pas facilement à provoquer chez lui la maladie mortelle.

A la suite des recherches sur la cuti-infection chez le cobaye, Vallée se demanda si, chez le bœuf,

l'inoculation intra-cutanée ne saurait être plus sévère que l'inoculation sous-cutanée. Partant de là, il inocula à cinq génisses dans le derme des bactériidies issues de moelles osseuses de bœufs morts du charbon. Chacune des génisses reçut de la sorte, au niveau du pli sous-cutané, 1/10 c. c. de culture en bouillon.

Les résultats furent tels que l'avait prévu Vallée. Les inoculations intra-cutanées de virus eurent des suites graves. Sur cinq génisses, deux moururent de charbon en 65 et 90 heures. Les trois autres furent gravement atteintes : leur température dépassa 41°; au niveau de l'inoculation, on vit se former une lésion rappelant la pustule maligne de l'homme.

Le bœuf possède donc une cutisensibilité comparable à celle constatée chez le cobaye et chez le lapin. Ajoutons, que des phénomènes de même ordre ont été observés par Mazucchi chez le mouton.

Le rôle dévolu à la peau, dans l'infection charbonneuse, ressort avec non moins d'évidence des expériences fort intéressantes de Boquet.

Cet auteur fait ingérer à des cobayes, laissés à jeun, des spores charbonneuses. Il constate que, dans la plupart des cas, ces animaux restent indemnes ; un cobaye seulement sur six meurt du charbon. On sait, d'ailleurs, depuis les expériences de Pasteur, Roux et Chamberland, que les animaux de laboratoire, le cobaye, en particulier, résistent à l'ingestion de bactériidies, tant que la muqueuse

intestinale reste intacte. Cette dernière se comporte donc comme la peau ; le revêtement tégumentaire de l'organisme, qu'il s'agisse de la portion cutanée ou muqueuse, est réfractaire au charbon, tant qu'il ne présente pas de solution de continuité.

Tout comme les cobayes ayant reçu, après précaution d'usage, du virus dans le péritoine ou dans la trachée, ceux auxquels on fait avaler des bactériidies, n'acquièrent point d'immunité : pour peu qu'on les soumette à une épreuve, même peu sévère — 1/10 à 1/100 c. c. de deuxième vaccin sous la peau — ces cobayes périssent dans le même délai que les témoins.

Or, au cours de ces expériences, Boquet a fait une observation des plus instructives : les animaux ayant ingéré du virus, donnaient dans la moitié des cas (6 fois sur 10), à l'ensemencement du sang, une culture de bactériidies.

Fait non moins intéressant : presque tous les cobayes, ayant ingéré du virus, puis saignés par ponction du cœur 2 à 20 heures après, mouraient de charbon. A l'autopsie, on trouvait de l'œdème au niveau de la pénétration de l'aiguille.

Qu'est-ce qui a pu occasionner la mort de ces animaux ?

C'est, sans nul doute, s'est dit avec raison Boquet, le traumatisme de la peau provoqué par la ponction. Car, les cobayes du même lot, ayant avalé la dose équivalente de virus, mais n'ayant pas subi de ponction, survécurent dans la proportion de cinq sur six.

Dans une autre série d'expériences, sur neuf cobayes ayant ingéré des bactériidies, un seul succomba au charbon ; les huit autres survécurent. Par contre, les cobayes du même lot qui, après l'ingestion des bactériidies, eurent la peau rasée, épilée ou contusionnée, sont tous morts d'infection charbonneuse.

Il ressort donc de l'ensemble de ces expériences que, pour provoquer le charbon mortel, il faut avoir lésé la peau. « L'hypothèse de Pasteur sur l'origine digestive du charbon, conclut l'auteur, et la notion nouvelle apportée par Besredka de l'extrême sensibilité de la peau lésée à l'infection bactériidienne, trouvent dans ces faits leur confirmation ».

Un phénomène de même ordre que celui signalé par Boquet fut observé par nous-même, au début de nos recherches sur le charbon. Ayant constaté l'innocuité des inoculations intra-péritonéales, nous avons voulu nous rendre compte du sort des bactériidies injectées dans le péritoine. Nous procédâmes à cet effet, suivant la technique habituelle, à des prises répétées d'exsudat, au moyen de pipettes effilées. Or, tous nos cobayes, inoculés dans le péritoine, puis, ponctionnés, en vue de l'examen de l'exsudat, moururent sans exception de charbon.

Les cobayes, inoculés dans les mêmes conditions, mais non soumis à des ponctions péritonéales, restèrent en vie.

Nous avons vu, par la suite, qu'il suffit d'introduire dans le péritoine, contenant des bactériidies,

simplement l'aiguille d'une seringue non chargée, puis de la retirer aussitôt, pour que les cobayes succombent, peu de temps après, au charbon.

Nous avons été longtemps à chercher l'explication. Celle-ci est toute trouvée maintenant : les bactériidies, inoffensives tant qu'elles sont enfermées dans la cavité péritonéale, cessent de l'être, dès qu'elles traversent la zone dangereuse constituée par les téguments.

Il va sans dire que ce ne sont pas les quelques bactériidies, entraînées par l'aiguille sortant du péritoine, qui déterminent la mort de l'animal : le nombre de germes, qui se trouvent ainsi retenus dans la peau, est trop insignifiant pour créer une cuti-infection mortelle. Celle-ci est due à l'afflux de nouvelles bactériidies ou de la toxine bactériidienne, s'effectuant à la faveur de la galerie sous-cutanée, creusée par l'aiguille et conduisant vers la plaie cutanée.

L'importance des téguments dans l'infection charbonneuse ressort, d'une façon non moins péremptoire, des recherches de Plotz.

Si c'est la peau proprement dite qui participe à l'infection, s'est-il dit, le virus introduit *sous* la peau, c'est-à-dire dans le tissu cellulaire, doit être inoffensif. Le problème se réduisait donc à ceci : faire pénétrer le virus dans le tissu sous-cutané, sans toucher à la peau.

Le problème, difficile en apparence, n'était pas insoluble. Un artifice, auquel avait eu déjà recours

Balteano, permit à Plotz de vaincre la difficulté avec élégance. Au lieu d'inoculer le virus à la seringue, comme c'est l'usage, il inocule « à l'ampoule », si l'on peut s'exprimer ainsi. Il enferme notamment le virus (1 à 3 c. c.) dans des ampoules de gélatine, de collodion ou de verre. Puis, il introduit des bactériidies, ainsi emprisonnées, dans une poche sous-cutanée. Il attend ensuite trois ou quatre jours, le temps nécessaire pour que la peau soit complètement cicatrisée ; puis, lorsqu'il juge le moment opportun, il libère les bactériidies, en cassant les ampoules.

L'expérience a montré que le virus a beau être répandu dans le tissu cellulaire, l'animal ne s'en ressent nullement. Des lapins neufs résistèrent, dans les expériences de Plotz, à 1 à 3 c. c. de virus dont 1/1.000 c. c. suffisait pour provoquer la mort, en injection intra-cutanée.

L'insensibilité des lapins, dans les expériences en question, n'était-elle pas due à ce qu'on avait affaire à des bactériidies devenues peu virulentes ? Par des expériences directes, Plotz constate que, même dans une ampoule laissée six jours sous la peau, le virus ne subit aucune atténuation. C'est donc bien des bactériidies virulentes qui se montrent inoffensives, dès qu'elles se trouvent dans le tissu cellulaire sous-cutané, isolées de la peau proprement dite (1).

Notons que Plotz eut aussi des échecs : des lapins, porteurs d'ampoules, mouraient parfois de char-

(1) Des résultats analogues ont été obtenus chez les rats par HABABOU (*C. R. Soc. Biol.*, t. XC, 29 mars 1924, p. 849).

bon. Mais, ces morts, comme il a pu s'en convaincre, étaient imputables au manque de cicatrisation de la peau, au moment de la libération du virus.

C'est cette cicatrisation insuffisante qui a été, vraisemblablement, la cause des résultats négatifs, obtenus par Bachmann, Beltrami et de Romat.

Pour éviter la souillure de la peau par du virus, au moment de l'inoculation, ces savants cautérisèrent le point d'inoculation au fer rouge. Ils déclarent avoir été jusqu'à la destruction de la peau et même du cartilage auriculaire.

Or, plus le traumatisme est accusé, plus long est le travail de la cicatrisation. Dans ces expériences, les bactériidies avaient donc toute la latitude pour revenir vers le point d'inoculation, et pour infecter le tissu cutané environnant.

Nous sommes portés à croire qu'un phénomène de même ordre s'était produit au cours des injections sous-muqueuses, dans l'expérience récente de Boquet. En inoculant aux cobayes le deuxième vaccin sous la muqueuse de la joue ou de la conjonctive, ce savant a pu provoquer une septicémie charbonneuse mortelle. Il en conclut que le cobaye est susceptible de contracter le charbon autrement que par la peau lésée.

Or, en insérant du virus dans le tissu sous-muqueux, on ne saurait éviter une éraflure au niveau de la muqueuse, ce qui suffit — comme nous le savons depuis les expériences de Pasteur, Roux et Chamberland — pour faire contracter le charbon mortel. Pour ce qui est de la réceptivité propre du

tissu sous-muqueux, de nouvelles recherches semblent nécessaires.

Plusieurs auteurs ont observé des infections charbonneuses mortelles, sans qu'il se produisît d'œdème au niveau de l'inoculation. Ils ont cru pouvoir en inférer que la peau n'est pas le seul organe réceptif à l'égard du virus.

Faisons remarquer que, dans tous ces cas où il n'y a pas eu d'œdème, il s'agissait d'animaux inoculés avec des bacilles dits « très virulents », avec du sang charbonneux, avec des bactériidies encapsulées ou avec des bactériidies additionnées de la soi-disante agressine.

A notre avis, ces morts sans œdème initial, que nous avons observées également, sont dues moins à la bactériдие elle-même, qu'à ses produits de sécrétion.

On ne connaît pas encore, *in vitro*, nous objectera-t-on, la toxine charbonneuse. D'accord. Ce n'est pas une raison cependant pour nier sa production *in vivo*. Que signifie, en effet, cette pauvreté extrême du liquide d'œdème en bacilles, connue depuis longtemps et confirmée récemment par l'étude histologique de la peau ? (1). Comment interpréter la possibilité de vacciner contre le charbon au moyen

(1) « Dans la peau de l'animal mort de septicémie charbonneuse, on n'observe en aucun cas de bactériidies libres dans l'épiderme, ni dans le derme ; dans la peau inoculée en surface, la recherche microscopique est impuissante à décèler le germe, même quand il s'agit d'une peau prélevée en pleine réaction locale » (RIVALIER, *Thèse de Paris*, 1924).

du liquide d'œdème, si ce n'est pas par la présence dans ce dernier d'un dérivé soluble? Enfin, la réalité de la toxine charbonneuse n'est-elle pas manifeste depuis les expériences de Matsumoto (1) qui a obtenu le phénomène de floculation (Ramon) après avoir ajouté à du liquide d'œdème de lapin, soit du sang des lapins morts de charbon, soit du sérum de lapin immunisé (avec du liquide d'œdème, débarrassé de bacilles)?

Bref, toutes les fois que l'on inocule à l'animal des bacilles « très virulents », ou des bacilles encapsulés, ou des bacilles « animalisés », ou des bacilles plus le liquide d'œdème, ou simplement du sang charbonneux, on injecte, en réalité, plus de « toxine », que de bactériidies. Quand on pense que les bacilles dysentériques, injectés sous la peau, se retrouvent, comme nous allons le voir ultérieurement, dans l'intestin, on ne doit pas s'étonner que le dérivé soluble de la bactériдие, que nous désignons jusqu'à nouvel ordre sous le nom de toxine, se dirige tout droit vers l'appareil cutané. Deux cas peuvent alors se présenter : ou la toxine y pénètre en faible quantité, sature l'affinité des cellules réceptives et crée de la sorte la cutiimmunité, ou bien la toxine arrive d'emblée à dose massive, paralyse l'activité des cellules réceptives de la peau, c'est-à-dire les empêche de faire acte de phagocytes ; en ce cas, les bactériidies, qui suivent de près la

(1) *Zeitschr. f. Immunitätsf.* I. Origin., t. XL, 30 juillet 1924, p. 411.

toxine, se trouvent en face des cellules sans résistance ; l'œdème local, qui est l'expression de la défense de l'appareil cutané, ne se produit point.

Tel est, à notre avis, le mécanisme du charbon sans œdème. Cette conception cadre avec ce que nous savons du rôle des phagocytes, en général, et avec l'idée que nous nous faisons de la peau comme organe réceptif, par excellence, vis-à-vis du charbon.

Les expériences de Pasteur et de ses collaborateurs ont montré que la muqueuse intestinale n'est pas imperméable à l'égard des bactériidies. La muqueuse se laisse pénétrer lorsqu'elle est lésée par un corps piquant. La muqueuse intacte constitue, par contre, dans la majorité des cas, une barrière que les bactériidies ne parviennent pas à franchir.

On sait aujourd'hui qu'il y a un certain nombre de virus qui traversent facilement les muqueuses, même intactes. Ainsi, nous savons, depuis les expériences de Calmette, Guérin et Grysez, le danger qu'offre la pénétration de bacilles tuberculeux dans le cul-de-sac conjonctival. Nous connaissons également les suites désastreuses de l'instillation de bacilles pesteux dans l'œil. Rappelons que le virus rabique, le virus de la vaccine, celui de la morve se jouent de la barrière oculaire et traversent la conjonctive sans la moindre difficulté. Aucun de ces virus — notons-le — ne crée de lésion locale : ils s'attaquent tous à la muqueuse intacte. Ils la tra-

versent de part en part et donnent naissance à une infection généralisée, laquelle est presque toujours mortelle.

Etant donnée la virulence de la bactériémie, on eût pu s'attendre à un phénomène similaire en cas de son inoculation dans la conjonctive.

Les auteurs n'étant pas d'accord sur les effets de cette inoculation, notre collaboratrice, Mme Aïtoff, reprit la question.

Ses expériences ont porté sur des souris, des rats, des cobayes et des lapins. Des cultures jeunes sur gélose, très abondantes, étaient délayées dans une toute petite quantité d'eau physiologique, de façon à former une émulsion chargée de bacilles. Au moyen d'une pipette, on déposait une ou plusieurs gouttes de cette émulsion sur la muqueuse oculaire, ou bien on faisait pénétrer le virus directement dans le sac conjonctival, sans toucher à la muqueuse, en ayant soin d'écarter seulement les paupières.

Aucun des animaux ainsi infectés n'est mort. Aucun ne présenta le moindre trouble. Chez tous, cependant, on put constater, dès le lendemain, la présence de bactériémies dans le cul-de-sac. Chez quelques-uns, les bactériémies furent constatées pendant sept jours. Dans la majorité des cas, elles ont disparu au deuxième ou au troisième jour.

Les bactériémies contenues dans le sang charbonneux, étant plus virulentes que celles présentes dans les cultures, il fut instillé, dans les yeux des cobayes et des souris, du sang prélevé dans le cœur d'un

cobaye mort de charbon. Ce sang, qui renfermait beaucoup de bacilles, se montra également tout à fait inoffensif. De six souris ainsi inoculées dans les deux yeux, aucune ne présenta de trouble, ni local, ni général. De huit cobayes, ayant subi le même sort, deux périrent de charbon : il s'agissait de femelles pleines. Les six autres restèrent indemnes.

Il ressort de ces expériences que la muqueuse conjonctivale constitue une barrière infranchissable pour le virus charbonneux ; que le virus, déposé sur la muqueuse oculaire, conserve sa vitalité presque pendant sept jours ; que ce virus est dans l'impossibilité de nuire ; aussi finit-il par se détruire sur place, sans déterminer le moindre trouble.

Au cours de nos recherches sur l'infection et la vaccination par la voie trachéale (1), nous avons fait un certain nombre de remarques dont quelques-unes peuvent trouver place ici. Nous avons observé notamment que des produits solubles, tels que la toxine diphtérique ou le venin de cobra, se montrent fortement actifs, quand ils sont injectés dans la trachée. La dose mortelle par la voie respiratoire est sensiblement égale à celle qui tue par la voie sanguine. Sans subir d'arrêt, ces substances toxiques traversent aisément la couche alvéolaire : on dirait même qu'elles sont aspirées avec force par l'appareil pulmonaire.

Nous avons observé qu'il en est autrement lors-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXIV, p. 362, 1920.

qu'on passe des produits solubles à des éléments figurés, surtout à des microbes.

La couche épithéliale commence par intercepter ces derniers. En se solubilisant progressivement, les microbes franchissent petit à petit le filtre pulmonaire. En raison de la lenteur de cette solubilisation, qui est variable selon l'espèce microbienne, la voie trachéale apparaît moins sévère que la voie sanguine. Nous avons eu l'occasion de nous en assurer autrefois à propos des bacilles paratyphiques B. et des bacilles diphtériques. Nous avons vu de la sorte que les virus inspirés trouvent dans le filtre alvéolaire une barrière assez solide, à peu près équivalente à la barrière que la muqueuse intestinale oppose à certains virus ingérés.

Le filtre pulmonaire est loin cependant d'arrêter net les microbes. La voie trachéale, même intacte, n'est pas impénétrable. La plupart des microbes pathogènes, en y pénétrant, finissent par exercer l'action pathogène dont ils sont coutumiers. Certes, l'inoculation intratrachéale est moins sévère que l'inoculation intravasculaire ; elle est cependant plus sévère, en général, que l'inoculation sous-cutanée et surtout beaucoup plus sévère que l'inoculation intra-cutanée. Nous n'avons qu'à nous rappeler les doses de virus cholérique, typhique ou dysentérique, qu'il faut injecter pour donner la mort, suivant que l'on s'adresse à une des voies indiquées.

Or, la bactériodie charbonneuse se comporte tout différemment des autres virus. C'est leur inno-

cuité totale qui nous a tant surpris au début de ces recherches sur le charbon : nous pûmes injecter des doses énormes de bactériidies dans la trachée, sans porter préjudice à l'animal. Cette insensibilité nous a paru d'autant plus étrange qu'elle jurait tant avec la sensibilité de l'appareil cutané ! La vulnérabilité des organes pour le charbon se trouve de la sorte complètement intervertie, en comparaison avec la plupart des microbes pathogènes connus !

Pour nous résumer : la muqueuse intestinale intacte oppose une résistance à l'inoculation des bactériidies. Elle n'est pas la seule : la muqueuse oculaire, ainsi que celle qui tapisse la voie respiratoire, se comportent de même.

Le problème de l'immunité anticharbonneuse est intimement lié à celui de la réceptivité au charbon : seule la cutiinfection permet de réaliser la cutivaccination. Une infection charbonneuse ne pouvant prendre naissance ailleurs qu'au niveau de la peau, on ne saurait concevoir une immunité anticharbonneuse en dehors de la cutiimmunisation.

Nous avons signalé précédemment les expériences de Balteano concernant la cutivaccination des cobayes. Rappelons aussi celles de Plotz sur la cutivaccination des lapins.

En préparant des lapins par la voie intra-cutanée avec du vaccin, cet auteur réussit à leur faire supporter jusqu'à 500 doses mortelles de virus (dose mortelle = $1/1000$ c. c.). Or, des lapins, préparés par la voie sous-cutanée avec des doses beaucoup

plus fortes de bactériidies (1 à 3 c. c. venant d'ampoules), se montrèrent à peine immunisés ou pas immunisés du tout.

Brocq-Rousseu et Urbain eurent l'occasion de vérifier le même phénomène chez des cobayes ayant reçu, après les précautions d'usage, de fortes doses de virus charbonneux dans la trachée. Ces cobayes furent incapables de résister, dans la suite, à une dose minima mortelle de virus, en injection sous-cutanée ou intracutanée.

L'immunité active contre le charbon ne peut donc s'acquérir ni par la voie sous-cutanée, ni par la voie intratrachéale ; seule la voie cutanée est apte à conférer une immunité réellement solide. En d'autres termes, la bactériodie obéit au principe en vertu duquel l'immunisation suit de très près l'infection : ce sont les mêmes cellules, que nous appelons réceptives, qui font les frais de l'une, aussi bien que de l'autre. Nous rencontrerons au cours de cet exposé d'autres exemples témoignant des liens qui relient l'immunisation à l'infection (1).

(1) Le bactériologiste anglais LEDINGHAM a émis l'opinion que, si la bactériodie ne tue pas le cobaye par la voie péritonéale, c'est parce que la défense locale du péritoine est assez forte pour empêcher l'infection (*the local peritoneal defences are sufficient to ward off a general infection*). Il ajoute que, si la peau se montre si sensible à l'égard de la bactériodie, c'est parce que la défense locale de la peau est médiocre (*the skin appears to be particularly vulnerable to experimental inoculation, simply because the local defence is of a low order*). Cette explication aurait l'avantage d'être conforme à l'idée que nous nous faisons du rôle des leucocytes dans les phénomènes d'immunité, en général. Seulement, pour adopter cette explication, il eût fallu que

tous les virus se comportassent de même, c'est-à-dire, comme la bactériémie. Or, nul n'ignore que la réalité est toute autre :

Lorsqu'il s'agit du bacille d'Eberth ou d'autres microbes du même groupe, de vibrions cholériques ou de cocci pathogènes, les inoculations intrapéritonéales se montrent toujours très meurtrières, en dépit de la défense locale du péritoine, alors que ces mêmes virus, inoculés sous la peau ou dans la peau, sont toujours presque inoffensifs, malgré la défense si faible de l'appareil cutané. Si les défenses locales sont ce qu'en pense LEDINGHAM, pourquoi jouent-elles seulement dans le charbon et non pas dans d'autres infections ?

A la suite des recherches sur des cobayes et des lapins, on essaya d'appliquer le principe de la cutivaccination aux animaux de grande taille, notamment aux moutons et aux chevaux.

Les premiers essais sur le cheval ont été réalisés par Brocq-Rousseu et Urbain. Ces essais furent, au début, très timides et menés avec infiniment de précaution, en raison de la sensibilité connue du cheval.

Le premier cheval reçut *dans* la peau deux injections de premier vaccin et trois injections de deuxième. Il lui fut inoculé ensuite du virus à des doses croissantes ; la dernière fut de 5 c. c. de culture en bouillon. Pendant toute l'expérience, la température est restée à peu près normale. La recherche des anticorps — agglutinines, précipitines, sensibilisatrices — ne donna pas de résultat : elle fut pratiquement négative. Le sérum de ce cheval, activement immunisé, fut incapable de protéger le cobaye contre le charbon.

Le deuxième cheval a été également vacciné par la voie cutanée, mais en deux temps. Chez le troisième, Brocq-Rousseu et Urbain se proposèrent de réduire à trois jours l'intervalle entre les deux injections vaccinales. Notons que, chez les trois chevaux, durant toute l'expérience, la température est restée normale ; chez tous, la recherche des anticorps a été négative.

Ces faits ont montré que, même chez un animal

de grande taille, la cutiimmunité est réalisable ; que celle-ci est solide et qu'elle peut être assez rapidement obtenue. Les recherches faites sur le sérum de ces chevaux ont montré, d'autre part, que l'immunisation était loin de marcher de pair avec l'enrichissement du sérum en anticorps ; la plupart du temps, les anticorps faisaient défaut ou étaient à peine accusés (1).

A la suite de ces premiers essais, une vaste expérience sur les chevaux fut réalisée l'année dernière dans l'Armée du Levant par le Vétérinaire Principal Nicolas.

(1) Un élève de BORDET, GRATIA, a déclaré (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCI, 1924, p. 795) avoir constaté dans le sérum des cobayes cuti-vaccinés des agglutinines et des propriétés protectrices, ce qui paraissait contraire — en ce qui concerne ces dernières — à nos expériences et à celles d'URBAIN et BROcq-ROUSSEU. Pour GRATIA, le sérum des cobayes cutivaccinés est doué d'un pouvoir protecteur, parce que 0 c. c. 1 de virus injecté *en mélange* avec 2 c. c. 5 de ce sérum ne tue pas. Pour qui connaît la sensibilité extrême de la bactériémie vis-à-vis de tout liquide étranger et vis-à-vis d'un sérum agglutinant, en particulier, cette neutralisation de la virulence n'a rien d'anormal. Nous avons constaté autrefois un phénomène de même ordre pour le bacille typhique, autrement plus résistant que la bactériémie, et pour le sérum normal de bœuf. Nous avons pu injecter impunément plusieurs doses mortelles de ce bacille dans le péritoine du cobaye, après les avoir seulement soumis à l'action agglutinante du sérum de bœuf. Il ne nous est pas venu l'idée d'invoquer à ce propos l'immunité du bœuf, ni de parler des propriétés protectrices de son sérum. Le sérum normal de bœuf, si actif en mélange, se montre dépourvu de toute action lorsqu'il est injecté séparément du virus. Il en est de même du sérum des cobayes cuti-vaccinés : ce sérum ne manifeste, d'après GRATIA, aucune action protectrice vis-à-vis du virus, dès que sérum et virus sont introduits en deux points différents du corps.

Les animaux de cette armée consomment le foin, l'orge et le teben récoltés sur place. Les troupes, patrouillant dans le bled, peuvent s'infecter en bivouac sur des terrains charbonneux. Aussi depuis l'arrivée des troupes françaises en Syrie, le charbon a-t-il fait de nombreuses victimes.

La vaccination pastorienne, pratiquée en 1919 en milieu contaminé, se montra dangereuse et dut être abandonnée.

La sérovaccination, mise en œuvre en 1920, 1921 et 1922, fut reconnue d'une efficacité limitée ; elle fut également abandonnée.

La sérumisation, appliquée en 1923, ne donna pas de résultats espérés : une épizootie de charbon, survenue à Alep en août 1923, provoqua 25 décès, sans que le sérum permit d'enrayer la mortalité avant le onzième jour.

En présence de ces résultats, le directeur du service vétérinaire prit le parti de procéder à la cutivaccination de l'effectif total de l'Armée, c'est-à-dire de 10.000 animaux environ.

Pour s'assurer de l'innocuité de la méthode, il décida d'effectuer un essai préliminaire sur 72 animaux.

L'essai se montra favorable. Les injections de vaccins anticharbonneux *dans* la peau ne provoquèrent aucune réaction générale. La remise en service, dès le lendemain de l'injection, fut bien supportée. Dans six cas, il y eut une réaction locale, se traduisant par un œdème chaud, parfois sensible, mais peu étendu, au niveau de la piqûre.

La réaction vaccinale reconnue minime, il fut prescrit, par une note de l'Armée du Levant en date du 15 janvier 1924, de procéder à la cutivaccination générale. Celle-ci a été faite en deux temps, à six jours d'intervalle, avec les deux vaccins pastoriens. Le premier vaccin a été injecté dans le derme de l'encolure, à la dose de 1/4 c. c. Le vaccin était réparti en trois piqûres (cutivaccination en nappe), disposées en ligne verticale, à 5 centimètres l'une de l'autre. Le deuxième vaccin a été injecté le septième jour, à la dose de 1/4 c. c., suivant la même technique, sur l'autre face de l'encolure.

Tous ces renseignements, fort résumés d'ailleurs par nous, sont empruntés au rapport circonstancié du Vétérinaire-major Lebasque (1).

Voici maintenant le bilan de cette campagne anticharbonneuse au 1^{er} janvier 1925, c'est-à-dire un an après le début de la vaccination.

Sur 8.912 chevaux et mulets cutivaccinés en 1924, il y eut 4 morts, dont 2 au cours de la vaccination et 2 après, soit en tout 0,45 par mille.

Or, dans la période de cinq années, de 1919 à 1923, il y eut, en chiffres moyens, 88 pertes par an, soit 8,1 par mille.

La cutivaccination a donc diminué la mortalité moyenne de cinq dernières années de 20 fois environ. « C'est, conclut le Directeur du Service Vétérinaire Nicolas, dans son rapport au Ministre de la Guerre, un succès sans précédent dans l'histoire de

(1) *Revue Vétérinaire militaire*, t. VIII, p. 197.

la vaccination anticharbonneuse des équidés, succès dû à l'innocuité à peu près complète et à l'efficacité de la cutivaccination » (1).

La bénignité des réactions vaccinales par voie cutanée contraste singulièrement avec la gravité des réactions que l'on observe généralement chez le cheval au cours de la vaccination par voie sous-cutanée. Encore tout récemment, à l'occasion d'une épidémie de charbon, s'étant déclarée dans le département de l'Ain, le vétérinaire Saint-Cyr a enregistré des accidents post-vaccinaux, particulièrement sérieux. Il avait à vacciner un grand nombre d'animaux dont 40 chevaux. Toutes les précautions furent prises, pour éviter des réactions chez ces derniers, connus pour leur sensibilité. Quatre à cinq jours après l'injection du deuxième vaccin sous la peau, sept chevaux présentèrent des troubles de la plus haute gravité, et trois d'entre eux succombèrent au charbon. En terminant la relation de sa campagne vaccinale, l'auteur fait remarquer « qu'après les constatations qu'il a faites, il hésitera beaucoup, à l'avenir, à pratiquer la vaccination des chevaux » (2).

L'animal qui, dans nos pays, est le plus appelé à profiter des bienfaits de la vaccination antichar-

(1) NICOLAS, Cutivaccination anticharbonneuse des chevaux et mulets de l'Armée Française du Levant en 1924; *Revue Vétérinaire militaire*, t. IX, p. 54, 31 mars 1925.

(2) SAINT-CYR, *Bull. de la Soc. des Sciences Vétér. de Lyon*, novembre-décembre 1923, p. 327.

bonneuse est le mouton. Nous devons à Mazucchi les premières expériences sur cet animal. En vaccinant au moyen de germes de plus en plus virulents, par la voie intracutanée, cet expérimentateur parvint à conférer aux moutons une immunité anticharbonneuse solide. Éprouvés dans la suite par n'importe quelle voie, avec une forte dose de virus, ces animaux résistèrent, sans présenter d'autre réaction qu'une hyperthermie, d'ailleurs, modérée.

Une expérience de même genre fut réalisée au Maroc par Velu. Elle porta sur onze moutons. Tous furent soumis à la cutivaccination, en un seul temps. Tous ne reçurent pas la même dose de vaccin. Celle-ci varia de $1/5$ dose à 20 doses, en comptant pour unité la dose habituelle, employée en injection sous-cutanée. Les quantités de vaccin, injectées aux moutons dans la peau, étaient équivalentes à vingt doses, à deux doses, à une dose, à la moitié d'une dose ($1/2,5$) et à un cinquième d'une dose ($1/5$).

Plusieurs de ces moutons eurent, à la suite de la cutivaccination, un œdème éphémère et une légère élévation thermique; d'autres ne présentèrent aucune réaction.

Quatorze jours après, tous les moutons cutivaccinés furent soumis à l'inoculation d'épreuve. Il leur fut inoculé, sous la peau, un virus marocain très actif, à la dose qui représentait cinq mille doses mortelles pour le lapin.

Voici quels furent les résultats de cette expérience :

Le mouton, qui n'avait reçu dans la peau que $1/5$ de la dose vaccinale normale, succomba au charbon.

Le mouton, qui avait reçu dans la peau la moitié de la dose vaccinale ($1/2,5$), présenta de l'œdème et une réaction thermique accusée ; il survécut.

Quant aux autres moutons cuti-vaccinés, ils survécurent tous, sans présenter la moindre réaction.

Cette expérience est démonstrative : elle prouve qu'une immunité solide peut être obtenue chez le mouton par une seule injection de vaccin dans la peau.

Fort de ces expériences de laboratoire, Velu s'est cru autorisé à passer à la pratique. Dans le courant de l'année 1924, il a été effectué au Maroc, sur son initiative et celle du Vétérinaire Principal Th. Monod, 21.640 vaccinations sur des bovins et des ovins (14.405 chez le bœuf, 12.520 chez le mouton, 4.640 chez le porc et 75 chez le cheval). Ces vaccinations étaient pratiquées en milieu profondément infecté, soit sur des troupeaux pâturent sur des champs maudits, soit en pleine épizootie de charbon. Les injections ont été toutes faites *dans la peau* et en *un seul temps*.

La plupart des praticiens étaient d'accord pour affirmer que la technique de la vaccination intradermique est simple, commode et d'emploi facile. Velu a pu pratiquer personnellement, en une seule journée, 600 vaccinations, c'est-à-dire 1.200 injections sur des bovins à demi-sauvages. Ces injections intradermiques n'étaient suivies d'aucune réaction, alors que celles faites sous la peau avec le même

vaccin provoquaient des phénomènes divers : locaux, thermiques et généraux.

En se basant sur l'ensemble des observations, les auteurs concluent : la vaccination intradermique est au moins aussi efficace que la vaccination sous-cutanée ; elle se montre inoffensive dans les troupeaux contaminés ; l'apparition rapide de l'état réfractaire permet de pratiquer d'emblée la vaccination, sans sérumisation préalable, en milieu infecté ; par sa simplicité, son efficacité, son prix modique, la vaccination intradermique constitue la méthode de choix dans les pays d'élevage extensif (1).

Résumons-nous.

Le charbon est la première maladie pour laquelle fut établi d'une façon irréprochable le rôle des infiniment petits. C'est la première grande maladie infectieuse qui bénéficia de la vaccination par le virus atténué. C'est autour du charbon que la doctrine de l'immunité cellulaire fit ses premières armes.

Lorsque, en 1888, Behring constata que le rat, animal réfractaire au charbon, possédait un sérum bactéricide, ne crut-on pas tenir la clef de l'immunité anticharbonneuse et celle de l'immunité, en général ? Il fallut les expériences bien connues de Metchnikoff, publiées en 1890, pour réduire l'immunité du rat à ses justes proportions, c'est-à-dire à

(1) TH. MONOD et H. VELU. L'intradermo-vaccination en un temps, contre le charbon bactérien et ses avantages ; *C. R. Soc. Biolog.*, t. XCII, 31 janv. 1925 ; voir aussi le *Rapport à la Direction de l'Agriculture à Rabat*.

celles d'un fait isolé. Le problème de l'immunité anticharbonneuse sembla devoir rentrer dès lors dans le cadre général des phénomènes d'immunité. Nul ne croyait que le charbon pût réserver encore des surprises. Les animaux morts de charbon n'offrent-ils pas, à l'autopsie, le tableau classique de septicémie ? Les bactériidies ne pullulent-elles pas dans le sang et dans les organes ?

Aussi avons-nous rencontré une opposition quasi unanime, quand nous avons déclaré que ce virus si meurtrier ne s'attaque, en réalité, qu'à un groupe limité de cellules, à celles du tégument cutané ou muqueux.

Aujourd'hui, l'histoire du charbon, envisagée au point de vue du mécanisme de l'infection et de l'immunité, peut se résumer dans les deux propositions que voici :

1° la réceptivité des animaux est limitée principalement, sinon exclusivement, aux cellules de la peau ;

2° l'immunité des animaux s'effectue grâce à la vaccination des cellules réceptives.

Ajoutons que la cutivaccination ne s'accompagne d'aucune production d'anticorps. Le charbon est donc le type de la maladie à immunisation locale. Si pourtant les grands animaux — moutons, vaches, chevaux — se vaccinent par la voie sous-cutanée, ils doivent leur immunité, à notre avis, au traumatisme provoqué par l'aiguille inoculatrice de vaccin. Cette aiguille, en créant une sorte de tunnel, ou de galerie sous-cutanée, permet aux bacté-

ridies de retourner à la peau, d'infecter les cellules réceptives (cutiinfection), de les vacciner (cutivaccination) et de créer ainsi l'immunité anticharbonneuse (cutiimmunité) (1).

(1) Faisons remarquer que le terme de cutivaccination a été par certains auteurs détourné du sens que nous lui avons assigné ; ainsi, il a été employé, à tort, pour indiquer qu'un antigène (globules rouges du sang, par exemple) était injecté, en vue de la vaccination, *par* la peau. Or, en créant ce néologisme, nous n'avions pas l'intention de désigner seulement la voie que l'on emprunte pour vacciner, mais surtout d'évoquer la participation *de* la peau et la cutiimmunité qui s'ensuit.

CHAPITRE II

STAPHYLOCOCCIES ET STREPTOCOCCIES

Staphylocoques et Streptocoques ; rapprochement avec la Bactériologie. Difficulté de vaccination active et passive. Affinité des Staphylo- et Streptocoques pour la peau.

I. — VACCINATION ANTISTAPHYLOCOCCIQUE. Lésions produites par le Staphylocoque, en injection sous-cutanée chez le cobaye normal. Lésions chez le cobaye vacciné, au moyen de cultures entières sous la peau, dans la peau et sur la peau. Vaccination au moyen de pansements. Apparition rapide de l'immunité exclut la participation des anticorps et plaide en faveur de l'immunisation locale.

Cultures filtrées de staphylocoques, ou antiviruses. Leurs caractères : action inhibitrice exercée sur le Staphylocoque ; résistance à la chaleur ; spécificité ; affinité pour l'appareil cutané ; pouvoir vaccinant ; action faible par toute voie autre que la peau. Pansements à l'antivirus staphylococcique. Expériences sur les lapins.

Vaccination antistreptococcique. Difficulté de vaccination chez l'homme et les animaux de laboratoire. Cutivaccination au moyen de cultures chauffées ; cutivaccination en nappe. Pansements à l'antivirus chez le cobaye. Résultats superposables à ceux obtenus avec les pansements antistaphylococciques. Vaccination comparative des cobayes, sous la peau et dans la peau. Immunisation locale des lapins dans la peau et dans la plèvre contre les streptocoques. — Infections oculaires chez le cobaye et le lapin ; immunisation locale contre le streptocoque, le staphylocoque et le pneumocoque ; étude histologique de la cornée vaccinée et non vaccinée.

II. — RÔLE DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES DANS LES STAPHYLOCOCCIES ET STREPTOCOCCIES HUMAINES. Localisation des staphylocoques

chez l'homme sain : oreille externe, oreille moyenne, conjonctive ; cavités vaginale, utérine, nasale, etc. Localisations ostéo-articulaires, cardio-vasculaires et rénales ; leur point de départ cutané. Voies de l'infection.

Vaccinothérapie. Observations : Furoncle de l'oreille. Folliculite agminée. Anthrax du menton. Phlegmon des gaines. Abscess ostéomyélique. Pyodermite du nouveau-né. Fistule pleurale. Pleurésies à streptocoques. Infection puerpérale. Conjonctivite chronique. Phlegmon du sac lacrymal. Blessure de la cornée. Blépharite ulcéro-croûteuse. Dacryocystite bilatérale.

Mode d'action des cultures filtrées chez l'homme. Pansements antiseptique et aseptique. Avantages du pansement spécifique.

DANS le monde des microbes pathogènes l'individualisme est développé au suprême degré. Entre le microbe qui a un pouvoir infectieux fortement accusé et celui qui agit exclusivement par sa toxine, on rencontre tous les intermédiaires. Il est difficile d'en trouver deux, exactement ressemblants quant à leur manière d'attaquer l'organisme. Aussi les modalités, suivant lesquelles s'élabore l'immunité, varient-elles presque d'un microbe à l'autre. Si, dans le charbon, l'immunité locale domine la situation, il y a des infections où l'immunité générale peut revendiquer sa part dans la défense de l'organisme. Mais, quelle que soit cette part, il y a des maladies qui, fort dissemblables au premier abord, peuvent être rapprochées les unes des autres, si on les envisage au point de vue du mécanisme de l'infection et de l'immunité.

Peu de microbes se prêtent, en apparence, aussi mal à un tel rapprochement que la bactériémie, d'une part, et les staphylocoques ou les streptocoques, d'autre part. Leurs propriétés biologiques les séparent aussi profondément que leur morphologie. Un caractère leur est commun, encore est-il négatif : la déficience de fonctions antigènes. Les staphylocoques et les streptocoques sont des germes contre lesquels il est difficile de vacciner, en quoi ils rappellent la bactériémie d'avant la cutivaccination. Si, en cas de bactériémies, on trouvait l'explication de cette difficulté dans leur grande virulence, les cocci

en question ne sauraient invoquer la même raison, étant donné qu'ils sont généralement inoffensifs pour les animaux de laboratoire. Il est néanmoins presque aussi difficile de vacciner aujourd'hui le cobaye contre le staphylocoque, et surtout contre le streptocoque, qu'il l'a été encore naguère contre le bacille du charbon.

On ne compte plus les tentatives pour préparer des sérums antistaphylococciques et antistreptococciques. Les essais de mettre en évidence des anticorps — bactéricides ou autres — dans le sang de l'homme et des animaux, infectés ou guéris, ont été fort nombreux. Mais, de toutes ces recherches, impossibles à résumer, parce qu'aussi contradictoires que variées, une seule conclusion se dégage : les staphylocoques et les streptocoques occupent une place à part, tant par la résistance qu'ils opposent aux tentatives de vaccination que par leur incapacité d'engendrer des anticorps. Les procédés courants de l'immunisation, qui consistent en injections sous la peau, dans le péritoine ou dans les veines, sont peu efficaces ; ils le sont surtout, lorsqu'il s'agit des streptocoques. Pour expliquer cet échec, on dit que le cobaye ne fabrique pas d'anticorps. Or, l'homme n'en fabrique pas davantage ; cependant, il bénéficie, à n'en pas douter, dans certains cas, du traitement par le vaccin antistaphylococcique. Le secret de l'échec n'est donc pas dans les anticorps.

Les bons effets de la vaccinothérapie chez l'homme prouvent que l'immunité antistaphylococcique

existe. Pour ce qui concerne le mécanisme de cette immunité, ayons le courage d'avouer qu'il nous échappe complètement, malgré toutes les explications que l'on en a données.

Edifié par l'histoire du charbon, nous nous sommes demandé si les difficultés que l'on rencontre chez l'animal, dans la vaccination contre le staphylocoque et le streptocoque, ne sont pas du même ordre que celles qui existaient pour la bactériémie charbonneuse. N'y a-t-il pas, pour ces germes aussi, une question des voies de pénétration et des cellules réceptives ?

Sans posséder l'affinité exclusive de la bactériémie pour la peau, le staphylocoque manifeste — on le sait — une prédilection pour l'appareil cutané. Si les bienfaits de la vaccinothérapie, chez l'homme, reposent sur l'immunisation locale, suivant l'hypothèse que nous nous sommes faite, ne serait-il pas plus rationnel de viser, avant tout, la peau et de laisser de côté la production d'anticorps, selon la doctrine de Wright ? Au lieu de se livrer à des injections sous-cutanées ou intraveineuses, comme l'exige la pratique courante, ne serait-il pas plus indiqué d'intéresser seul l'organe réceptif ? En poursuivant ce raisonnement, nous nous sommes dit que l'homme, plus sensible que les animaux à l'infection streptococcique ou staphylococcique, se laisse aussi plus facilement vacciner qu'eux : la petite dose de vaccin qui suffit pour vacciner l'homme pourrait ne pas suffire pour l'animal. Si cette supposition était exacte, ne saurait-on obtenir

une immunité convenable aussi chez les animaux de laboratoire, en s'adressant directement à leur appareil cutané?

La plupart des staphylocoques et des streptocoques que l'on isole chez l'homme sont peu pathogènes pour les animaux ; ils ne se prêtent donc pas aux expériences de vaccination. Les souches sur lesquelles ont porté nos recherches étaient très virulentes pour le cobaye ; aussi avons-nous pu entreprendre toute une série de recherches, ayant pour but d'élucider le mécanisme de l'infection, ainsi que celui de l'immunité.

LE staphylocoque dont nous nous sommes servi crée, chez le cobaye, une lésion cutanée caractéristique ; il suffit pour cela de lui injecter sous la peau du ventre 1 c. c. de culture de vingt-quatre heures en bouillon. Après une période silencieuse, durant vingt-quatre à quarante-huit heures, on voit apparaître, au niveau de l'inoculation, de l'œdème qui s'étend de jour en jour et finit par envahir une grande étendue de l'abdomen. Le tissu œdématié durcit et se transforme ensuite en un placard de tissu ligneux. En même temps, la peau de la zone affectée, rouge d'abord, devient rapidement noirâtre et suintante. On assiste à la formation d'une large escarre qui, en se détachant, met à nu du tissu saignant, long à guérir. Dans le cas où l'on injecte sous la peau une plus forte dose de staphylocoques (1,5-2 c. c.), le cobaye meurt de septicémie en trois à dix jours (1).

Le tableau est tout différent chez les cobayes préalablement préparés. Cette préparation est faite de la veille ou de l'avant-veille ; elle consiste en injections de cultures entières, chauffées (60°-1 h.) de staphylocoques ou en emploi de cultures, en bouillon, filtrées sur bougie.

Les unes et les autres sont introduites, suivant le cas, sous la peau ou dans l'épaisseur de la peau. Dans d'autres expériences, les cultures — filtrées

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVIII, 49 mai 1923, p. 1273.

ou non — sont appliquées, sous forme de pansement, sur la peau du ventre préalablement rasée ou épilée.

L'inoculation d'épreuve est pratiquée sous la peau avec des staphylocoques vivants ; ceux-ci sont injectés vingt-quatre, quarante-huit heures ou trois jours après la préparation.

En comparant les lésions chez les cobayes diversement préparés, d'abord, au moyen des cultures complètes, chauffées, on ne manque pas de constater ceci : les lésions sont sensiblement plus discrètes chez les cobayes vaccinés dans la peau que chez ceux qui avaient reçu du vaccin sous la peau. La différence est surtout marquée en faveur des cobayes qui, en guise de vaccination, avaient été enveloppés de compresses imbibées de cultures de staphylocoques. Chez ces derniers, au lieu d'une escarre, intéressant les couches profondes, on constate une lésion superficielle ou, plus souvent encore, un abcès circonscrit qui ne tarde pas à se vider et à guérir. L'immunité des animaux préalablement préparés est on ne peut plus évidente.

Si l'on prend en considération que l'immunité s'établit en l'occurrence à la suite d'un simple pansement, qu'elle est manifeste déjà dans les vingt-quatre heures qui suivent son application, la participation des anticorps paraît devoir être exclue. Ajoutons, d'ailleurs, que la recherche des anticorps dans le sérum des animaux ainsi vaccinés donna toujours des résultats négatifs.

L'analogie entre l'immunité antistaphylococcique

et celle contre le charbon, décrite dans le chapitre précédent, s'impose : dans les deux cas, c'est la cutivaccination qui confère le maximum d'immunité ; dans les deux cas, l'immunité a pour siège principal, sinon unique, la peau ; dans les deux cas, l'immunisation s'effectue indépendamment de la production des anticorps.

Nous venons de voir que les compresses, imbibées de cultures de staphylocoques, agissent à la manière de vaccins. Nous rappelant que *corpora non agunt nisi soluta*, nous devons naturellement penser que ce ne sont pas les microbes eux-mêmes, qui interviennent, mais plutôt leurs produits solubles, ou des substances qui dérivent des corps microbiens. Nous dirigeâmes donc nos recherches dans ce sens.

Les expériences ne tardèrent pas à nous donner raison. Quand on filtre sur bougie une culture de staphylocoques en bouillon, âgée de huit à dix jours, on obtient un liquide qui, au premier abord, ne diffère pas sensiblement du bouillon ordinaire. Injecté à l'animal, ce liquide, quoiqu'issu d'une culture virulente, est dénué de toute toxicité ; ensemencé avec des microbes variés, ce liquide donne des cultures pouvant presque rivaliser, quant à leur richesse, avec du bouillon normal.

Seuls, les staphylocoques, réensemencés dans ce liquide, n'y poussent pas ou poussent à peine. Ils conservent leur vitalité, mais sont incapables d'y faire souche. L'action inhibitrice du liquide se mani-

feste, jusqu'à un certain degré, aussi *in vivo*. Ainsi, lorsqu'on injecte au cobaye sous la peau simultanément, ce liquide (2 c. c.) et des staphylocoques vivants (1 c. c. de culture de vingt-quatre heures en bouillon), les lésions au point de l'inoculation sont moins étendues que lorsque le microbe est injecté seul ou avec du bouillon ordinaire. La culture filtrée renferme donc une substance qui paralyse l'activité des staphylocoques; cette action inhibitrice s'exerce donc aussi bien *in vivo* que *in vitro*.

Quelle est cette substance ?

Il résulte de nos expériences qu'il s'agit d'une substance ou d'une propriété, qui résiste à la chaleur et qui est spécifique. On peut porter la culture filtrée à 100° pendant trente minutes ou bien à 120° pendant vingt minutes, sans lui faire perdre ses propriétés. L'action inhibitrice du liquide en question s'exerce sur les staphylocoques seulement; la culture filtrée d'un microbe étranger, celle de bacilles typhiques, par exemple, est incapable de produire le même effet. La substance en question, en admettant qu'il y en ait une, possède, de plus, comme nous allons le voir, une affinité élective pour la peau, tout comme le staphylocoque dont elle dérive. Enfin, comme l'indique son mode d'obtention, cette substance diffuse facilement dans le milieu ambiant.

Il semble donc qu'il existe à l'intérieur du Staphylocoque, à côté d'un virus qui est sensible à la chaleur, qui est adhérent au corps du microbe et qui est responsable des lésions cutanées graves et, occa-

sionnellement, de la mort, une autre substance, atoxique, insensible à la chaleur, qui se détache facilement du corps du microbe et agit à la façon d'antagoniste; nous l'appelâmes provisoirement, pour la commodité du langage, pour éviter de longues circonlocutions, « antivirüs ». Issus du Staphylocoque, virus et antivirüs, sont strictement spécifiques; tous les deux possèdent une affinité élective pour l'appareil cutané (1).

L'expérience ayant montré l'efficacité des pansements, faits avec des cultures entières de staphylocoques, l'idée devait venir à l'esprit que le pouvoir vaccinant de ces pansements était probablement lié à la présence de l'antivirüs dans les cultures.

Cette idée fut confirmée par l'expérience. Lors-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 2 juin 1923, p. 7.

Voici, à titre de curiosité, quelle fut l'idée première qui présida à la genèse de ces expériences. Comme beaucoup d'autres, nous avons remarqué que certains microbes perdaient rapidement leur virulence, surtout en milieu liquide, dès qu'on laissait la culture plus de vingt-quatre heures à 37°. Cette baisse de virulence, qu'il est donné d'observer pour le vibron cholérique, le staphylocoque, le streptocoque et quelques autres, a retenu notre attention. L'explication que l'on a l'habitude d'en donner, basée sur le vieillissement ou la mort des microbes, ne nous paraissait pas satisfaisante.

Partant du fait que, dans certaines cellules de l'organisme, telles que les globules blancs, on trouve souvent, côte à côte, le ferment et son antiferment, nous nous sommes demandé, si dans les cellules microbiennes il n'existerait pas aussi, à côté du virus, un antivirüs, et si cet antivirüs, favorisé par la température de 37°, ne passerait pas à l'extérieur du microbe et rendrait de la sorte ce dernier moins virulent. De là est née l'idée de la séparation de l'antivirüs.

qu'on remplace les cultures entières par des cultures filtrées, non seulement les résultats sont les mêmes, mais ils sont encore meilleurs ; ainsi, la différence de l'effet vaccinant de l'antivirus, suivant qu'on le fait pénétrer par la voie cutanée ou par toute autre voie, devient particulièrement tranchée.

Il résulte, en effet, de nos expériences que, suivant que l'on adopte, pour vacciner, la voie cutanée ou péritonéale, l'immunité s'établit ou ne s'établit même pas.

Injectée dans la cavité péritonéale, à titre préventif, la culture filtrée de staphylocoques est pratiquement sans action aucune. Serait-ce parce que la substance spécifique, injectée à la dose employée, n'arrive pas jusqu'aux cellules réceptives de la peau ? Nous l'ignorons. Toujours est-il qu'en pareil cas l'antivirus ne protège guère le cobaye contre la mort ; injecté dans le péritoine, l'antivirus est même incapable d'empêcher l'escarre cutanée de se former.

Injectée sous la peau, la culture filtrée n'est pas sans exercer un certain pouvoir vaccinant. Son action est cependant beaucoup moins accusée que lorsque l'injection est faite directement dans la peau. Dans ce dernier cas, le cobaye ne connaît pas d'escarre cutanée : la lésion se réduit, tout au plus, à une érosion superficielle de la peau.

L'effet de la vaccination intracutanée est particulièrement net, lorsqu'on multiplie les points d'injections, lorsqu'on procède à ce que nous appelâmes « la cutivaccination en nappe », destinée à faire

participer à la vaccination la plus large surface de la peau.

C'est lorsque cette surface est intéressée au processus de la vaccination dans toute son étendue, que l'on obtient le maximum d'effet immunisant ; ce qui se trouve réalisé lors de l'application d'une compresse-vaccin sur toute la face abdominale. L'animal ainsi pansé, ne fût-ce que de la veille, résiste, dans la suite, à la dose mortelle de staphylocoques. Au niveau de la zone inoculée, la peau reste indemne, ou bien elle présente une lésion superficielle, localisée à l'épiderme. Alors que le témoin montre une grosse induration chaude, envahissant le derme et aboutissant à l'escarre, la peau du cobaye pansé à l'antivirus ne présente ni chaleur, ni rougeur. Tout se borne à une collection sous-épidermique de pus ; le petit abcès ne tarde pas à se vider, et la peau reprend vite son aspect normal.

De prime abord, il semble étrange que l'immunisation d'un territoire limité de la peau puisse aboutir à l'immunité de toute la surface cutanée, sans que cette immunité lui ait été d'abord transmise par le sang circulant, c'est-à-dire, sans que cette immunité ait été, à un moment donné, générale. Une telle supposition serait, en effet, illogique ; elle est, ajoutons-le, contraire à la réalité. En pratiquant la cutivaccination d'une zone restreinte de la peau, on a, en réalité, une immunité qui est limitée à cette zone, et il est rare que l'on immunise en ce cas l'animal tout entier.

Il en est autrement, lorsque la cutivaccination staphylo- ou streptococcique porte sur un vaste territoire, lorsqu'on effectue l'immunisation en nappe ou, mieux encore, lorsqu'on applique le pansement spécifique sur toute la surface abdominale du cobaye. Dans ces cas, le caractère de la vaccination a beau rester le même, c'est-à-dire local, ses effets ne s'en répercutent pas moins sur le reste de la surface cutanée, en raison de la grande étendue du réseau lymphatique intéressé. L'organe réceptif par excellence étant protégé en très grande partie, l'animal fait preuve d'une solide immunité, sans qu'il y ait eu pour cela participation des anticorps. Tel est le cas de l'immunité du cobaye, consécutive à l'application d'un pansement sur toute sa surface abdominale. Il en est de même dans le cas de vaccination au moyen d'un virus vivant (vaccine ou autre), qui gagne, de proche en proche, les territoires les plus éloignés du point de l'inoculation.

Pour conclure : le principe vaccinant, contenu à l'intérieur des staphylocoques, peut être isolé et obtenu, à l'état dissous, dans les cultures en milieux liquides. Ce principe est atoxique ; il résiste à la chaleur et il est spécifique. Il n'agit qu'administré dans ou sur la peau. La faible efficacité des injections sous-cutanées et surtout intrapéritonéales, d'une part, l'apparition de l'immunité dès le lendemain des injections dans la peau ou des applications sur la peau, d'autre part, excluent le concours des anticorps du sang et militent en faveur de la parti-

cipation exclusive des cellules réceptives de la peau, soit de la cutivaccination locale.

. Rappelons en quelques mots les expériences de Urbain (1), dans le même ordre d'idées, sur des lapins, ayant abouti à des résultats comparables à ceux observés chez les cobayes.

Cet auteur a voulu se rendre compte, jusqu'à quel point on pouvait protéger les lapins contre l'infection staphylococcique mortelle, si l'on la faisait précéder d'un pansement spécifique. Il a vu que, dans la moitié des cas environ, les animaux sont préservés d'une façon définitive et que, dans l'autre moitié, on leur confère une survie de plusieurs jours sur les témoins. Notons que l'épreuve, à laquelle furent soumis les lapins dans ces expériences, a été assez sévère : l'inoculation de virus, pratiquée directement dans le sang (1 c. c. de culture de vingt-quatre heures en bouillon), tuait les témoins en six jours. L'autopsie révélait des staphylocoques dans le sang ; on constatait, en plus, ces derniers à l'intérieur des abcès multiples, disséminés dans les reins.

L'immunité conférée par l'antivirus aux lapins était manifeste déjà vingt-quatre heures après l'application des pansements (2).

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCI, 5 juillet 1924.

(2) Il semble que des lapins peuvent être protégés contre la lésion cutanée, si on leur fait ingérer, après sensibilisation préalable par la bile, des quantités massives de staphylocoques (COMBIESCO et CALALB, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCI, 1924, p. 734). Si le fait se confirme, il s'expliquerait par cette sorte de synergie qui existe

entre la peau et l'intestin. On connaît les troubles intestinaux, parfois graves, qui sont consécutifs aux brûlures étendues de la peau. On connaît la réceptivité au charbon des grands animaux, que ceux-ci s'infectent par la voie buccale ou par la voie cutanée. Il en est de même pour ce qui est de la sensibilité des animaux vis-à-vis de la fièvre méditerranéenne, de la morve, de la tuberculose, etc.

Au sujet de la pathogénie des infections typho-paratyphiques, nous avons émis autrefois l'hypothèse que c'est au niveau des follicules clos de l'intestin que doivent se trouver les cellules réceptives. Dans la peau, ce sont, probablement, les cellules dites réticulo-endothéliales qui font office de cellules réceptives. Malgré la différence d'origine de ces appareils, la portion muqueuse de l'enveloppe générale qui abrite les organes, peut être solidaire de la portion cutanée. Les deux voies d'accès, qui s'offrent aux virus, sont souvent interchangeables, si bien que l'immunisation peut être effectuée avec succès par l'une ou par l'autre. Pratiquement, la voie de vaccination élective est celle qui est la voie d'infection habituelle.

Les streptocoques voisinent souvent avec les staphylocoques, bien qu'offrant, à beaucoup d'égards, des caractères fort différents. Où ils se ressemblent, c'est lorsqu'il s'agit de la vaccination. Nous savons combien peu sont prononcées les fonctions antigènes des staphylocoques ; ce sont des vaccins médiocres, surtout quand il s'agit d'immuniser des animaux de laboratoire ; on est plus heureux chez l'homme, pour ce qui est de la vaccinothérapie antistaphylococcique.

Mais, lorsqu'il s'agit de vacciner contre les streptocoques, les difficultés deviennent à peu près insurmontables. Des bactériologistes essayèrent les procédés les plus variés. Les uns chauffèrent les streptocoques à 63°, d'autres mirent leur espoir dans les cultures portées à 60° ; les uns firent agir la galactose et l'urée, d'autres les soumirent à l'action du trichlorure d'iode ; les uns se servirent de cultures jeunes, d'autres essayèrent des cultures âgées. Tout fut en vain. Du moment que les streptocoques ne sont pas vivants, qu'ils aient été tués par la chaleur ou par les produits chimiques, ils refusent de vacciner.

Notons que, vivants, les streptocoques peuvent vacciner. Encore faut-il que l'on injecte des quantités voisines de la dose mortelle. C'est un mode de vaccination qui, à la rigueur, peut s'employer chez les animaux de laboratoire, mais qui a peu de chances de se généraliser dans la pratique humaine.

Des tentatives de vaccinothérapie chez l'homme, au moyen des cultures mortes de streptocoques, n'étaient pas cependant rares ; encore aujourd'hui on y a recours faute de mieux. Ce sont les effets heureux, obtenus dans les infections à staphylocoques, qui encouragent ces tentatives. Il faut convenir que, dans les streptococcies, les résultats pratiques sont, généralement, à peu près nuls.

En s'inspirant des résultats obtenus par nous dans la cutivaccination antistaphylococcique, chez le cobaye, Brocq-Rousseu, Forgeot et Urbain (1) ont cherché à appliquer le même principe à la vaccination contre les streptocoques. Les expériences de ces auteurs furent encourageantes. Alors que les injections de streptocoques tués (60°-15') sous la peau ne provoquaient aucune immunité, celles pratiquées dans la peau permettaient de sauver trois cobayes sur cinq. Lorsque les injections intracutanées, au lieu d'être faites en un seul point, étaient réparties sur une grande étendue, selon le principe de la cutivaccination en nappe, ces auteurs ont pu préserver de la mort sept cobayes sur huit.

En d'autres termes, pour peu que l'on substitue au procédé courant de la vaccination la cutivaccination en nappe, on peut utiliser, dans la majorité des cas, avec succès, même des streptocoques tués.

Dès que les pansements antistaphylococciques donnèrent les résultats que l'on sait, nous nous

(1) *C. R. Soc. Biologie*, t. LXXXIX, 23 juin 1923, p. 219.

sommes mis à étudier, en collaboration avec Urbain, l'antivirus streptococcique et les pansements préparés avec ce dernier (1).

Nous ne tardâmes pas à constater que le streptocoque, cultivé en milieu liquide — bouillon-sérum ou simple bouillon — laisse diffuser une substance spécifique ayant tous les caractères, propres à l'antivirus staphylococcique.

La souche dont nous nous sommes servi, au cours de toutes ces expériences, était bien virulente pour le cobaye : à la dose de 1 c. c., elle provoquait, en injection sous-cutanée, une lésion cutanée caractéristique ; à la dose de 2 c. c., elle tuait sous la peau le cobaye de 400 grammes, en moins de vingt-quatre heures.

Pour préparer les pansements, nous procédions comme dans le cas de staphylocoques. La culture en milieu liquide, laissée à 37° pendant huit à dix jours, était filtrée ; le filtrat était de nouveau semencé, porté à l'étuve et refiltré après un nouveau délai de huit à dix jours. Dans le liquide ainsi obtenu, le streptocoque ne se développait plus.

Voici, pour fixer les idées, quelques expériences faites avec ce filtrat.

I. Trois cobayes sont pansés au filtrat de streptocoques en bouillon-sérum.

Deux cobayes, devant servir de témoins, sont pansés au bouillon-sérum seul. Après un contact de vingt-quatre heures, on retire les pansements.

(1) *C. R. Soc. Biologie*, t. LXXXIX, 21 juillet 1923, p. 506.

On attend deux jours, après quoi on procède à l'inoculation d'épreuve.

Pour cette dernière, aux cinq cobayes ayant été pansés, on ajoute encore trois cobayes neufs. A tous, on inocule sous la peau 2 c. c. 5 de culture jeune de streptocoques vivants, en bouillon-sérum.

Le lendemain : les trois cobayes témoins et les deux cobayes, pansés au bouillon-sérum seul, sont trouvés morts ; seuls survivent les trois cobayes, pansés à la culture filtrée.

II. Dans une autre expérience, au lieu d'attendre trois jours, il est procédé à l'inoculation d'épreuve, vingt-quatre heures après l'application du pansement.

Trois cobayes sont pansés à l'antivirus.

Deux cobayes sont pansés au bouillon-sérum seul.

Deux cobayes neufs servent de témoins.

Le lendemain, on enlève les pansements et on inocule à tous les cobayes le streptocoque virulent, dans les mêmes conditions que dans l'expérience précédente.

Seuls survivent les cobayes ayant été pansés avec de la culture filtrée.

III. Trois cobayes reçoivent sous la peau un mélange de 2 c. c. d'antivirus streptococcique + 2 c. c. 5 de culture de streptocoques vivants, âgés de dix-huit heures.

Deux cobayes témoins reçoivent sous la peau un mélange de 2 c. c. de bouillon-sérum + 2 c. c. 5 de culture de mêmes streptocoques.

Le lendemain, on trouve les deux cobayes témoins morts d'infection streptococcique : sur trois cobayes ayant reçu le mélange de filtrat et de culture, un est mort au bout de soixante heures, un autre au bout de quatre jours, le troisième a eu une survie définitive.

IV. Deux cobayes reçoivent, dans le péritoine, 0 c. c. 5 de culture de streptocoques de dix-huit heures, ce qui est une dose minima, mais sûrement mortelle, en injection intrapéritonéale.

Un cobaye reçoit, dans le péritoine, un mélange de 0 c. c. 5 de culture de streptocoques + 2 c. c. de bouillon-sérum pur.

Deux cobayes reçoivent, dans le péritoine, un mélange de

0 c. c. 5 de culture de streptocoques + 2 c. c. d'antivirus streptococcique.

Trois cobayes, préparés de la veille avec 2 c. c. d'antivirus streptococcique dans le péritoine, reçoivent, sous la peau, en même temps que les autres, 2 c. c. 5 de culture de streptocoques. Aucun de ces cobayes ne survit.

De l'ensemble de ces expériences, il ressort que la substance spécifique, élaborée dans les cultures âgées, possède une affinité élective pour l'appareil cutané : d'un effet nul en injection intrapéritonéale, cette substance manifeste une action indéniable lorsqu'elle est injectée sous la peau. Mais, où l'antivirus déploie le maximum d'effet, c'est lorsqu'il est appliqué directement sur la peau, en pansement. Dans ce cas, il vaccine l'animal contre la lésion cutanée que le streptocoque vivant provoque sous la peau ; à la place de l'escarre, entourée d'une large zone inflammatoire, on assiste à la formation d'un petit abcès au milieu d'un tissu sain. De plus, lors de l'inoculation d'une dose mortelle, l'animal a la vie sauve, pour peu que le pansement ait été appliqué, au moins, vingt-quatre heures auparavant.

Tous ces faits, relatifs à la vaccination contre le streptocoque, que ce soit au moyen de cultures entières ou d'antivirus, sont donc superposables à ceux décrits au sujet du staphylocoque et de son antivirus.

On ne saurait nier qu'il existe une certaine analogie entre les cocci en question et la bactériémie, analogie qui s'accroîtra, nous l'espérons, le jour où l'on aura en main l'antivirus charbonneux.

Les staphylocoques et les streptocoques ne possèdent pas, certes, la même attraction vers la peau, qui caractérise la bactériémie. Il n'en est pas moins vrai que ces germes, bien que capables de se localiser ailleurs, sont doués d'une affinité élective pour l'appareil cutané. Chaque fois que les cocci s'implantent en un point quelconque de la peau, d'une muqueuse ou d'un autre tissu, ils commencent par créer une lésion d'abord strictement locale. Pendant une certaine période de l'infection, cette lésion constitue, à elle seule, toute la maladie. Et tant que la staphylococcie ou la streptococcie reste ainsi localisée, elle est justiciable des procédés basés sur le principe de l'immunisation locale. Nous allons y revenir ; mais, il y a lieu de se demander dès maintenant si la vaccination des organes ou des tissus, tant préventive que curative, ne doit pas s'effectuer sur place, sans que l'on recherche des anticorps.

Avant d'aller plus loin, récapitulons les faits principaux qui ressortent de nos recherches.

Les cultures tuées de *staphylocoques*, injectées sous la peau, confèrent un certain degré d'immunité vis-à-vis de la lésion cutanée ; injectées dans la peau, ces cultures vaccinent beaucoup mieux que sous la peau.

Les *cultures filtrées* de staphylocoques possèdent le même principe vaccinant que les cultures entières ; leur mode d'action est beaucoup plus accusé. La substance contenue dans les filtrats, ou l'antivirus, agit d'autant mieux qu'elle est plus directement en contact avec la peau. Appliqué en pansement sur

un territoire limité de la peau, le filtrat staphylococcique protège ce territoire et le préserve contre la lésion cutanée, c'est-à-dire, l'escarre ; étendu sur une large surface, le filtrat finit par protéger presque la totalité de la peau ; il préserve en ce cas l'animal contre la dose sûrement mortelle de virus. Cette action est rapide ; elle n'est pas due aux anticorps connus.

Les cultures tuées de *streptocoques*, injectées sous la peau, ne donnent pas d'immunité aux animaux de laboratoire ; injectées dans la peau, elles leur communiquent une certaine résistance ; celle-ci est d'autant plus accusée que le nombre de points d'injections a été plus élevé (cutivaccination en nappe).

Les *cultures filtrées* de streptocoques renferment un antivirus spécifique. Ce dernier possède les mêmes affinités que la culture elle-même. Contre les streptocoques virulents, inoculés sous la peau, l'antivirus n'est efficace qu'en injection dans la peau et surtout en application sur la peau. Des compresses imbibées de filtrat confèrent aux animaux — cobayes et lapins — une immunité solide contre l'infection locale ; lorsque les pansements recouvrent un large territoire de la peau, ils sont à même de préserver l'animal contre l'inoculation d'une dose mortelle de virus.

Le caractère inattendu de ces expériences sur l'infection et sur l'immunité staphylo- et streptococcique suggéra des recherches de vérification dans divers pays. Nous allons en citer quelques-unes.

Frans de Potter isola chez un malade, atteint d'ostéomyélite, un staphylocoque, qui, contrairement à ce que l'on observe d'ordinaire, se montra virulent pour le cobaye. A la dose de 0,5 c. c. d'une culture sur gélose, délayée dans 10 c. c., ce staphylocoque tuait l'animal, en injection intraveineuse; en injection sous-cutanée, il provoquait, à la dose de 1 c. c., un abcès s'ouvrant au dehors au bout de 4-5 jours.

L'auteur voulut se rendre compte, sur des cobayes, de la valeur de son microbe quant à son pouvoir vaccinant. A cet effet, il fit pendant quatre semaines, à un lot d'animaux, huit injections de staphylocoques tués, sous la peau. Douze jours après la dernière injection, les animaux préparés furent soumis à l'épreuve par le virus vivant; les uns par la voie sous-cutanée, les autres par la voie intraveineuse.

Or, tous se comportèrent comme s'ils n'avaient jamais reçu de microbes : ils présentèrent les mêmes réactions que les cobayes neufs.

Estimant que l'intervalle de douze jours écoulé depuis la dernière injection n'était, peut-être, pas suffisant, l'auteur a attendu, dans une autre expérience, quatre semaines, avant de procéder à l'injection d'épreuve. Les résultats furent les mêmes.

Il fit alors à un autre lot de cobayes des injections non pas sous la peau, mais dans la peau. Après quatre à six jours, il observa une réaction locale se traduisant par de la rougeur et de l'œdème. Sans attendre la disparition de ces phénomènes

inflammatoires, il soumit ces cobayes à l'épreuve, en leur inoculant des staphylocoques vivants sous la peau.

La majorité des animaux préparés ne présenta, à la suite de l'inoculation du virus, qu'une augmentation passagère des réactions locales déjà existantes, sans qu'il y eût formation d'abcès. Chez les cobayes vaccinés en nappe, la réaction fut moindre que chez ceux injectés en un seul point.

La conclusion que l'auteur tira de ces expériences est que les injections sous-cutanées de staphylocoques tués n'immunisent pas, alors que les injections intracutanées protègent, d'une façon efficace et rapide, contre l'infection, que celle-ci soit intracutanée ou sous-cutanée (1).

Les recherches de Frederick P. Gay ont porté sur des streptocoques. Le germe, qui a servi dans ses expériences, a été isolé chez un malade atteint d'empyème.

Inoculé dans la cavité pleurale des lapins, ce streptocoque avait l'avantage de provoquer un exsudat purulent. Après plusieurs passages, la virulence du streptocoque s'est exaltée au point de provoquer chez l'animal un empyème mortel, à la dose de 0 c. c. 001.

Ce même streptocoque, en injection intraveineuse, donnait naissance à une septicémie généralisée ; en injection sous-cutanée, il produisait une inflamma-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 13 octobre 1923, p. 828.

tion érysipélateuse dont l'issue était mortelle dans un certain nombre de cas.

En variant les injections, Gay a remarqué que le lapin, qui survit à l'injection intracutanée de 0,1 c. c. de culture, devient réfractaire à la réinoculation de virus dans le derme.

Il a remarqué que cette immunité était purement locale, car le lapin, préparé de la sorte, c'est-à-dire, par l'injection intracutanée, n'était pas vacciné contre l'inoculation du virus dans les veines. Inversement : le lapin ayant survécu à l'injection de virus dans le sang n'acquerrait pas l'immunité vis-à-vis du virus inoculé dans la peau.

L'auteur avait constaté que la dose de streptocoques qui tuait dans le sang était cependant sensiblement égale à celle qui tuait dans la peau.

Dans le même ordre d'idées, le savant américain a observé un fait non moins intéressant. Des streptocoques, injectés dans la cavité pleurale, étaient capables de préserver le lapin contre l'inoculation du virus dans la plèvre, mais incapables de le protéger contre l'inoculation du virus dans les veines. L'inverse était également vrai.

De ces expériences Gay conclut à l'existence, à côté de l'immunité générale, d'une véritable immunité locale (1).

Les recherches faites dans le même ordre d'idées par Carrère sont particulièrement intéressantes, en raison de l'organe sur lequel elles ont porté.

(1) *Journ. of Immunology*, t. VIII, janv. 1923, p. 1.

Ce savant eut l'heureuse idée d'étudier le mécanisme de la vaccination sur l'œil de lapins et de cobayes. Il s'est servi, pour créer l'immunité, de cultures filtrées de staphylocoques, de streptocoques et de pneumocoques. Ces filtrats étaient injectés sous la conjonctive ou dans la chambre antérieure, ou bien appliqués directement sur la conjonctive, par instillation. Le lendemain de cette préparation vaccinale, on procédait à l'inoculation des microbes vivants. Cette inoculation était faite dans la cornée, ou dans la chambre antérieure, ou dans le vitré.

Jour par jour, l'auteur notait les effets des inoculations, à la fois dans l'œil vacciné et dans l'œil témoin. Dans toutes ces expériences, c'est l'œil droit qui était vacciné et c'est le gauche qui servait de témoin.

La structure histologique simple de la cornée, l'absence des vaisseaux, la facilité avec laquelle on pouvait suivre les lésions *in vivo*, rendaient l'étude de l'infection et de l'immunité particulièrement favorable.

Dans une de ces expériences, il a été instillé, à un lot de lapins et de cobayes, dans l'œil droit, toutes les heures, pendant cinq à six heures, deux gouttes de filtrat staphylococcique ; l'œil gauche, témoin, recevait en même temps du bouillon ordinaire. Le lendemain, il fut procédé à l'inoculation d'épreuve ; celle-ci a été pratiquée, suivant l'expérience, dans la cornée, dans la chambre antérieure ou dans le vitré.

A la suite de l'inoculation des staphylocoques

dans la cornée, on voyait se former, de deux côtés, une infiltration blanchâtre autour du point de la pénétration des microbes. Après 48 heures, l'œil vacciné reprenait son aspect normal, tandis que l'œil témoin devenait le siège d'une violente inflammation (chémosis, sécrétion conjonctivale, abcès de la cornée). L'infection continuant à évoluer, on assistait, après une quinzaine de jours, à l'atrophie du segment antérieur dans l'œil témoin.

L'inoculation des staphylocoques dans la chambre antérieure avait pour effet de provoquer, pendant deux jours, les mêmes symptômes cliniques de deux côtés. Mais, l'œil vacciné ne tardait pas à reprendre l'aspect normal ; au bout de cinq jours, il ne restait plus trace d'infection.

L'œil témoin devenait pendant ce temps le siège d'une panophtalmie, aboutissant à la fonte purulente à bref délai.

Lorsque l'inoculation était pratiquée dans le vitré, les deux yeux, vacciné et non vacciné, se comportaient de même : les deux, également atteints, évoluaient vers une fonte purulente. L'immunité conférée par l'application des vaccins s'arrêtait donc à la cornée.

Des expériences semblables, faites avec des streptocoques et des pneumocoques, ont donné des résultats identiques.

Il est donc possible, par instillation dans le sac conjonctival de cultures filtrées, ou d'antivirus spécifiques, de vacciner, en 24-48 heures, l'œil contre une infection grave de la cornée ou de la chambre

antérieure. L'immunité ainsi réalisée est spécifique et strictement localisée à l'œil traité.

Dans une autre série d'expériences, Carrère a introduit des antiviruses sous la conjonctive, au lieu d'en instiller dans le sac conjonctival. Quant aux virus — staphylocoque, streptocoque, pneumocoque — ils étaient introduits, vingt-quatre heures après, dans la cornée, ou dans la chambre antérieure, ou dans le vitré.

Il ressort de ces expériences qu'en procédant ainsi, on protège l'animal contre l'infection de la cornée, contre celle de la chambre antérieure, mais pas contre celle du vitré. Pour préserver ce dernier, il fallait porter le vaccin directement dans la chambre antérieure.

Les faits, relevés au cours des recherches histologiques, projettent une certaine lumière sur le mécanisme de l'immunité en question. Dans l'œil vacciné, l'inoculation du virus est suivie d'un appel leucocytaire modéré et de très courte durée, ne ressemblant en rien à la réaction tumultueuse de l'œil témoin.

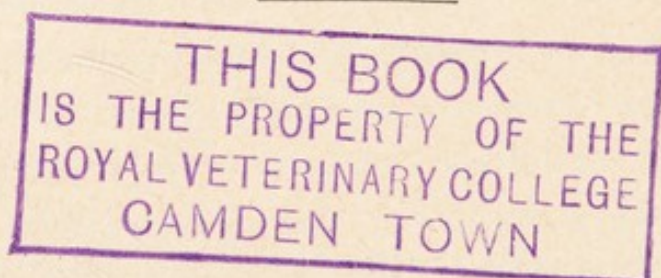
L'auteur souligne l'intégrité du tissu cornéen dans l'œil vacciné ; dans ce dernier, les lames de la cornée sont simplement distendues par des amas leucocytaires, tandis que, dans l'œil témoin, les lames sont vacuolisées et subissent une véritable destruction.

Dans l'œil vacciné, les microbes disparaissent complètement après 48 heures, alors qu'ils continuent à se développer de plus en plus dans l'œil témoin.

En présence de ces constatations microscopiques, Carrère est porté à considérer l'immunisation locale comme une simple désensibilisation des cellules réceptives.

Ces recherches, importantes au point de vue théorique, comportent aussi des enseignements d'ordre pratique. On sait les difficultés auxquelles on se heurte dans la vaccinothérapie oculaire, chez l'homme. Il serait dorénavant tout indiqué de substituer aux injections de vaccins sous la peau, des applications d'antivirus directement sur l'œil ou dans l'œil.

Comme on le verra, d'après quelques observations rapportées plus loin, la thérapeutique oculaire ne tarda pas à tirer profit de ces recherches expérimentales.



II

JUSQU'ICI il a été question des recherches expérimentales ; ce qui nous intéressait, en effet, c'était la façon dont se manifestait l'infection et l'immunité — antistaphylococcique et antistreptococcique — chez les animaux de laboratoire.

La question qui se pose maintenant est de savoir comment les staphylocoques et les streptocoques se comportent chez l'homme. Essayons d'abord de préciser la part qui revient, dans ces affections, à la peau et aux muqueuses.

Au premier abord, la multiplicité des localisations que l'on rencontre en pathologie humaine jure avec l'idée de l'affinité élective de ces virus pour le tissu tégumentaire seul. Mais, lorsqu'on regarde les faits de plus près, on s'aperçoit que cette multiplicité des localisations est secondaire et que le mécanisme de l'infection première est, en réalité, sensiblement pareil à celui que nous avons observé chez l'animal. Toutes les infections, si variées qu'elles soient, qu'elles siègent dans les poumons, dans les plèvres, dans les articulations, dans les reins et ailleurs, puisent leur virus, le plus souvent, à la même source, c'est-à-dire, dans l'appareil cutané ou, plus exactement, dans le revêtement muco-cutané. Ce n'est qu'après avoir établi ses quartiers dans la peau ou au niveau des muqueuses, que les staphylocoques ou les streptocoques vont coloniser dans les organes. Chez l'homme, comme chez les animaux de laboratoire,

la lésion primitive est presque toujours muco-cutanée ; c'est la cutiinfection — nous y comprenons la peau et les muqueuses — qui, chez l'homme, domine l'étiologie de la plupart des maladies à staphylocoques, aussi bien qu'à streptocoques.

Une staphylococcie qui siège, par exemple, dans la moelle osseuse ou dans les reins est toujours très grave. Qu'elle soit primitive ou secondaire, la question est sans intérêt, pourra-t-on objecter.

La remarque est juste, lorsqu'il s'agit d'une infection déjà constituée ; lorsqu'il s'agit de faire acte de prévention, la distinction est loin d'être subtile.

S'il est exact, comme nous venons de l'énoncer, que les staphylococcies humaines ont, dans la majorité des cas, pour point de départ l'appareil cutané ; s'il est exact que la peau est vaccinable, comme en témoignent nos expériences sur les animaux, il n'est pas indifférent de savoir qu'une staphylococcie, malgré ses apparences septicémiques, est en réalité secondaire, c'est-à-dire subordonnée à une lésion primitive de la peau ou d'une muqueuse. Car, s'il en est ainsi, la cutivaccination peut être aussitôt mise en œuvre, pour dresser une barrière à la propagation du virus et pour empêcher de nouvelles localisations de se produire.

L'homme sain est amplement pourvu de staphylocoques. On en rencontre à la surface de sa peau, dans les conduits des glandes sébacées et sudoripares, autour des cheveux, au point de leur émergence. On en rencontre constamment à la surface

de ses muqueuses, oculaire, nasale, amygdalienne et buccale. Donc, dans les conditions physiologiques, le staphylocoque affectionne déjà la peau et ses annexes. Mais, tant que la peau demeure intacte, l'homme ne se ressent pas de cette symbiose. Tout change, dès que l'organisme se trouve en état d'infériorité (traumatisme, infection intercurrente, troubles de nutrition).

La symbiose tourne en ce cas rapidement à l'infection : le staphylocoque, commensal inoffensif jusque-là, devient pathogène ; il donne naissance à des furoncles, à de l'echtyma, à de l'impétigo et, pour peu que le processus s'étende, on assiste à des lymphangites, adénites, phlegmons, etc.

Une fois installé en place, le staphylocoque ne se laisse pas déloger facilement. Alors même que l'infection paraît éteinte, que la lésion initiale n'existe plus, que les téguments ont repris leur aspect normal, on n'est pas encore en sécurité. Il suffit d'un léger fléchissement de l'état général, pour rallumer le foyer, ranimer la vitalité des staphylocoques, leur redonner de la virulence : c'est le cas des panaris à répétition, des folliculites interminables, des mammites, etc.

Le staphylocoque, hôte habituel du conduit auditif externe, est responsable des furoncles, si fréquents et si douloureux dans cette région. L'oreille moyenne, normalement aseptique, s'infecte par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache et devient siège d'otite suppurée. C'est également, par l'intermédiaire d'un autre canal, le conduit lacrymo-nasal,

que le staphylocoque des sinus est convoyé vers la muqueuse oculaire. Les conjonctivites reconnaissent, la plupart du temps, une origine plus directe ; la pathologie oculaire est, en grande partie, alimentée par le staphylocoque, hôte habituel du cul-de-sac conjonctival. Blépharites, orgelets, furoncles de la paupière, phlegmons de l'œil, abcès de la cornée, kératites phlycténulaires, dacryocystites sont autant d'affections, le plus souvent, de nature staphylococcique.

Le staphylocoque ne dédaigne, d'ailleurs, aucune des muqueuses. Ainsi, habitué fidèle de la cavité vaginale, il remonte, quand il trouve l'occasion favorable, dans l'utérus et les annexes : d'où bartholinites, vulvo-vaginites, métrites, salpingo-ovarites.

Le staphylocoque, qui réside en temps ordinaire dans la cavité nasale, descend, à la faveur d'un processus inflammatoire, dans l'arbre respiratoire et y crée des localisations variées ; tantôt il agit pour son propre compte, tantôt il prête son concours à un autre germe, déjà préexistant, en qualité de microbe d'association.

Les affections que nous venons de passer en revue ont le plus souvent une origine nettement muco-cutanée. Cette origine locale semble beaucoup moins nette dans les localisations ostéo-articulaires, rénales ou cardiovasculaires.

Dans l'ostéomyélite, la cause première est, dans bien des cas, un furoncle, un abcès ou, simplement, une excoriation de la peau. L'endocardite infec-

tieuse, d'habitude si redoutable, peut être occasionnée par une infection staphylococcique de la peau ou des muqueuses. Et jusqu'aux pyémies s'accompagnant d'abcès miliaires des reins, le plus souvent fatales, on trouve presque toujours, à l'origine, une solution de continuité de la peau, souillée des staphylocoques : tantôt c'est un furoncle de la face, tantôt c'est un anthrax de la nuque, tantôt une angine qui préside au début de la pyémie.

Bref, quelle que soit la forme clinique sous laquelle se présente la staphylococcie, depuis le simple herpès labial jusqu'à l'endocardite végétante et ulcéreuse, dès qu'on remonte à la source, on arrive bien souvent à découvrir une *cutiinfection* initiale.

Le staphylocoque, qui est habitué à vivre en symbiose avec le tissu muco-cutané, pénètre dans les vaisseaux lymphatiques de la peau, dès que celle-ci offre la moindre effraction. Entraîné par le courant, le staphylocoque crée, chemin faisant, des traînées lymphatiques. Parvenu aux ganglions, il trouve devant lui des phagocytes : ou il est digéré et détruit par ceux-ci ; et, après une réaction passagère, le ganglion revient à son état primitif, ou bien c'est le microbe qui prend le dessus ; il franchit alors la barrière ganglionnaire, fait irruption dans le canal thoracique, pénètre dans la veine sous-clavière et gagne finalement la circulation générale. Arrivé dans le sang, le staphylocoque y fait rarement souche. Le plus souvent, il va coloniser dans les organes. Suivant la résistance, que lui opposent

ces derniers, suivant ses affinités propres, il fait escale soit dans la moelle osseuse, soit dans l'endocarde, soit dans les reins. Il crée ainsi des maladies dont la gravité contraste tant avec les lésions de début, si bénignes en apparence, de la peau ou des muqueuses.

Les streptococcies offrent de nombreux points de ressemblance avec les staphylococcies. Tous les organes sont susceptibles de donner hospitalité au streptocoque. Le pronostic est, en général, plus grave que dans les lésions à staphylocoque, les septicémies étant plus fréquentes. Alors que dans les staphylococcies le pus est bien lié, crémeux, avec tendance à se collecter sur place, c'est l'inverse que l'on observe dans les streptococcies : le pus renferme parfois des débris déjà sphacelés ; l'affection s'annonce par des symptômes qui d'emblée retentissent sur l'économie entière.

Les localisations sont à peu près les mêmes pour les deux microbes. Le streptocoque, dès qu'il pénètre dans la circulation générale, peut donner lieu à des lésions des vaisseaux (artérite, phlébite), du cœur (endocardite), des organes (néphrite, péritonite, hépatite). Le rôle des streptocoques dans l'infection puerpérale et dans les plaies infectées est bien connu. Là aussi, c'est le revêtement tégumentaire — peau et muqueuse — qui est le premier infecté.

Sans s'écarter trop des faits cliniques, on peut donc avancer que, chez l'homme, le mécanisme de l'infection est le même que chez les animaux de

laboratoire : à la base de la plupart des staphylococcies et des streptococcies est la cutiinfection.

Dans la partie expérimentale qui précède, nous avons montré que l'échec des vaccinations chez le cobaye est moins dû à la nature des vaccins employés qu'à la façon dont ils ont été utilisés.

L'enseignement, qui se dégageait de l'ensemble des expériences exposées, est qu'il ne fallait pas s'obstiner à produire des anticorps. Pour que les essais de vaccination portent leurs fruits, il est préférable d'y intéresser les tissus réceptifs, l'immunisation de ces derniers important beaucoup plus que l'enrichissement du sang en anticorps.

Partant de là, la marche à suivre, en clinique, doit être moins d'emmagasiner des anticorps, que de vacciner les tissus menacés par l'infection : les cellules de la peau, des muqueuses, de la glande mammaire, de l'œil, de l'utérus, de la plèvre, des os, de la paroi intestinale, etc.

Lorsqu'on est en face d'une septicémie streptococcique, par exemple, dont la porte d'entrée échappe ou dont le foyer principal est inaccessible au pansement, n'hésitons pas à injecter le filtrat directement dans la circulation. L'antivirus, venant toucher les cellules saines, encore intactes, mais déjà menacées à leur tour, peut limiter le foyer ; il peut faire tarir la source de l'infection lorsque celle-ci siège dans un organe interne et empêcher ce dernier de déverser le virus dans le sang. Notons que les heureux effets de la vaccinothérapie chez l'homme,

telle qu'elle est pratiquée couramment, c'est-à-dire par la voie sous-cutanée, sont dus, à notre avis, à la même cause : le succès des vaccins n'est pas lié à la production d'anticorps, mais à la pénétration de l'antivirus au niveau des cellules sur le point d'être envahies et que l'antivirus préserve contre l'infection.

Des essais de vaccinothérapie, s'inspirant des principes exposés dans le présent ouvrage, ont été déjà tentés dans différentes branches de la pathologie médicale et chirurgicale.

En voici quelques exemples.

Furoncle de l'oreille externe et rhinopharyngite (autoobservation du médecin principal de l'Armée N.). — Début le 15 avril par une sensation de gêne et de cuisson dans le nez. La muqueuse est rouge et très sensible. Des mucosités se rassemblent pendant la nuit dans le pharynx nasal et sont expulsées par la bouche le matin au réveil.

Le mardi 22 avril, à 2 h 15 du matin, le malade est réveillé par une douleur très vive à l'oreille droite. La douleur est difficilement calmée par de hautes doses d'aspirine et de pyramidon.

Le conduit auditif est très œdématié et rouge, ne permettant pas l'examen du tympan. La surdité est complète du côté droit ; température axillaire, le 22 au soir, 38°5 (température habituelle du malade 36°2 à 36°8).

Le 23 et le 24, état stationnaire. Douleurs toujours très vives s'étendant à la face et au crâne du côté droit, rendant l'examen du conduit auditif très pénible.

Le 24, injection de 1/2 c. c. de lipovaccin antipyogène. Un coup de bistouri dans la paroi du conduit ne donne que quelques gouttes de sang, pas de pus.

Le 26, la douleur reste intolérable. Les mucosités nasopharyngées ont pris un aspect nettement purulent et sont striées de sang. L'ensemencement de ces mucosités donne une culture presque pure de *streptocoque*.

Après une deuxième injection de lipovaccin, la douleur persiste, mais la température maxima tombe à 37°2.

Le 28 avril, première instillation dans le conduit auditif et dans le nez de bouillon-vaccin antistreptococcique. Dix minutes après, la douleur change de caractère et se transforme en démangeaisons. *Une demi-heure après, toute douleur a complètement disparu*, et l'examen de l'oreille, habituellement très pénible, devient tout à fait indolore.

A cette amélioration subjective correspond une transformation très nette de la lésion ; la diminution du gonflement de la paroi permet d'apercevoir le tympan qui est intact.

L'amélioration progresse régulièrement les jours suivants, sous l'influence du traitement par les bains locaux au bouillon-vaccin, continué en même temps que sont pratiquées deux nouvelles injections de lipovaccin antipyogène. Température 36°2 à 36°5.

Le 4 mai, la guérison du naso-pharynx et de l'oreille est définitive.

Folliculite agminée de la lèvre inférieure (Obs. du Prof. BERNARD BALLET, *Gaz. méd. Nantes*, 15 août 1924). — En 1919, le malade vit la peau de sa lèvre supérieure, recouverte alors d'une moustache, envahie par des lésions squameuses qui furent qualifiées de dartres sèches. Depuis 1919 jusqu'à ces dernières semaines, cet état persista malgré les applications de pommades et lotions antiseptiques les plus variées. En 1921, il fut soumis à une épilation complète de la moustache par les rayons X, qui amena une guérison ; celle-ci ne se maintint que six mois.

En janvier 1924, on essaya l'application en pansements humides d'un bouillon-vaccin commercial.

Lorsque nous le vîmes pour la première fois, sa lèvre supérieure était garnie, dans toute la région occupée par la moustache, d'une croûte uniforme d'un jaune citron. Lorsqu'on soulevait à la pince des fragments de cette croûte, on découvrait un épiderme suintant ; les poils étaient coupés courts, mais non modifiés. Il n'existait pas de filaments mycéliens dans les poils arrachés à la pince.

Des fragments de ces poils,ensemencés sur différents

milieux, ne donnèrent pas de culture de trichophyton, mais seulement du *staphylocoque doré* en culture pure.

Nous avons, à l'exclusion de tout autre traitement, appliqué sur la lèvre supérieure de ce malade des pansements humides faits avec une culture de son staphylocoque. Nous avons tout d'abord préparé une dissolution par la soude d'une émulsion de culture sur gélose, suivant la technique de Mauté. Puis nous avons préparé, selon la technique de Besredka, une culture en bouillon de huit jours, dépourvue de microbes par filtration et ne contenant que des substances solubles d'origine microbienne.

Le malade a fait ainsi treize pansements humides vaccinaux qu'il appliquait le soir et retirait le matin. En quelques semaines, le résultat a été surprenant ; les croûtes ne se sont plus reformées, et le derme qui était induré et parsemé de nodosités, est redevenu souple.

Il s'agit donc d'une infection staphylococcique, rebelle à toutes les thérapeutiques essayées depuis cinq ans et qui a été guérie par des pansements microbiens.

Anthrax du menton (observ. de Mlle BASS et ALBERT LEVY). — Mlle Marguerite R. souffre horriblement du menton qui est largement tuméfié et présente, vers la partie médiane, une zone indurée ayant tous les caractères de l'anthrax.

La température est élevée (la nuit qui précéda l'examen elle est montée à 40°5), accompagnée de délire. La malade accuse de la céphalée, de la douleur de la nuque et de la difficulté de la mastication ; la gencive inférieure est fortement tuméfiée.

14 novembre. Application le soir des compresses imbibées de mélange des cultures filtrées de *staphylocoques* et de *streptocoques*. Le lendemain, le 15, l'état n'est guère modifié. La température est encore élevée ; la nuit a été mauvaise.

Le 16 novembre, en enlevant le pansement, on constate que le pus liquéfié s'est répandu dans les compresses ; que la zone inflammatoire a diminué ; que la douleur est moins intense.

Les pansements au bouillon-vaccin sont renouvelés quotidiennement jusqu'au 19 novembre. Ce jour-là la malade put

constater dans une glace, à son grand étonnement, que son menton est redevenu normal.

Phlegmon des gaines de la main droite (observ. de Mlle BASS et M. BROUET, Clinique chirurgicale du Professeur HARTMANN, à l'Hôtel-Dieu). — Mme G., âgée de 49 ans, entre le 15 février 1924, pour une infection des gaines de la main droite, après une piqûre du pouce. Quarante-huit heures après la piqûre, la température est à 39°8, la main est gonflée, l'avant-bras présente des traînées de lymphangite. On constate une propagation à la gaine du petit doigt.

Incision classique avec section du ligament annulaire. Pas de chute de la température, pas d'amélioration de l'état général. Raréfaction des urines : sucre et albumine.

Le pouls s'accélère au 6^e jour ; la température monte autour de 39 à 40 ; faciès abattu ; la malade a tous les signes d'une infection générale à forme septicémique.

Institution d'un traitement par les bouillons-vaccins. Après des incidents consistant en l'apparition d'un léger épanchement pleural droit et d'abcès siégeant au coude droit, au coude gauche et à la fesse droite, la malade sort guérie le 28 mars. Bon état final de la main dont les mouvements, bien que limités, sont susceptibles de rendre de grands services.

Abcès ostéomyélitique de la cuisse gauche (obs. de Mlle BASS, MM. SOUPAULT et BROUET, Clinique chirurgicale du professeur HARTMANN, à l'Hôtel-Dieu). — Leg. . (Albert), 27 ans. Blessé par balle en 1915 à la cuisse gauche. Récemment, quelques douleurs dans ce membre avec gêne à la marche, et bientôt tuméfaction obligeant le malade à s'aliter, s'accompagnant de fièvre entre 38° et 39° et d'un mauvais état général.

Le 3 mars, au niveau d'une ancienne cicatrice, apparition de deux abcès ; quelques ganglions inguinaux. Le fémur a beaucoup augmenté de volume, en forme de fuseau. La température atteint 40°.

Le 14 mars, ponction au bistouri et drainage.

Le 17 mars, prélèvement de pus pour analyse et préparation du bouillon-vaccin. Présence de *staphylocoques*.

Le 27 mars, premier pansement à l'auto-vaccin antista-

phylococcique. Le malade quitte l'hôpital le 31 mars. Il revient pendant quelques jours aux pansements. La cicatrisation de la plaie est rapide.

Pyodermite du nouveau-né (obs. de RIBADEAU-DUMAS et DEBRAY; inédites). — I. Enfant Z. Georges, né le 30 juin 1924; est amené le 18 septembre 1924 à l'Infirmierie de la Maternité pour hypothrepsie et abcès sous-cutanés multiples, soignés depuis six semaines environ dans un service d'accouchement. Ces abcès récidivaient sans cesse.

A son entrée à l'infirmierie on en trouve plusieurs, arrivés à des stades variables, les uns à leur début, d'autres en pleine suppuration, disséminés sur le tronc et la région occipitale. En outre, dans les quatre premiers jours du séjour à l'infirmierie, la température s'élève au-dessus de 40°, et le poids tombe près de 300 grammes. L'enfant a un peu de diarrhée; il est alimenté avec un mélange de lait de femme et de lait d'ânesse.

Les abcès sont pansés, après examen du pus, avec du filtrat antistaphylococcique. Ils guérissent en 4 ou 5 jours.

Le 29 septembre, la température revient à la normale, et le poids suit une courbe ascendante.

Le 27 octobre, l'enfant sort guéri ayant augmenté de 1.200 grammes pendant son séjour dans le service.

II. Enfant Ch. Jacqueline, née le 25 mai 1924. Entre à l'Infirmierie de la Maternité le 9 septembre pour vomissements dus à une mauvaise alimentation.

Le 14 septembre, après un semblant d'amélioration, la fièvre s'élève. Le poids tombe en six jours de 500 grammes. Le faciès est cholériforme; la déshydratation est profonde. Le 16 septembre, cependant, la situation s'améliore.

Le 20 septembre, des abcès sous-cutanés multiples apparaissent. Le 24, on en incise deux à la cuisse gauche et au niveau de la clavicule gauche. Pansement au filtrat antistaphylococcique. Le 27, incision de deux nouveaux abcès. Le 29 septembre, ces abcès s'améliorent. Le 2 octobre, ils ne suppurent plus et on n'en voit plus d'autres apparaître depuis.

Le 15 novembre, l'enfant sort guéri pesant 5 kgr. 800, ayant augmenté de 1 kg. 950.

Fistule pleurale (obs. de Mlle BASS, MM. SOUPAULT et BROUET, Clinique chirurgicale du Prof. HARTMANN à l'Hôtel-Dieu). — Mme D. Berthe, 44 ans, subit, le 12 juillet 1923, l'amputation du sein gauche pour épithéliome. Quelques jours après, apparition de symptômes pleuro-pulmonaires.

Le 25 juillet, pleurotomie.

Le 30 juillet, mise en place de deux tubes de Carrel pour irrigation continue au Dakin. Durant tout le mois d'août, on continue ce traitement. Les prélèvements ont montré surtout la présence de *streptocoques*. L'écoulement putride persiste, en même temps que les oscillations de température à 38° et 39°.

L'état général décline.

Il s'agit d'une fistule pleurale d'une évolution particulièrement longue. La malade est pleurotomisée depuis un mois déjà, sans éprouver aucune amélioration ; son état général est très touché.

Le 30 août, on commence à instiller du bouillon-vaccin antistreptococcique dans le trajet de la plèvre (60 c. c. chaque fois).

Après vingt jours de traitement, on voit la paroi s'obturer en même temps que la fièvre disparaître, et l'état général se remonter.

Pleurésie à streptocoques (Obs. du Professeur RIEUX, au Val-de-Grâce). — C... Albert, soldat à la 22^e section de C. O. A.

Quelques bronchites dans les antécédents. Incorporé en mai 1924. Entre à l'infirmerie vers le 10 juin.

Aggravation subite dans l'après-midi du 21 juin, par un point de côté droit, des frissons, des vomissements. Evacué sur le Val de-Grâce. A l'entrée, fièvre élevée, vomissements bilieux, point de côté droit ; quelques crachats rouillés. Les signes pulmonaires se réduisent à des râles de bronchite à la base droite. Pouls assez bon. Pas de diarrhée. Albumine légère. Injection intramusculaire de 100 c. c. de sérum anti-pneumococcique polyvalent.

Le 23 juin, crachats rouillés abondants. Dyspnée. Souffle pneumonique intense vers le sommet droit. Sérum antipneumococcique (100 c. c.), 24 et 25 juin à 60 c. c. de même sérum.

Le 27 juin, la défervescence est survenue ce matin ; mais la fièvre reparaît le soir. On trouve, au sommet droit, un souffle pneumonique atténué avec des râles sous-crépitaux de retour, et, dans les deux tiers inférieurs droits, un souffle du type pleurétique. Une ponction exploratrice ramène un liquide séreux trouble, contenant, au microscope, peu de polynucléaires, mais d'abondantes chaînettes de *streptocoques*.

Injection intrapleurale de 60 c. c. de bouillon-vaccin anti-streptococcique.

Le 28 juin, amélioration légère. Evacuation d'un litre de liquide séreux, trouble, dans la plèvre droite. Injection de 120 c. c. de bouillon-vaccin.

Le 29 juin, amélioration nette de l'état infectieux, comme en témoignent le pouls et la température.

Le 30 juin, évacuation de 500 c. c. de liquide purulent.

Le 2 juillet, la fièvre est à peu près tombée, le pouls est normal. Evacuation pleurale de 600 c. c. de pus presque franc. Au microscope, grande abondance de polynucléaires, plus ou moins altérés, dont une proportion notable a phagocyté des streptocoques ; chaînettes libres assez nombreuses, souvent en diplocoques, parfois en amas agglomérés, se colorant faiblement.

Le 3 juillet, une ponction exploratrice donne du pus franc ; au microscope, polynucléaires altérés, rares chaînettes libres de streptocoques ; pas d'image de phagocytose. Injection intrapleurale de 60 c. c. de bouillon-vaccin.

Le 4 juillet, évacuation de 300 c. c. de pus franc.

La pleurotomie est pratiquée le lendemain. Issue d'une quantité notable de pus. Les suites opératoires ont été normales.

Pleurésie à streptocoques (Obs. du Professeur RIEUX au Val-de-Grâce). — G... Jean, soldat de 2^e cl. au 31^e R. Inf.

Incorporé en mai 1924, tombe malade vers le 8 juin 1924, il souffrait déjà d'un point de côté droit à ce moment. Mais la douleur est devenue plus vive il y a 4 jours.

A l'entrée, aspect fatigué et infecté. Fièvre irrégulière, d'intensité moyenne. Signes d'épanchement à la base droite.

Le 17 juin, au matin, ponction exploratrice de la plèvre

droite, qui ramène un liquide un peu trouble, contenant au microscope des polynucléaires et des *streptocoques*.

Le soir, injection intrapleurale de 250 c. c. de bouillon-vaccin antistreptococcique.

Le 18 juin, amélioration de la température et du pouls. Tentative de ponction évacuatrice, qui donne issue à 100 gr. de liquide séreux trouble. Injection de 30 c. c. de bouillon-vaccin.

Le 20 juin, ponction exploratrice blanche.

Le 21 juin, ponction positive; liquide purulent, sans microbes à l'examen direct. La fièvre est complètement tombée. Amélioration générale très nette.

Le 27 juin, l'apyrexie persiste; plus de douleur; diminution encore marquée de la respiration à la base droite; ponction exploratrice blanche.

Le 30 juin, à l'examen radioscopique, le jeu du diaphragme droit est réduit; la base droite est assez voilée, sans aspect d'épanchement.

Le 14 juillet, à la radioscopie, la base droite n'est pas encore tout à fait claire, mais on entrevoit le sinus droit dans presque sa totalité.

Le malade quitte le service le 24 juillet par congé de convalescence de deux mois.

Infection puerpérale (Obs. de LEVY-SOLAL, SIMARD et LELOUP, *C. R. Soc. Biol.*, 23 février 1924, p. 483, Observation résumée). — Primipare. Rupture prématurée des membranes dans la nuit du 11-12 janvier. Dilatation complète le 14 janvier.

Accouchement au forceps. Délivrance artificielle.

Le 15 janvier, 6 heures du soir : température, 38°; pouls, 122. Faciès très tiré, teint terreux, langue sèche.

Le 16 janvier, au matin : température, 38°; pouls, 136; teinte subictérique marquée; le soir : température, 39°4; pouls, 144, petit, filant, intermittent; état dyspnéique grave. Premier tamponnement intra-utérin au bouillon vaccin antistreptococcique.

Le 17 janvier, au matin : température, 39°2; pouls, 140, intermittent; dans la journée, crise sudorale intense; au

soir : température, 38° ; pouls, 140 ; on pratique un deuxième tamponnement au bouillon-vaccin.

Le 18 janvier : température, 37°5, pouls, 120, régulier ; au soir : température, 37°9, débâcle urinaire.

Le 21 janvier : température et pouls normaux. Dans les jours qui suivent, la guérison se maintient ; la malade se lève le 6 février.

L'examen bactériologique des lochies et celui d'un prélèvement utérin avait montré un *streptocoque* en chaînettes courtes et nombreuses.

Il s'agissait donc d'un cas d'infection puerpérale à streptocoque, traitée au quatrième jour d'une évolution à pronostic très grave, où l'action thérapeutique d'une culture filtrée de streptocoques a pu être nettement démontrée.

Infection puerpérale (Obs. de MM. COUVELAIRE, LEVY-SOLAL et SIMARD, *Bull. Soc. d'Obstétrique et de Gynécologie*, n° 4, séance du 7 avril 1924, p. 232). — I. Il s'agit d'une femme qui, dès le lendemain d'un accouchement suivi d'une délivrance artificielle, eut une ascension thermique à 40° ; frissons, pouls à 120, teint plombé.

On sait la gravité de ces cas d'infection par inoculation directe de l'endomètre au cours de la délivrance artificielle. Cette forme sévère d'emblée s'est maintenue grave pendant les deux jours suivants. On fit pendant trois jours consécutifs des injections de 80 c. c. de sérum antistreptococcique. La défervescence ne se produisant pas, le pouls demeurant toujours rapide, le teint plombé, la langue sèche, on fit une application intra-utérine de 80 c. c. du bouillon-vaccin (antistreptococcique), imbibant un tamponnement serré. Quatre pansements successifs furent pratiqués, à vingt-quatre heures d'intervalle. A leur suite, on observa une défervescence progressive.

II. La même méthode fut appliquée à une deuxième femme qui, ayant eu, dans les deux premiers jours des suites de couches, une température normale, présenta au troisième jour une ascension brusque à 39°, puis à 40°5, et au quatrième jour à 41°. L'état général était grave, le teint terreux, le pouls à 130, l'utérus gros, douloureux. On avait l'impression d'une infection à allure grave. La malade reçut d'abord des injections sous-cutanées de sérum antistreptococcique (80 c. c.)

pendant trois jours. L'état général restant grave, on fit 3 applications journalières dans l'utérus de mèches imbibées de bouillon-vaccin (antistreptococcique). A la suite, non seulement les lésions cervicales d'aspect grisâtre se modifièrent rapidement, mais l'état général se transforma du tout au tout. La défervescence complète et la guérison s'ensuivirent.

L'examen des lochies chez ces deux femmes décela la présence de *streptocoques* hémolytiques.

C I-DESSOUS cinq observations des malades atteints de lésions oculaires, traités suivant le principe de la vaccinothérapie locale, par des instillations, des lavages du sac lacrymal et des pansements spécifiques (CARRÈRE, *Bull. Soc. Ophtalm. Paris*, mars 1924, p. 106. *Soc. Sciences médic. et biolog. de Montpellier*, 14 mars 1924).

Conjonctivite catarrhale chronique. Cataracte complète. Dacryocystite purulente. — L'examen des sécrétions conjonctivales donne des colonies de *staphylocoque* blanc et des colonies d'un bacille massué. Le pus du sac contient du *streptocoque*.

On instille, dans les deux yeux, quatre fois par jour, deux gouttes d'un bouillon-vaccin, mélange de *staphylocoque-streptocoque*.

Le lendemain, les sécrétions conjonctivales sont presque nulles, l'hyperémie a fortement diminué. Du côté gauche, la pression du sac ramène du muco-pus; je pratique, après un lavage du sac à l'eau bouillie, un lavage au bouillon-vaccin *streptocoque*, en ayant soin de laisser quelques gouttes de ce liquide dans le sac. L'instillation du vaccin est continuée. Vingt-quatre heures après, l'œil droit paraît normal; l'œil gauche est encore très légèrement hyperémié; la pression du sac ramène un liquide séreux contenant en suspension quelques flocons de pus; on y décèle de rares éléments microbiens, mal colorables. Nouveau lavage du sac au bouillon-vaccin, instillations continuées.

La guérison a été obtenue en 4 jours; du moins, à ce moment la sécrétion conjonctivale avait-elle disparu, la pression du sac gauche donnait issue à un liquide séreux amicrobien (examen direct à culture).

On arrive à passer une sonde n° 2; pendant trois jours consécutifs, on passe des sondes n°s 2 et 3 et l'on fait suivre d'un lavage au bouillon-vaccin.

Huit jours après, l'œil droit est opéré de cataracte avec

succès. J'avais eu soin, la veille et au moment de l'opération, d'instiller dans les deux yeux du bouillon-vaccin. La guérison s'est maintenue ; les voies lacrymales sont parfaitement perméables à gauche. La cataracte gauche a été enlevée un mois après le début du traitement.

Femme de 45 ans, *Phlegmon du sac lacrymal gauche, œdème de la joue, chémosis*. — L'incision donne issue à un pus verdâtre ; curettage ; un traitement adéquat est institué, qui amène une rémission ; mais il persiste une fistule avec œdème régional ; la malade refuse toute intervention. L'examen du pus avait révélé la présence d'un *staphylocoque doré*. La culture en bouillon de ce germe est filtrée selon la technique indiquée ; des lavages du sac sont pratiqués avec ce vaccin qui est, en outre, appliqué en pansement pendant toute la nuit.

Le lendemain, l'œdème a disparu ; la pression amène un liquide séro-purulent. Le traitement de la veille est renouvelé. Trois jours après, on constate la disparition de la sécrétion, le sac s'est affaissé, la fistule laisse suinter une goutte aqueuse (larmes). Au cinquième jour, la guérison complète est obtenue par oblitération du sac.

Blessure de la cornée de l'œil droit par fil de fer. — A l'examen on constate du chémosis ; la cornée présente une plaie paracentrale, de deux millimètres de long environ, à bords mal limités, infiltration cornéenne assez étendue ; la chambre antérieure est occupée par un léger hypopyon ; l'iris est sale, en myose, réagissant mal à la lumière.

Un prélèvement, fait au niveau de l'ulcération cornéenne, révèle la présence de nombreux *pneumocoques*. On instille, cinq fois par jour, deux gouttes d'un bouillon-vaccin obtenu par ensemencement de pneumocoques des types I, II, III.

Le lendemain, le chémosis a rétrocedé, l'ulcère s'est détergé, les bords sont moins infiltrés, l'hypopyon est en partie résorbé ; l'iris paraît moins terne. On continue la médication en ajoutant un collyre à l'atropine.

Vingt-quatre heures après, il persiste un cercle périkératique net, l'ulcère cornéen est en voie de guérison, seule une très petite surface s'imprègne par le bleu de méthylène. L'hy-

popyon a disparu, l'iris est en mydriase. On supprime l'atropine ; le bouillon-vaccin n'est instillé que deux fois ; le soir pommade à l'oxyde jaune de mercure à 5 0/0.

Le jour suivant, on peut constater que la cornée a repris sa transparence normale, le bleu de méthylène ne mord que sur un point, la chambre antérieure est normale, l'iris en mydriase. Le vaccin est supprimé ; l'oxyde jaune est appliqué le soir.

Le blessé est revu huit jours après ; l'œil droit a repris un aspect normal ; seul un leucome superficiel paracentral demeure comme vestige de l'affection.

Blépharite ulcéro-croûteuse aux deux yeux, ayant résisté à divers traitements locaux chez une fillette de 13 ans.

L'examen microscopique du prélèvement donne du *staphylocoque doré*.

Après un soigneux décapage de la région ciliaire, on applique, le soir, un pansement au bouillon-vaccin qui est conservé toute la nuit.

Le lendemain, l'infiltration œdémateuse des bords palpébraux a diminué ; il persiste de l'hyperémie marginale et des croûtelles fines à la base des cils. Le soir, nouveau décapage et pansement au bouillon-vaccin ; au réveil, la guérison paraît obtenue ; à peine si quelques squames et une légère hyperémie marginale persistent ; tout traitement est cessé.

La fillette est ramenée une dizaine de jours après ; à l'œil droit, quelques cils présentent des abcès folliculaires ; l'œil gauche paraît normal. Le pansement est fait avec un bouillon-vaccin provenant de la culture du germe trouvé lors du premier examen. En quarante-huit heures, toute trace d'inflammation locale a disparu. Les pansements sont continués pendant quatre jours ; la fillette peut être alors considérée comme guérie. Il y a un mois environ que tout traitement est supprimé, aucune récurrence n'a été constatée ; bien entendu, j'ai conseillé une thérapeutique générale : hygiène alimentaire, aération, préparations arsénico-phosphatées...

Dacryocystite bilatérale. — Mme J... est atteinte de dacryocystite bilatérale depuis une quinzaine d'années. Elle a été soignée, plus ou moins régulièrement, par plusieurs

oculistes ; des lavages caustiques, des antiseptiques, des cathétérismes ont été successivement essayés sans succès. Quand elle se présente à moi, Mme J., qui vient d'être traitée par des cathétérismes, se plaint des insuccès thérapeutiques et désire un traitement radical, tel que l'ablation des sacs lacrymaux. A l'examen, je constate les signes d'une conjonctivite catarrhale chronique (conjonctivite lacrymale) plus marquée à l'œil gauche. La région de l'angle interne, de chaque côté, présente une voussure nette ; la pression digitale à ce niveau fait sourdre, par les points lacrymaux, un liquide séreux tenant en suspension des flocons blanc jaunâtre.

Après un prélèvement pour examen bactériologique (pneumocoque), je procède à un lavage des sacs à la seringue d'Anel, munie d'une courte sonde creuse recourbée, le liquide étant du bouillon-vaccin pneumococcique obtenu suivant la technique préconisée par Besredka.

Le lendemain, les conjonctives paraissent moins hyperémisées ; pour la première fois, depuis quelques années, la malade s'est réveillée avec l'œil droit « non collé ». La pression du sac, à droite, donne issue, par les points lacrymaux, à un liquide séreux, tenant en suspension de très rares petites masses blanches ; à gauche, le contenu du sac a le même aspect que la veille.

Le jour suivant, l'hyperémie conjonctivale ne subsiste qu'à l'œil gauche. Je considère l'œil droit comme bactériologiquement guéri ; en effet, le prélèvement de la veille ne m'a montré aucun microbe à l'examen direct ; je passe une sonde n° 3 facilement. Cathétérisme suivi d'un lavage.

Le jour suivant, l'œil droit paraît normal. Je me contente d'instiller de ce côté deux gouttes de bouillon-vaccin, tandis que je fais un lavage du sac gauche, encore distendu par du liquide séreux.

Au sixième jour, l'œil droit est complètement guéri. L'œil gauche peut être considéré comme bactériologiquement guéri ; le prélèvement permet de constater l'absence de tout germe microbien. J'essaie de passer une sonde n° 3 qui butte contre la paroi osseuse, provoque une légère hémorragie ; je termine par un lavage au bouillon-vaccin.

Au septième jour, le bilan est le suivant : l'œil droit est guéri ; il n'y a pas de larmolement, les voies lacrymales sont perméa-

bles ; l'œil gauche présente un peu d'œdème palpébral, conséquence du cathétérisme de la veille, un léger larmolement ; la pression du sac ramène encore des larmes ; pas de traitement. Le lendemain, l'œil gauche paraît normal, on arrive cependant à faire sourdre deux ou trois gouttes liquides à la pression du sac ; une sonde n° 3 passe facilement sans incident ; je fais un lavage au bouillon-vaccin. La malade est revue quatre jours après. La guérison s'est maintenue : il n'y a plus de larmolement ; la pression du sac, à droite et à gauche, permet de constater qu'il n'y a aucune rétention : l'argyrol instillé passe rapidement.

Un mois après, la guérison est complète ; le larmolement a disparu, les voies lacrymales sont parfaitement perméables. Là où la médication usuelle, appliquée plus ou moins régulièrement pendant quinze ans, n'avait permis d'obtenir aucun résultat, la vaccination locale a amené une guérison rapide, totale, en une dizaine de jours. La guérison est non seulement anatomique, mais fonctionnelle.

IL ressort de la lecture des observations, que nous venons de rapporter, que l'usage des cultures filtrées est susceptible de rendre service dans la pratique humaine. Quel que soit le siège des cellules atteintes, qu'il s'agisse de furoncles, d'abcès ostéomyélitiques, de phlegmons, de lymphangites, de fistules pleurales, de maladies oculaires, de fièvres puerpérales, voire de septicémies généralisées dans certains cas, le mode d'action des filtrats est le même. Appliqués en pansements, c'est-à-dire, à même les tissus infectés, ils provoquent un afflux de leucocytes, amènent la disparition de l'agent pathogène et facilitent l'élimination des débris cellulaires capables de retarder la cicatrisation. En vaccinant les cellules saines avoisinantes, ces cultures filtrées circonscrivent le foyer et refroidissent en quelque sorte le processus inflammatoire.

L'introduction des filtrats microbiens dans la thérapeutique enrichit le chapitre des pansements d'une page nouvelle. La découverte des microbes de la suppuration a donné naissance au pansement antiseptique; on connaît aujourd'hui ses avantages, mais on connaît aussi certains de ses inconvénients. De ceux-ci est née l'asepsie et avec elle le pansement aseptique. Avec ce dernier, la menace des intoxications disparut, la vitalité des éléments anatomiques fut respectée. En revanche, en renonçant à la lutte directe contre les virus, en s'en remettant à la nature médicatrice, l'asepsie limitait ses moyens d'action contre l'infection.

Le pansement spécifique, à base des cultures filtrées, agit à la fois sur les microbes et sur les cellules : il arrête la pullulation des uns, il active les fonctions défensives des autres. Ce pansement réunit les avantages du pansement antiseptique et du pansement aseptique, sans en avoir les inconvénients ; il offre, en plus, cet avantage qui ne se trouve dans aucun des deux, qui est d'agir d'une façon spécifique sur les cellules et sur les microbes.

CHAPITRE III

DYSENTERIE

- Affinité du bacille dysentérique pour la paroi intestinale. Inoculation du virus dans les veines : lésions anatomiques ; constatations bactériologiques. Infection limitée à l'appareil intestinal. Effet de l'endotoxine dysentérique.
- Inoculation du virus sous la peau : lésions anatomiques ; constatations bactériologiques. Infection limitée à l'appareil intestinal. Différence de virulence, suivant la voie d'inoculation, en rapport avec la réceptivité de l'intestin.
- Insensibilité apparente de la voie gastro-intestinale ; ses causes. Effet de l'ingestion de bacilles dysentériques tués ; effet de l'ingestion de la toxine dysentérique.
- Difficulté de vaccination sous la peau chez l'homme ; essais faits en Russie, en France, en Grèce. Vaccin sensibilisé.
- Vaccination des animaux de laboratoire : expériences de DORTER, CHVOSTEK, SHIGA. Expériences personnelles. Variations du pouvoir agglutinant au cours de la vaccination *per os*.
- Imperméabilisation de la paroi intestinale. Immunité consécutive à l'ingestion de bacilles dysentériques tués ; immunité consécutive à l'ingestion de la toxine dysentérique. Immunisation des souris.
- Nature de l'immunité obtenue par voie buccale. Rôle de l'intestin. Expérience de CH. NICOLLE et CONSEIL sur l'homme.
- Relations des épidémies de Versailles et de Pétrograd. Travaux de la Commission des Epidémies de la Société des Nations : vaccination des réfugiés à l'Île d'Hydra, au Phalère, au Lazaret Saint-Georges, à Kokinia.
-

SI l'affinité de la bactériémie pour la peau fut une surprise, celle du staphylocoque et du streptocoque a été moins imprévue ; pour ce qui est des liens qui unissent le bacille dysentérique à l'intestin, on les devinait, sans pouvoir cependant les préciser d'une façon exacte.

On ne peut mieux apprécier le degré de cette affinité, qu'en faisant varier la porte d'entrée du virus. Dans de nombreuses expériences, nous avons vu, en effet, que, malgré la diversité des voies de propagation du virus, les lésions dysentériques présentent les mêmes caractères ; que les bacilles se répartissent toujours dans l'organisme dans le même ordre ; bref, que le mécanisme de l'infection reste invariablement le même.

L'affinité du bacille de Shiga pour la paroi intestinale est telle qu'elle triomphe de toutes les distances. Il n'est guère d'obstacle qui l'arrête dans sa marche vers son organe de prédilection. Au prix de détours multiples et de pertes considérables subis en cours de route, le bacille de Shiga atteint invariablement son but : tôt ou tard, il finit par parvenir à l'intestin.

L'étude de l'infection par la voie sanguine offre à cet égard des indications fort intéressantes. Plus instructives encore sont celles que l'on observe à la suite de l'inoculation du virus sous la peau.

Nos expériences ont porté principalement sur le lapin. La souche dont nous nous sommes servi

tuait, en injection intraveineuse, à la dose de un dixième de culture de 24 heures sur gélose. La mort de l'animal survenait le lendemain ou le surlendemain.

Les altérations les plus frappantes, à l'autopsie de l'animal inoculé dans les veines, siègent au niveau de l'intestin. C'est la forte dilatation vasculaire et la transparence inaccoutumée de ce dernier qui retiennent de suite l'attention. C'est la consistance de son contenu, complètement liquide dans presque toute son étendue, qui fait immédiatement penser à la localisation du virus dans cet organe.

A l'examen microscopique, cette idée se trouve confirmée par la répartition élective des bacilles dysentériques le long du canal intestinal. L'animal a beau périr assez rapidement, dans les vingt-quatre heures, par exemple, qui suivent l'injection des bacilles dans les veines, le sang et les organes demeurent toujours stériles.

Il en est de même de l'appareil rénal qui ne véhicule aucun bacille : l'urine reste stérile. Par contre, la totalité ou la presque totalité des bacilles se porte vers l'appareil intestinal ; c'est là où s'effectue leur élimination au dehors. Ainsi, la vésicule biliaire renferme des bacilles de Shiga en abondance ; ils y sont à l'état pur. L'ensemencement du contenu intestinal, depuis le duodénum jusqu'à la portion terminale de l'intestin grêle, révèle une masse de bacilles de Shiga. Fait surprenant, ces bacilles y sont en culture pure ; on n'y rencontre aucun microbe d'association.

Voici quelques exemples.

Lapin : 1.900 grammes — Reçoit le 22 janvier dans les veines 1/10 culture de vingt-quatre heures de bacilles de Shiga vivants, sur gélose.

23 janvier. Paralyse du train antérieur. Pèse 1.670 gr.

24 janvier. Trouvé mort le matin.

A l'autopsie : congestion des parois intestinales ; vésicule biliaire distendue ; bile brune ; vessie pleine ; sang du cœur liquide. L'intestin grêle renferme, dans presque toute son étendue, un liquide verdâtre, visqueux et de nombreuses bulles de gaz.

Le gros intestin est vide dans sa partie inférieure.

Lesensemencements donnent :

Sang : stérile.

Urine : stérile.

Bile : culture pure du bacille de Shiga.

Duodénum : culture pure du bacille de Shiga.

Intestin grêle dont le contenu estensemencé à différentes hauteurs : culture pure du bacille de Shiga.

Lapin : 1.880 grammes — Reçoit le 14 janvier dans les veines 1/10 culture vivante de bacilles Shiga de vingt-quatre heures, sur gélose.

15 janvier. Mort le matin. A l'autopsie faite aussitôt : les vaisseaux de l'intestin, dans toute son étendue, sont fortement injectés. La vésicule biliaire est de dimensions normales. Le contenu de l'intestin grêle, depuis le duodénum, est visqueux, verdâtre. Rien d'anormal dans les organes.

Résultats desensemencements :

Sang : stérile.

Bile : culture pure de Shiga.

Contenu de l'intestin grêle, prélevé à différents points : culture pure de Shiga.

Nous voyons donc, d'après ces exemples, que l'inoculation du virus dysentérique a beau être faite

directement dans la circulation générale, elle ne donne jamais lieu à la septicémie. Bien que rapidement mortelle, l'infection demeure limitée exclusivement à l'appareil intestinal.

Le tableau macroscopique est sensiblement le même lorsque, au lieu de bacilles vivants, on injecte dans les veines de l'endotoxine dysentérique (1). A juger par les altérations, si caractéristiques que l'on observe à l'autopsie, l'élimination de l'endotoxine doit se faire, en grande partie, au niveau de la muqueuse intestinale.

C'est le sort des bacilles dysentériques, introduits sous la peau, en plein tissu cellulaire, qui nous parut particulièrement suggestif.

Lorsqu'on inocule une forte dose de virus vivant au lapin sous la peau et qu'on le voit mourir au bout de deux ou trois jours, on s'attend à trouver, à l'autopsie, des bacilles dans tous les organes; on s'attend d'autant plus à un processus septicémique que, pour déterminer la mort par voie sous-cutanée, on est obligé d'injecter une dose massive de bacilles.

Or, l'expérience montre que, en réalité, les choses se passent tout autrement. Les bacilles dysentériques, injectés sous la peau, demeurent pendant quelque temps cantonnés dans le tissu cellulaire. Puis, après s'être adaptés aux nouvelles conditions de vie, ils se mettent à produire un dérivé soluble,

(1) Pour le mode de préparation, voir le mémoire dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XX, p. 304.

un produit de sécrétion ou d'autolyse, peu importe. Cette substance, toxine ou endotoxine, diffuse dans le milieu ambiant et gagne l'appareil intestinal vers lequel elle est attirée, en vertu de son affinité spécifique. Dans la suite, les bacilles dysentériques se mobilisent à leur tour et se dirigent vers la muqueuse intestinale. Rien ne les arrête au cours de ce long déplacement, si bien que, chez le lapin mort de dysenterie, on a beau chercher des bacilles de Shiga dans le sang, dans la rate, dans le foie, dans les urines, on n'en trouve aucune trace. Pour les mettre en évidence, il faut s'adresser à la vésicule biliaire et à l'appareil intestinal. Là seulement — à condition que lesensemencements soient faits aussitôt après la mort — on ne manquera pas de déceler des bacilles de Shiga et, en certains endroits de l'intestin, à l'état de culture pure. Donc, l'inoculation du virus sous la peau a pour effet, imprévu de prime abord, d'aboutir simplement à une entéroinfection.

Les lapins réagissent, tous, de façon à peu près identique ; nous nous contenterons de citer un seul exemple.

Lapin : 1.500 grammes. — Reçoit sous la peau du ventre (7 novembre) deux cultures et demie de bacilles de Shiga de vingt-quatre heures sur tubes de gélose, émulsionnées dans 8 c. c. d'eau physiologique.

Le lendemain (8 novembre), le lapin pèse 1.400 grammes. Il présente une plaque rouge œdémateuse au niveau de l'injection. Le surlendemain (9 novembre) il est malade ; dans l'après-midi, son train antérieur est paralysé.

Le 10 novembre, l'animal est complètement paralysé ; pèse

1.270 grammes. Comme il est à toute extrémité, on l'achève.

A l'autopsie, on trouve au niveau de l'inoculation du tissu œdématié, infiltré d'un liquide transparent, rougeâtre. Le foie est congestionné et friable. Les viscères paraissent normaux, excepté l'intestin grêle dont les vaisseaux sont fortement dilatés. De place en place, on voit des plaques de Peyer turgescents. Le duodénum et le reste de l'intestin grêle renferment un liquide visqueux, verdâtre. La partie inférieure de l'intestin grêle renferme des matières complètement liquides, riches en épithélium desquamé.

A l'ensemencement : le sang, le foie, la rate, l'urine, le duodénum restent stériles. La bile, très largement ensemencée, donne deux colonies de Shiga. Le contenu de l'intestin grêle, ensemencé à différents niveaux, donne de nombreuses colonies de bacilles de Shiga, le plus souvent, à l'état de culture pure. Le liquide du tissu sous-cutané donne également une culture pure de bacilles de Shiga.

Le contenu de l'intestin, dilué d'eau physiologique, d'une part, et l'urine, d'autre part, sont passés sur papier filtre. Les deux filtrats, complètement transparents, sont additionnés de sérum antidysentérique, fortement agglutinant. Au bout de deux heures de séjour au laboratoire, un précipité abondant se forme dans les deux cas, ce qui témoigne de la présence, dans les liquides examinés, de l'endotoxine, laquelle s'élimine à l'extérieur par les reins et l'intestin.

Que le lapin soit infecté par la voie sanguine ou par la voie sous-cutanée, que l'animal ait reçu en injection des bacilles vivants ou tués, il réagit principalement par son appareil intestinal ; l'aspect macroscopique des organes et leur examen bactériologique en témoignent suffisamment.

La réceptivité du lapin est, certes, loin d'être la même, suivant que l'on s'adresse à la voie sanguine ou à la voie sous-cutanée ; mais, cette différence tient moins au mécanisme de l'infection qu'à l'étendue de la voie à suivre. Si l'inoculation par la

voie veineuse est la plus sévère de toutes, c'est que les bacilles qui y pénètrent ont avant de parvenir dans l'intestin un trajet direct qui est rapide à parcourir ; aussi y arrivent-ils sans subir de grosses pertes en cours de route. Par contre, l'itinéraire imposé aux bacilles injectés sous la peau est long ; il offre de nombreux détours ; aussi les bacilles sont-ils susceptibles d'être retenus en partie, avant d'arriver à destination.

C'est pourquoi l'inoculation par la voie sous-cutanée, sans être inoffensive, est relativement peu sévère. Comme nous l'avons dit, le virus inoculé sous la peau y réside pendant quelques temps et donne naissance à de l'endotoxine, ce qui se traduit par de l'œdème au niveau de la région injectée. Les bacilles, conservés intacts, s'échappent ensuite du tissu cellulaire et parviennent jusqu'à l'intestin.

C'est donc toujours ce dernier organe qui est, en cas d'infection dysentérique, l'appareil réceptif par excellence. Si toutefois, pour obtenir un effet déterminé, on est obligé de faire varier les doses au départ, c'est uniquement parce que le nombre de bacilles, qui arrivent dans l'intestin, varie essentiellement avec la voie qu'on leur fait emprunter.

Résumons-nous. Les bacilles dysentériques, introduits dans le sang, ne se laissent pas essaimer uniformément dans les viscères. Quoiqu'entraînés par le torrent circulatoire, ils viennent se réfugier dans l'organe de leur choix, et s'ils se dirigent si obstinément vers la muqueuse intestinale, c'est qu'ils doivent subir de la part des cellules de l'intestin une

attraction plus forte que celle qui pourrait leur venir d'autres cellules.

Où cette affinité est particulièrement frappante, c'est lors de l'inoculation du virus sous la peau. Ne voyons-nous pas des bacilles dysentériques venir rejoindre leurs cellules réceptives, en dépit de toutes sortes d'obstacles, sans parler déjà de la distance qui sépare la peau de l'intestin ! Tous n'y arrivent pas : beaucoup d'entre eux s'égarent en cours de route, mais les plus vigoureux vont droit à la vésicule biliaire et à la paroi de l'intestin grêle. Le domicile, que ceux-ci choisissent, est donc réellement électif ; ils ne viennent jamais se loger ailleurs : on ne trouve jamais de bacilles de Shiga ni dans le sang, ni dans les urines (1).

Qu'à la suite d'une inoculation dans le péritoine, des bacilles se retrouvent dans l'intestin, la chose paraît naturelle : la barrière qui sépare l'une de l'autre est si vite franchie ! Mais, retrouver dans le duodénum ou dans le jéjunum des bacilles introduits sous la peau, fut pour nous une vraie surprise !

C'est dès ce moment-là, d'ailleurs, que nous eûmes l'idée de nous orienter vers la recherche des cellules réceptives, aussi bien pour la dysenterie que pour d'autres maladies du groupe typho-paratyphique.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXIII, p. 301. Voir aussi VIOLLE, *Bull. Acad. Méd.*, 6 déc. 1921 ; COMBIESCO, *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVII, 21 oct. 1922.

Nous n'avons pu nous empêcher de penser que, malgré l'insensibilité relative des lapins à l'ingestion du virus dysentérique, leur intestin doit être quand même l'organe réceptif, par excellence.

C'est l'intestin, nous sommes-nous dit, qui doit être aux bacilles de Shiga, ce que la peau est aux staphylocoques ou aux streptocoques.

Les lapins, affirmait-on, réagissent faiblement ou ne réagissent pas du tout, lorsqu'on leur introduit des bacilles dysentériques directement dans le tube digestif. Comment donc concilier la réceptivité de la paroi intestinale avec le peu de sensibilité de la voie buccale ?

A cela il doit y avoir, nous sommes-nous dit, plusieurs causes, à la fois d'ordre mécanique et chimique : action des ferments, réaction du contenu intestinal, présence d'aliments, etc.

En essayant de supprimer une des causes indiquées, ne pourrait-on pas arriver à rendre au lapin, au moins, une partie de sa sensibilité ?

Au cours des recherches qu'il serait long de rapporter, nous avons acquis, en effet, la conviction qu'il est possible de rendre l'ingestion du virus toxique chez le lapin. Pour cela, il faut avoir soin d'opérer sur un intestin plus ou moins débarrassé de son contenu, c'est-à-dire sur des animaux à jeun. De plus, il faut s'adresser à une souche douée d'un fort pouvoir endotoxique. La tâche de l'expérimentateur se trouve notablement simplifiée si l'on use d'un artifice qui facilite aux microbes l'accès de

la paroi intestinale. L'expérience nous a montré que l'ingestion préalable de bile répond on ne peut mieux à ce desideratum.

A l'époque de nos premières recherches sur la dysenterie expérimentale, nous avons eu la fortune de posséder une souche, à la fois virulente et très toxique de bacilles de Shiga ; nous pûmes nous passer complètement du concours de la bile.

Voici, à titre d'exemple, deux expériences faites avec le bacille en question : dans l'une, nous avons administré *per os* une dose mortelle de bacilles dysentériques ; dans l'autre, une dose sub-mortelle, suffisante pourtant pour provoquer une réaction intestinale.

EXPÉRIENCE I. — Deux petits lapins (1.360 grammes et 1.490 grammes) reçoivent par la bouche des bacilles de Shiga, tués par chauffage (à 60° pendant une heure). Chacun d'eux avale la valeur d'un quart de culture sur gélose, en boîte de Roux.

Cinq jours après, les deux lapins sont trouvés morts. A l'autopsie : congestion intense des parois intestinales, avec suffusions sanguines de place en place. Rien d'anormal en apparence dans les autres organes. Sang et bile stériles.

Cette expérience montre que le lapin n'est pas du tout insensible à l'ingestion du virus dysentérique, contrairement à l'opinion courante. Elle montre que, pour peu que l'on s'adresse à un animal jeune, qu'on lui fasse avaler une dose convenable de bacilles toxiques, on arrive à déterminer la mort, même par voie buccale. A l'autopsie, on constate des altérations qui ont pour siège principal la paroi intesti-

nale et dont les caractères rappellent les lésions provoquées par inoculation de virus vivant dans les veines.

EXPÉRIENCE II. — Deux lapins vigoureux (2.100 grammes et 1.980 grammes) reçoivent par la bouche un sixième de culture chauffée (60°-1 h.), sur gélose, en boîte de Roux. Rien d'anormal n'est observé dans l'allure des animaux; ceux-ci continuent à manger et à augmenter de poids. A l'expiration de cinq jours, on sacrifie l'un de deux. A l'autopsie, au niveau de l'intestin, on constate des foyers hémorragiques circonscrits, témoins d'un processus inflammatoire qui a été produit par l'ingestion de virus et qui est en voie de régression.

Si donc, en cas d'ingestion des corps de bacilles peu toxiques ou administrés en quantité insuffisante, l'animal ne meurt pas, il n'en réagit pas moins au niveau de son appareil réceptif. On peut s'en rendre compte, comme nous venons de le voir, en sacrifiant l'animal avant que ses lésions intestinales aient eu le temps de guérir. Faisons remarquer que ces expériences ont été faites avec des corps de microbes tués par la chaleur, provenant des cultures sur gélose, riches en endotoxine (1).

Des altérations de même ordre peuvent être reproduites avec ce que l'on est convenu appeler la toxine dysentérique, c'est-à-dire avec les cultures en bouillon filtrées. En faisant ingérer à des lapins 10 c. c. de ce filtrat, pendant quatre jours de suite, Dumas et Combiesco (2) ont constaté de l'œdème et des suffusions hémorragiques de la muqueuse intesti-

(1) *Annales Institut Pasteur*, t. XX, p. 304, 1906.

(2) *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXXV, p. 632, 1922.

nale, de l'amaigrissement, puis, des phénomènes paralytiques avec issue mortelle dans la moitié des cas.

De l'ensemble de ces expériences il résulte qu'en administrant *per os* de l'endotoxine dysentérique, on produit des lésions intestinales et nerveuses, comparables à celles que provoque l'inoculation de bacilles vivants sous la peau ou dans les veines.

Or, le mode d'action du virus dysentérique est un : il est indépendant de la porte d'entrée par laquelle le virus arrive dans l'économie. Si donc on réussit à vacciner l'animal, en lui injectant des bacilles dysentériques sous la peau ou dans les veines, on doit *a priori* pouvoir le vacciner aussi, en s'adressant à la voie buccale.

Nous arrivons là au problème qui intéresse à la fois le biologiste et l'épidémiologiste ; la question qui se pose maintenant est donc celle-ci : le lapin se laisse-t-il vacciner par la voie buccale ?

Avant de répondre à cette question, qu'il nous soit permis de faire une courte digression et de rappeler en quelques mots les résultats obtenus par la vaccination antidysentérique chez l'homme.

Dans l'armée, plus encore que dans la population civile, la dysenterie est fréquente. Si toutefois on a rarement recours à la vaccination, ce n'est pas que l'on mette en doute son efficacité, mais parce qu'on redoute la toxicité du vaccin en injection sous-cutanée, qui le rend à peu près impraticable chez l'homme.

Pendant la guerre russo-japonaise, des tentatives de vaccination ont été faites sur une grande échelle dans l'armée russe. On dut y renoncer, les bénéfices de la méthode ayant été jugés hors de proportion avec les accidents observés. En France, un essai de vaccination a été effectué, entre autres, dans le sud de la Tunisie, sous la direction de Ch. Nicolle. La méthode n'a pas pu se généraliser, en raison des réactions observées chez les vaccinés.

Il en a été de même récemment en Grèce. Les réactions générales (fièvre, tachycardie, céphalée intense) et locales (douleur au niveau de la piqûre, abcès) ont été telles que l'on a été obligé d'arrêter la campagne vaccinale parmi les réfugiés, cependant fort éprouvés par les épidémies de dysenterie (1).

Les réactions vaccinales peuvent être atténuées, dans une large mesure, si l'on utilise les vaccins sensibilisés. En Allemagne, sous le nom de Dysbacta, un vaccin de ce genre fut employé à maintes reprises : c'est une combinaison de bacilles, de toxine et d'antitoxine dysentériques (Boehnke). Malgré les incontestables avantages qu'offre, au point de vue des réactions vaccinales, la sensibilisation du virus, la vaccination antidysentérique par voie sous-cutanée n'a pas pris d'extension ; pratiquement, elle peut être considérée comme non existante.

Cette digression faite, revenons à la vaccination par voie buccale chez le lapin.

(1) Rapport de A. GAUTHIER, relatif à la campagne de vaccination exécutée en Grèce au cours de l'année 1923 (*Commission des épidémies de la Société des nations*).

Nous avons déjà fait ressortir deux faits significatifs chez nos animaux d'expériences. Le premier a trait à l'affinité si accusée, que le bacille dysentérique manifeste pour la paroi intestinale et qui fait que l'on est tenté de considérer la dysenterie comme une entéro-infection ; le second fait est relatif à la facilité avec laquelle on reproduit le syndrome dysentérique, en faisant avaler au lapin de l'endotoxine.

Si l'on ajoute à cela la constatation, qui à cette même époque avait été faite par nous, que les souris se vaccinent *per os* contre la paratyphoïde B (1), on comprendra comment l'idée nous vint de tenter la même voie, aussi pour vacciner contre la dysenterie.

Nous eûmes des précurseurs. On en a toujours. Nous devons convenir cependant que, si nous connaissions les recherches faites, dans cet ordre d'idées, par Dopter (2), nous ignorions totalement celles de Chvostek et de Shiga, qui nous furent révélées par la lecture de la Revue de M. Calmette (3). Ces travaux se ressemblent d'ailleurs tous ; ils ont paru presque en même temps, en 1908-1909. Les voici en résumé :

Les expériences de Dopter ont porté sur des lapins et des souris. Une ingestion unique de microbes a été incapable de créer l'immunité ; aussi ce savant a-t-il renouvelé les repas microbiens pendant deux ou trois jours de suite. L'immunité fut ainsi acquise

(1) Voir le chapitre suivant.

(2) DOPTER, *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXIII, p. 677.

(3) *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXXVII, p. 900, oct. 1923.

vers le 10-12^e jour. La dose vaccinnante optima était de cinq milligrammes de corps microbiens pour la souris. Etant donné cette dose, Dopter avait pensé qu'il était impossible d'appliquer le même procédé à l'homme. Car, pour vacciner ce dernier par voie buccale, il eût fallu administrer *per os* la dose énorme de 15 grammes de bacilles par jour, pendant trois jours (1).

Les expériences de Chvostek ont porté sur des lapins. Cet auteur leur faisait ingérer des bacilles dysentériques, vivants ou morts. Une culture sur gélose, en boîte de Roux, âgée de 48 heures, était émulsionnée dans 50 c. c. d'eau physiologique. Chaque repas comportait 20 c. c. de cette émulsion. Au bout d'un certain délai, Chvostek procédait à la recherche des propriétés agglutinantes, bactériolytiques et antitoxiques. Cela fait, il soumettait les animaux à l'épreuve en leur injectant dans les veines une dose mortelle de toxine dysentérique.

Chvostek a pu s'assurer que le pouvoir agglutinant était nul ; que les propriétés bactériolytiques et antitoxiques étaient loin d'être constantes ; mais que ses animaux, à quelques exceptions près, se montraient doués d'une immunité assez solide. Il a remarqué, en plus, qu'il n'existait pas de parallélisme entre l'immunité et la teneur du sérum en antitoxine (2).

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 16 mai 1908 ; *Ann. Inst. Past.* 1909, p. 677.

(2) *Wiener klin. Woch.*, 2 avril 1908, p. 453.

Pour ce qui est des recherches de Shiga nous les citons d'après la Revue de Calmette : « Par ingestion de cultures tuées de son bacille, Shiga avait parfaitement réussi à immuniser des lapins, à ce point qu'une infection intraveineuse ultérieure de 0 c. c. 1 de toxine dysentérique ne produisait plus aucun désordre intestinal ; mais, ces animaux mouraient, pour la plupart, après trois à sept jours, avec des phénomènes spinaux (paralysie) des membres postérieurs, des membres antérieurs et de la vessie (dyspnée et paralysie cardiaque), tandis que les témoins succombaient en un ou deux jours avec de la diarrhée, de l'œdème et des hémorragies de la muqueuse intestinale ».

Si l'ingestion de cultures tuées n'était pas capable, dans les expériences de Shiga, de protéger les lapins contre les accidents nerveux, elle leur épargnait, comme on le voit, les troubles digestifs ; il y eut donc immunité intestinale.

« Shiga a essayé », lisons-nous plus loin dans la même Revue, « de vacciner de nombreux sujets dans des asiles d'aliénés où la dysenterie sévit tous les ans et dans quelques localités frappées par des épidémies. Les résultats constatés par lui furent, affirme-t-il, très beaux » (1).

En abordant le problème de la vaccination par voie buccale, nous avons visé beaucoup moins les applications pratiques que le mécanisme de l'immunité.

(1) CALMETTE, *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXXVII, p. 900, oct. 1923.

Aussi n'avons-nous pas cherché à savoir si par la bouche on vaccinait mieux ou moins bien que par la voie sous-cutanée. Ce qui nous importait, c'était d'abord d'établir, à quel point la vaccination par voie buccale était facile à réaliser et, dans l'affirmative, sur quoi pouvait reposer l'immunité ainsi acquise. Est-elle l'œuvre des anticorps, des phagocytes ou des deux réunis? Est-elle de nature locale, dans le genre de l'immunité antistaphylococcique ou anticharbonneuse? Ou bien, le mécanisme de l'immunité antidysentérique repose-t-il sur un processus encore inconnu?

Un lapin, qui survit à l'ingestion de bacilles dysentériques, vivants ou morts, en conserve évidemment le souvenir pendant quelque temps. Le passage de ces germes dans l'intestin doit laisser une empreinte dans l'économie; mais où?

Est-ce dans l'intestin?

Est-ce dans le sang?

Les traces de ce passage, les plus faciles à mettre en évidence, sont celles qui se traduisent par la réaction agglutinante; c'est donc cette réaction que nous avons examinée en premier lieu.

Le sérum de trois lapins neufs (1.680 grammes, 1.670 grammes, 1.830 grammes) a été examiné vis-à-vis du bacille de Shiga; après l'ingestion de cultures dysentériques, représentées par quatre cultures sur gélose, chauffées à 60°-1 h., il a été procédé à un nouvel examen.

Avant l'expérience, ces sérums agglutinaient les bacilles de Shiga à 1/25 seulement, encore que fai-

blement. Après le premier repas dysentérique, le pouvoir agglutinant, examiné à différents intervalles, a donné les chiffres suivants : au bout de onze jours : 1/100, 1/100, 1/50 ; au bout de dix-huit jours : 1/200, 1/100 ; au bout de un mois 1/50, 1/25, 1/25.

Dans une autre expérience, ayant porté sur six lapins (leurs poids variaient de 1.720 à 1.930 grammes), le pouvoir agglutinant des sérums a été examiné après deux ingestions de bacilles dysentériques, effectuées à huit jours d'intervalle. Les quantités de corps microbiens administrées *per os* avaient été à la limite de la dose mortelle ; trois lapins ont succombé au cours de l'expérience.

Voici un court résumé concernant chacun de ces lapins.

Lapin 64. — 26 décembre, pèse 1.800 grammes, reçoit *per os* un sixième de culture, en boîte de Roux, de bacilles de Shiga chauffés (60°-1 h.) (la boîte entière est délayée dans 40 c. c. d'eau physiologique ; on prélève 6 1/2 c. c. d'émulsion ; on ajoute de la bile de bœuf et de la réglisse, en tout 25 c. c.).

3 janvier, pèse 1.780 grammes ; reçoit *per os* un cinquième de culture, en boîte de Roux, dans les mêmes conditions que précédemment. 11 janvier, pèse 1.750 grammes. On le saigne à l'oreille ; son sérum n'agglutine pas de bacille de Shiga à 1/50 (il n'a pas été fait de titrage au-dessous de ce taux). 15 janvier, pèse 1.850 grammes ; son sérum n'agglutine pas à 1/50 (comme le sérum normal agglutine parfois à 1/25, il n'a pas été fait d'essai à un taux inférieur à 1/50).

Lapin 65. — Mort d'intoxication dysentérique quatre jours après la première ingestion (1/6 boîte) de corps microbiens.

Lapin 66. — Mort d'intoxication dysentérique six jours après la seconde ingestion ($1/5$ boîte) de corps microbiens.

Lapin 67. — 25 décembre, pèse 1.720 grammes, reçoit *per os* $1/5$ de culture de bacilles de Shiga, chauffés (60° -1 h.), en boîte de Roux. 3 janvier, pèse 1.500 grammes ; reçoit *per os* $1/5$ de culture de bacilles de Shiga, chauffés (60° -1 h.), en boîte de Roux. 11 janvier, pèse 1.600 grammes. On le saigne à l'oreille ; son sérum n'agglutine pas le bacille de Shiga à $1/50$ (il n'a pas été titré au-dessous de ce taux).

Lapin 68. — 26 décembre, pèse 1.930 grammes ; reçoit *per os* $1/5$ de culture de bacilles dysentériques tués par la chaleur (60° -1 h.), en boîte de Roux. 3 janvier, pèse 2.000 gr. ; reçoit *per os* la même dose que précédemment. 11 janvier, pèse 1.920 grammes. Son sérum n'agglutine pas le bacille de Shiga à $1/50$ (il n'a pas été fait de titrage au-dessous). 28 janvier, pèse 2.070 grammes. Son sérum n'agglutine pas à $1/50$.

Lapin 69. — Mort d'intoxication dysentérique quatre jours après la première ingestion ($1/5$ boîte) de corps microbiens.

Nous voyons donc que, chez les lapins de la première expérience, qui n'ont eu qu'un seul repas microbien, le pouvoir agglutinant du sérum a atteint, après dix-huit jours, le titre maximum de 1 : 200. Après un mois, la teneur du sérum en agglutinines avait déjà tendance à revenir à la normale.

Chez les lapins de la seconde expérience, qui avaient reçu deux repas microbiens, à huit jours d'intervalle, les examens faits à la suite du deuxième repas, à des intervalles de huit, douze, vingt-cinq jours, ne révélèrent dans les sérums aucune trace d'agglutinine.

Qu'allons-nous en conclure ? Il est manifeste que

l'ingestion de bacilles dysentériques tués est suivie de production d'agglutinine spécifique. Mais, fait intéressant, cette production s'arrête vite : lorsqu'on renouvelle l'administration de bacilles *per os* et que l'on examine le sérum dans le mois qui suit la seconde ingestion, on ne constate plus trace d'agglutinine dans le sérum (1). Il semble donc que, à la suite de la première absorption de bacilles, la paroi intestinale refuse d'en absorber d'autres : elle devient imperméable. Cette imperméabilité, comme le montre l'expérience, est spécifique. Aussi avons-nous pensé que c'était là qu'il fallait chercher la cause de l'immunité.

Une question corollaire à celle que nous venons d'examiner se posait aussitôt : les animaux, préparés par la voie buccale, comme nous venons de l'indiquer, résistent-ils à l'inoculation de la dose mortelle de virus ?

EXPÉRIENCE I. — 20 juin 1918. *Lapin 24* : 1.880 grammes ; avait reçu *per os*, le 1^{er} juin, c'est-à-dire trois semaines auparavant, 1/5 de culture, en boîte de Roux, de bacilles de Shiga, chauffés à 60° pendant une heure. Le 20 juin, on lui injecte, dans la veine marginale de l'oreille, 1/10 de culture de vingt-quatre heures, sur gélose, de bacilles Shiga vivants.

Lapin 25, témoin, 1.880 grammes. — Reçoit la même dose de bacilles vivants de Shiga dans les veines.

21 juin. Le lapin 25 est trouvé mort. Le lapin 24 va bien. Il survit définitivement.

(1) Ce qui est, évidemment, arrivé dans les expériences déjà citées de CHVOSTEK.

EXPÉRIENCE II. — 23 juillet 1918. *Lapin 26* : 2.180 gr., avait reçu *per os*, le 12 juillet et le 15 juillet, 1/10 culture en boîte de Roux de Shiga chauffée (60°-1 h.).

Lapin 27 : 2.070 grammes. — Avait reçu *per os*, le 12 juillet et le 15 juillet, d'abord de la bile de bœuf (8 c. c.) et, aussitôt après, 1/10 culture de Shiga chauffée (60°-1 h.), en boîte de Roux.

Lapin 28, témoin : 2.400 grammes.

23 juillet. Huit jours après la deuxième ingestion de microbes, on inocule aux trois lapins la même dose de virus vivant (1/10 culture sur gélose) dans les veines.

De trois lapins, seul le témoin meurt le lendemain dans la soirée ; les deux autres survivent définitivement.

Il résulte de ces expériences que l'ingestion de cultures chauffées confère aux lapins l'immunité ; celle-ci est telle que les animaux résistent, dans la suite, à une dose sûrement mortelle de virus dysentérique vivant dans les veines.

Des résultats de même ordre ont été signalés depuis par Dumas et Combiesco (1). Ces auteurs ont vu que les lapins, qui résistent à l'ingestion de culture filtrée, c'est-à-dire de la toxine dysentérique, supportent, dans la suite, quatre doses mortelles de culture injectées dans les veines.

Nous avons pu immuniser également des souris, en leur faisant manger du pain trempé dans des cultures de bacilles dysentériques tués. Pour leur faire accepter cette nourriture et pour que celle-ci produise l'effet désiré, nous laissions les souris à

(1) *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXXV, 1922, p. 652.

jeun pendant vingt-quatre heures. Nous leur donnions ensuite des microbes *per os*, deux fois, à huit jours d'intervalle.

L'épreuve était faite par la voie péritonéale (1/20-1/30 de culture de vingt-quatre heures, sur gélose), une dizaine de jours environ après le second repas vaccinant. Les témoins mouraient en moins de vingt-quatre heures. Les souris vaccinées présentaient, suivant le cas, une survie de plusieurs jours ou une survie définitive.

De toutes ces expériences, qu'il serait inutile de multiplier, découle avec évidence le fait que l'ingestion de bacilles dysentériques tués, seuls ou de préférence mélangés avec de la bile, pratiquée une seule fois ou, de préférence, répétée deux fois, est capable de conférer une immunité active, conclusion qui vient corroborer les faits observés par Dopter, Chvostek et Shiga.

Que faut-il penser de la nature de l'immunité antidysentérique?

Que l'immunité s'établisse à la suite de l'injection sous-cutanée ou intraveineuse de virus, qu'elle apparaisse à la suite de l'ingestion de virus vivant ou, comme dans nos expériences, à la suite de l'ingestion de cultures tuées, elle repose sur le même mécanisme : elle est d'essence locale, dans une grande partie. Tout nous porte à croire que, à la suite de la vaccination par des corps bacillaires, il se produit dans la paroi intestinale une lésion spécifique, une sorte d'ébauche de dysenterie, et que

cette lésion, une fois guérie, entraîne une immunité antidysentérique intestinale.

C'est, croyons-nous, à la faveur de cette érosion ébauchée de la muqueuse intestinale qu'une partie de l'antigène, introduit *per os* la première fois, réussit à traverser la paroi de l'intestin, à pénétrer dans le sang et à y donner naissance à des anticorps, notamment, à des agglutinines. Mais, dès que cette effraction première de la paroi est réparée, la barrière intestinale se ferme ; elle devient infranchissable. L'immunité est dès lors établie. On a beau, dans la suite, renouveler l'ingestion de microbes, l'antigène dysentérique se heurte à cette barrière intestinale. L'antigène ne trouve plus accès dans le sang circulant ; aussi aucun anticorps ne saurait plus y prendre naissance.

Lorsqu'on injecte à l'animal des bacilles dysentériques vivants, fut-ce même sous la peau, c'est l'intestin qui réagit le plus ; c'est au niveau de l'intestin que l'on constate le maximum de lésions ; c'est là que se donnent rendez-vous la plupart des microbes. Les ensemcements et l'examen direct le prouvent de façon à ne plus en douter.

Lorsqu'on injecte à l'animal des bacilles dysentériques morts, c'est-à-dire, lorsqu'on essaie de vacciner l'animal, c'est encore l'intestin qui supporte l'effet de l'attraction que cet organe exerce vis-à-vis de ces bacilles. C'est à la quantité d'endotoxine parvenant ainsi jusqu'au tissu réceptif, c'est-à-dire jusqu'à l'intestin, que se mesure l'action bienfaisante du vaccin.

Tout en faisant la part, dans l'immunité antidy-sentérique, du facteur antitoxique, nous estimons que l'état réfractaire de l'animal est, en grande partie, élaboré au niveau de sa paroi intestinale. Autrement dit : cette immunité est surtout locale et s'effectue en dehors des anticorps, que le mode de vaccination employé soit sous-cutané, intraveineux ou buccal.

Les lapins et les souris furent les seuls jusqu'à présent à faire les frais de l'expérimentation. L'homme a dû aussi apporter sa part de contribution à l'étude de la dysenterie.

Ch. Nicolle et E. Conseil eurent le grand mérite d'avoir compris toute l'importance d'une pareille expérience et de l'avoir réalisée sur deux volontaires de leur entourage. Ceux-ci absorbèrent pendant trois jours consécutifs des bacilles dysentériques chauffés à 72-75°.

Préalablement, ils furent soumis au jeûne depuis la veille au soir, et cette diète fut maintenue pendant les six heures qui suivirent l'absorption du vaccin.

Le 15^e et le 18^e jour après la dernière ingestion, ces deux personnes, ainsi que deux autres, non préparées et devant servir de témoins, avalèrent dix milliards de bacilles de Shiga virulents.

Les deux témoins contractèrent une dysenterie nette avec bacilles de Shiga dans les selles ; les deux sujets préparés restèrent indemnes.

Cette expérience de Ch. Nicolle et Conseil qui

complète si heureusement les faits observés chez les lapins, clot la phase expérimentale du problème de la vaccination. Dès lors il était permis de passer aux applications pratiques.

Voici quelques relations d'épidémies de dysenterie qui, sans être aussi probantes que les expériences de laboratoire, plaident éloquemment la cause des vaccinations par voie buccale.

Au mois de juillet 1923, une épidémie sévère de dysenterie bacillaire s'est déclarée dans la garnison de Versailles (1).

UNITÉS VACCINÉES	EFFECTIF	VACCINÉS	NON-VACCINÉS
7 ^e Cie	437	94	63
8 ^e	462	92	70
9 ^e	436	8	128
10 ^e	431	90	41
11 ^e	444	5	139
12 ^e	423	14	109
16 ^e	443	107	36
Cie s./c.	436	136	0
	4.432	546	586

NOMBRE DE MALADES PARMI LES VACCINÉS	NOMBRE DE MALADES PARMI LES NON-VACCINÉS
3	21
6	22
3	59
3	32
2	37
1	37
7	27
17	0
42, soit 7,6 0/0	235, soit 40 0/0

(1) ANGLADE, C. *R. Soc. Biologie*, t. LXXXIX, 16 févr. 1924, p. 395.

Les trois premiers cas furent rapidement mortels. Le nombre de cas augmentant d'une façon inquiétante, la vaccination *per os* fut décidée ; celle-ci ne fut appliquée que d'une façon limitée et à titre d'essai.

Les détails de cet essai de vaccination sont relatés dans le tableau de la page 146.

Aucune vaccination n'a été pratiquée dans les 13^e, 14^e et 15^e Compagnies. Dans ces trois Compagnies, sur un effectif de 484 hommes, il y a eu 62 dysentériques qui, ajoutés aux 235 des Compagnies précédentes, donnent un total de 297 pour 1.070 non-vaccinés, soit 27,75 0/0.

Les unités vaccinées ont donc présenté : 7,6 d'atteintes parmi les hommes qui ont pris le vaccin antidysentérique, et 40 0/0 parmi ceux qui n'ont pas pris le vaccin.

L'ensemble des unités offre les pourcentages suivants : 7,6 0/0 parmi les vaccinés ; 27,75 0/0 parmi les non-vaccinés.

Le médecin-major Anglade, rapporteur de cette épidémie, fait remarquer que l'épidémie continua dans toute la garnison, cependant qu'elle s'atténuait dans le régiment primitivement atteint.

A la même époque (juillet 1923), de nombreux cas de dysenterie furent observés dans la population civile de Péetrograd (1). Au cours de cette épidémie, il a été procédé à des essais de vaccination par

(1) ANTONOVSKY, *C. R. Soc. Biologie*, t. CX, 1^{er} mars 1924, p. 564.

voie buccale dans plusieurs agglomérations, notamment dans un Asile comportant 2.768 personnes, âgées de 65 à 85 ans, ainsi que dans le personnel de l'Hôpital Botkine pour les maladies infectieuses, qui compte 362 individus.

Le premier cas de dysenterie s'est déclaré à l'Asile le 13 juillet. De nouveaux cas se sont produits les jours suivants, si bien que le jour où les vaccinations ont été terminées — elles ont duré du 31 juillet au 3 août — il était enregistré 85 cas de dysenterie (3,07 0/0).

Sur la population totale de l'Asile, soit 2.768 personnes, il a été vacciné 1.000 personnes ; les autres — 1.768 — n'ont pas été vaccinés.

Du 3 août, dernier jour des vaccinations, au 15 septembre, fin de l'épidémie, il a été constaté :

Parmi les 1.768 non-vaccinés, 56 cas de dysenterie.

Parmi les 1.000 vaccinés, 12 cas dont 9 dans les dix premiers jours ayant suivi la vaccination et qui ne sauraient entrer en ligne de compte.

La morbidité a donc été de 3,11 0/0 parmi les non-vaccinés et de 0,3 0/0 parmi les vaccinés, c'est-à-dire, 10 fois plus faible parmi ces derniers.

A l'hôpital Botkine, où étaient réunis tous les dysentériques de Pétersbourg, on vaccina la majeure partie du personnel : 257 ont reçu des comprimés antidysentériques par la bouche, 105 ont été laissés à titre de témoins.

Sur les 257 vaccinés, il n'y eut qu'une seule per-

sonne, une infirmière, qui présenta, quinze jours après la vaccination, une forme légère de dysenterie (0,4 0/0).

Sur les 105 non-vaccinés, il y eut 4 cas de dysenterie (3,8 0/0).

Plus instructif, car portant sur un plus grand nombre de sujets, est l'essai de vaccination, entrepris en Grèce, sous les auspices de la Commission des Epidémies de la Société des Nations. Cet essai a porté sur près de 30.000 réfugiés, répartis en plusieurs camps et offrant un terrain particulièrement favorable aux épidémies. Les résultats enregistrés dans les différents camps ont été fort encourageants, comme on peut le voir. Nous détachons du rapport de la Commission quelques épisodes de cette campagne antidysentérique (1).

En mai 1923, une épidémie grave de dysenterie apparaît chez les réfugiés, recueillis dans l'Ile d'Hydra, qui sont au nombre de 700. On observe 22 cas avec 3 décès.

On procède à la vaccination *per os* de tous les réfugiés. L'épidémie s'arrête brusquement et définitivement.

Au camp de l'aérodrome, au Phalère, on vaccine, en juin 1923, tous les réfugiés. A la fin de juillet, l'autorité militaire reprend possession de l'aérodrome. Les réfugiés, qui l'occupaient, sont répartis

(1) A. GAUTHIER, *Bull. Acad. médéc.*, t. XCI, 15 janv. 1924, p. 72.

entre différents autres camps. On place 340 d'entre eux dans des baraques contiguës au camp de Kokinia où règne à ce moment-là une épidémie de dysenterie. Les nouveaux venus boivent la même eau qui alimente les camps contaminés et qui a occasionné l'épidémie de Kokinia et des camps voisins. Aucun cas de dysenterie ne fut constaté parmi les 340 individus vaccinés.

Le 4 août 1923, 2.800 réfugiés venant de Cilicie sont débarqués au Lazaret Saint-Georges. Pendant la traversée, qui a duré sept jours, 36 corps de gens décédés de dysenterie ont dû être immergés. Dans les premières 48 heures, qui suivent le débarquement, on observe encore 44 décès, presque tous des suites de dysenterie. On est obligé d'admettre plus de 200 malades à l'hôpital.

On procède à une vaccination générale des réfugiés. Huit jours après, l'épidémie a pris complètement fin. La totalité de ces réfugiés est dirigée sur Salonique où l'on n'a observé aucun nouveau cas de dysenterie.

L'épidémie qui a sévi, pendant les mois d'août et septembre 1923, dans le camp de Kokinia, a presque la valeur d'une expérience de laboratoire.

Plus de 400 cas de dysenterie se sont produits dans cette agglomération composée de 4.800 réfugiés. L'épidémie a été grave : il y avait déjà 50 décès au moment où l'on procéda à la vaccination par voie buccale. La vaccination fut appliquée seule-

ment aux deux tiers de la population ; le dernier tiers demeura non-vacciné.

L'épidémie s'arrêta immédiatement dans le lot des vaccinés ; elle continua à sévir encore pendant plusieurs mois dans le lot de non-vaccinés. Parmi ces derniers, il fut enregistré 194 nouveaux cas.

CHAPITRE IV

ÉTATS TYPHOIDES

I. — ETUDE DE L'IMMUNITÉ EN RAPPORT AVEC CELLE DE L'INFECTION :
Faible virulence des bacilles typho-paratyphiques rendant difficile cette étude. Vaccins préservant le cobaye contre la péritonite typhique ne protègent pas contre l'état typhoïde. Critérium de l'immunité.

Fièvre typhoïde du chimpanzé ; ses caractères. Essais de METCHNIKOFF sur des souris nouveau-nées. Infection paratyphique chez le lapin : localisation élective du virus dans l'intestin. Analogie avec les localisations observées chez le chimpanzé.

Fléchissement de l'immunité naturelle du lapin, après l'ingestion de bile. Propriétés de la bile. Sensibilisation par la bile des lapins infectés. Lésions anatomiques et répartition du virus dans les organes, à la suite de l'infection *per os* ou dans les veines. Mécanisme de l'action de la bile. Action sensibilisante de la bile chez le cobaye. Perméabilisation de la paroi intestinale sous l'influence de la bile : anaphylaxie alimentaire des cobayes adultes, ingestion de la toxine tétanique chez la souris.

II. — VACCINATION ANTITYPHIQUE EXPÉRIMENTALE AVANT LA GUERRE :
Vaccination des anthropomorphes par voie buccale. Vaccination des lapins et des souris par la même voie.

Expériences de vaccination après la guerre. Ingestion du virus paratyphique chez le lapin normal et chez le lapin sensibilisé par la bile. Immunisation *per os* du lapin sensibilisé, au moyen du virus chauffé.

Mécanisme de l'immunité. Rôle des anticorps. Mode d'action de la bile. Expérience de La Flèche. Expérience de Roumanie.

Objections formulées au sujet de l'emploi de la bile. Valeur des vaccinations sous-cutanées chez l'homme. Conclusions.

QU'IL s'agisse du Bacille du charbon, du Staphylocoque, du Streptocoque ou du Bacille dysentérique, des relations des plus étroites existent, comme nous l'avons vu, entre le mécanisme de l'infection et celui de l'immunisation. C'est l'étude du mode de la propagation de ces virus, dans l'organisme, qui nous a mis sur la voie des vaccinations par voies cutanée et buccale. Continuons à faire crédit à ce principe, aussi en ce qui concerne l'immunisation contre les états typhoïdes ! Laissons-nous guider par des enseignements tirés du mécanisme, suivant lequel l'infection typho-paratyphique se propage chez l'animal !

Le problème ainsi posé paraît d'abord d'une solution difficile, et voici pourquoi. Si, dans la dysenterie, on possède une endotoxine se libérant aisément et provoquant rapidement des troubles que l'on sait, dans les états typhoïdes les choses ne se passent pas ainsi. Les endotoxines des bacilles du groupe typho-paratyphique ne diffusent pas facilement ; de plus, la virulence de ces bacilles est loin de valoir celle des bacilles dysentériques.

Ce n'est qu'inoculés dans la circulation générale ou dans la cavité péritonéale, que les virus typho-paratyphiques tuent les animaux de laboratoire. En injection sous-cutanée, ils sont très peu virulents. Ils ne le sont pas du tout, lorsqu'on en fait absorber par voie buccale. Des animaux, aussi réceptifs par ailleurs que le lapin et la souris, restent insensibles

à l'ingestion de doses énormes de ces virus, en quoi ces derniers diffèrent essentiellement des bacilles de Shiga : même morts, ceux-ci sont toxiques chez les lapins et les souris, en injection aussi bien qu'en ingestion.

On conçoit donc combien il est malaisé de suivre les voies d'infection chez les animaux infectés par des bacilles typho-paratyphiques. Comment dès lors pourrait-on s'en inspirer, pour élaborer une technique rationnelle de l'immunisation ?

Malgré les progrès incontestables réalisés ces dernières années, le problème de la vaccination antityphique reste toujours inscrit à l'ordre du jour. On possède à l'heure actuelle plus de vingt variétés de vaccins ; mais, leur valeur préventive est encore loin d'être solidement établie.

Au nombre des vaccins antityphiques, il y en a un qui, de l'avis unanime, occupe la place d'honneur, bien que d'application peu pratique : nous voulons parler du vaccin préparé avec des bacilles vivants.

Tous les autres, qui sont à base de bacilles tués, lui sont notablement inférieurs. Certes, tous protègent le cobaye contre une ou même plusieurs doses mortelles de virus, personne ne le conteste. Mais, ces vaccins, efficaces contre la péritonite typhique, sont-ils capables de préserver l'homme contre la fièvre typhoïde ? Toute la question de la vaccination antityphique est cependant là.

Que l'on soit autorisé, dans bien des cas, à conclure de l'animal à l'homme, nul ne saurait le con-

tester. Encore faut-il que, chez l'un et chez l'autre, la maladie se présente sous le même aspect. Il ne suffit pas d'avoir affaire au même germe ; il faut, pour justifier le rapprochement entre les résultats observés chez l'homme et l'animal, que le germe s'attaque, chez l'un et chez l'autre, au même organe ou au même groupe d'organes ; bref, il faut que le syndrome anatomo-clinique dans les deux cas soit pareil.

Prenons, pour fixer les idées, un exemple concret. Le vibrion cholérique produit, chez le petit lapin, une péritonite cholérique ou un choléra intestinal, suivant que l'inoculation est faite par la voie péritonéale ou par la voie buccale. Or, s'il est facile de vacciner contre la péritonite vibrionienne, on est à peu près désarmé contre le choléra intestinal.

Il importe donc, quand il s'agit de la vaccination, d'envisager non seulement la nature du microbe en cause, mais encore les organes où le microbe vient se localiser.

Ainsi, entre la péritonite typho-paratyphique du cobaye, qui évolue en moins de vingt-quatre heures, et la fièvre typhoïde de l'homme dont on connaît la longue durée, il n'y a de commun que le germe. Anatomiquement et cliniquement parlant, ce sont des affections aussi distinctes que la péritonite cholérique et le choléra intestinal. Le contrôle du vaccin par le cobaye ne saurait donc être valable.

Faut-il avoir recours, à titre de contrôle, au dosage des propriétés bactéricides, des sensibilisatrices ou autres ? Leur signification, en tant que

témoins de l'immunité, est encore loin d'être certaine, comme nous allons, d'ailleurs, le voir. Un sujet, qui reçoit sous la peau ou dans les veines des corps de microbes, ne saurait faire autrement que de s'en défendre. Aussi réagit-il à cette intrusion de corps protéiques étrangers, en produisant des anticorps, tels que bactériolysines, sensibilisatrices ou agglutinines. Mais, en inférer que ce soient des preuves de l'immunité, nous paraît — jusqu'à nouvel ordre — peu justifié.

Le véritable contrôle expérimental de l'immunité nous fut fourni par Metchnikoff le jour où il réussit à reproduire la fièvre typhoïde chez le chimpanzé.

Cet animal, et l'anthropomorphe en général, est le seul qui soit sensible à l'ingestion du virus typhique.

Lorsqu'on lui fait avaler des cultures ou des matières typhiques, on n'aperçoit, dans les premiers jours qui suivent l'ingestion, rien d'anormal dans son allure. Le singe continue à mener son genre de vie habituel : il mange et gambade comme ses voisins. Puis, vers le cinquième, sixième ou huitième jour, suivant le cas, on voit apparaître chez lui les premiers symptômes de la fièvre typhoïde. La période d'incubation est d'habitude d'autant plus longue que l'infection avait été moins sévère.

La maladie s'annonce par une élévation de la température du soir, entre le sixième et le huitième jour. La température continue à monter les jours suivants. Elle atteint 40° et se maintient au-

dessus de la normale pendant quatre à huit jours, en présentant de légères rémissions matinales : c'est la période d'état. La fièvre baisse ensuite d'une façon progressive. Au bout de trois jours, en moyenne, tout rentre dans l'ordre.

Pendant l'acmé de la période fébrile, le sang renferme toujours des bacilles typhiques. Le sérum est agglutinant à 1/50-1/400. Les selles sont souvent diarrhéiques.

Dans la plupart des cas, l'animal guérit. Aussi cette maladie rappelle-t-elle, par son caractère bénin et par son évolution, la fièvre typhoïde de l'enfant. Il est rare que le chimpanzé meure de sa typhoïde. A l'autopsie, on trouve des bacilles d'Eberth, à l'état de culture pure, dans le foie, dans la rate et dans les ganglions lymphatiques. Les plaques de Peyer sont fortement hypertrophiées et hyperémiées ; ces altérations sont particulièrement accusées au niveau de la valvule iléo-cæcale.

L'infection expérimentale de l'anthropomorphe, si différente de celle du cobaye et si ressemblante à celle de l'homme, peut donc servir de pierre de touche pour l'appréciation d'un vaccin antityphique. On connaît les expériences de Metchnikoff et de nous-même, faites dans cet ordre d'idées, sur des chimpanzés, orang-outangs et gibbons ; il serait trop long d'y revenir ici. Nous rappellerons seulement, un peu plus loin, une de ces expériences, qui se rapporte, d'une façon directe, à notre sujet.

Si démonstratives que soient les recherches sur des singes anthropomorphes, il faut convenir qu'el-

les sont prohibitives sous nos latitudes et excluent, en raison de la rareté du matériel, l'expérimentation sur une large échelle. La recherche d'un animal plus accessible s'imposait. Metchnikoff aussi s'en est rendu compte. Resté seul au laboratoire, au début de la guerre, désireux d'apporter sa contribution à l'œuvre commune et décidé de reprendre, à cet effet, l'étude de la paratyphoïde B, il s'adressa à la souris blanche. Son intention était de reproduire la maladie par la voie buccale, dans l'espoir de trouver dans la souris un réactif propre à doser les vaccins antityphiques.

Ses recherches d'autrefois, bien connues, sur le choléra des petits lapins l'aiguillèrent vers la souris à la mamelle. Dès ses premières recherches, Metchnikoff réussit, en effet, à faire contracter une paratyphoïde mortelle à des souris nouveau-nées, nourries avec des cultures. Mais, dans la suite, il eut quelques échecs. Les cultures ont-elles perdu leur virulence, comme cela arrive fréquemment ? Toujours est-il qu'il ne donna pas suite à ces expériences.

L'homme ne peut contracter la maladie que par la voie buccale. Les animaux de laboratoire offrent, au contraire, cette particularité que la voie buccale est la seule par laquelle ils ne sont pas vulnérables du tout. Nous avons fait ingérer à des lapins, à des souris, à des singes inférieurs de différentes espèces, des bacilles vivants en masse, sans avoir jamais réussi à provoquer chez eux le moindre trouble apparent.

Aussi avons-nous essayé de corriger cette insensibilité; voici ce que nous avons constaté.

Lorsqu'on injecte du virus typho-paratyphique dans les veines du lapin, on assiste soit à une infection généralisée sans caractère spécial, amenant la mort en moins de vingt-quatre heures, soit à une infection subaiguë qui traîne pendant trois-quatre jours, quelquefois plus longtemps. Dans ce dernier cas, l'hémoculture est positive; mais, fait particulièrement intéressant, les bacilles, obéissant évidemment à leurs affinités, se retrouvent là où l'on s'attendait le moins à en rencontrer.

Si, à l'autopsie, on ne se contente pas d'ensemencer seulement le sang, comme on le fait d'habitude dans les laboratoires, mais si l'on se donne la peine d'examiner l'animal d'une manière complète, sans omettre aucun organe, on est surpris de la façon dont les bacilles sont répartis dans l'économie. Les ensemencements montrent, en effet, qu'à côté de rares colonies fournies par le sang, des bacilles typho-paratyphiques fourmillent dans la vésicule biliaire, dans le duodénum, dans le jéjunum; on en trouve souvent dans presque toute l'étendue de l'intestin grêle.

Les bacilles typho-paratyphiques sont d'autant plus nombreux dans le contenu intestinal que la mort a été plus lente à venir: pour peu que la maladie se prolonge au delà de deux ou trois jours, on est sûr de trouver, à l'ensemencement de la bile ou du contenu de l'intestin grêle, le *B. paratyphique* à l'état de culture pure.

Les altérations que l'on voit dans la vésicule biliaire et dans les parois de l'intestin attirent d'emblée l'attention : elles frappent d'autant plus que les autres viscères ne présentent rien d'anormal. On devine, au seul examen macroscopique, que le gros du drame typho-paratyphique se joue non pas dans le sang, mais principalement dans l'appareil intestinal et biliaire.

Cette répartition élective du virus et cette localisation des lésions que l'on constate chez le lapin, inoculé dans les veines, rappellent de tous points celles que l'on observe chez le chimpanzé, inoculé par voie buccale.

Faute de chimpanzé, on peut donc, à la rigueur, se servir des lapins, en leur inoculant du virus typho-paratyphique dans les veines.

Etant donnée la localisation si élective du virus dans l'intestin, il nous parut tout indiqué de recommencer les tentatives d'autrefois et de chercher de nouveau le moyen d'infecter le lapin par voie buccale. Certes, il ne fallait pas songer à administrer simplement du virus *per os*. On connaît trop bien les expériences infructueuses faites à cet égard par les auteurs, par Metchnikoff et nous-même. Mais, ne pourrait-on pas essayer, nous sommes-nous dit, de faire fléchir l'immunité naturelle par un artifice de laboratoire ? Les bactériologistes en connaissent quelques-uns. De tout temps ils avaient recours au refroidissement de l'animal, à l'injection d'un acide faible ou d'une solution concentrée de sel, à l'in-

jection, au besoin, d'un microbe faiblement pathogène, etc.

Partant de l'idée que le virus paratyphique doit avoir pour siège de prédilection la paroi intestinale, notre première idée était de tenter de modifier cette paroi. Ne saurait-on affaiblir la barrière intestinale, en créant une brèche imperceptible dans sa muqueuse? Cette brèche ne saurait-elle faciliter ensuite aux bacilles l'accès de la paroi et leur ménager une issue à travers cette dernière?

Nous pensâmes à utiliser à cet effet la bile de bœuf.

Les expériences nous ont montré, en effet, que la bile de bœuf, donnée au lapin *per os*, le sensibilise vis-à-vis du bacille paratyphique B.; ce qui veut dire que la bile, ingérée, amoindrit, dans une forte mesure, la résistance naturelle du lapin à l'égard de l'infection paratyphique.

Les propriétés, si variées que l'on connaît aujourd'hui à la bile, convergent toutes, en effet, à faire absorber facilement des produits alimentaires et à les assimiler rapidement.

Ce sont, d'abord, les matières grasses qui bénéficient de la présence de la bile. Ce sont, ensuite, les albumines qui, précipitées de leurs solutions acides, se redissolvent plus facilement dans l'excès de bile. La mucinase de la paroi intestinale, entravée par l'action de la bile, ne coagule plus le mucus; ce dernier reste de la sorte en solution. La bile fait plus encore: elle fait sortir des cellules intestinales des ferments digestifs et elle renforce même, en vertu de

son action zymosthénique, l'action de certains ferments (Roger).

Enfin, la bile est un cholagogue de tout premier ordre : administrée au lapin *per os*, elle intensifie, dans une très large mesure, sa sécrétion biliaire. A la faveur de ce flux abondant, il se produit une desquamation de la muqueuse intestinale : les bacilles paratyphiques, présents dans l'intestin, trouvent dès lors un accès plus facile vers la paroi ; aussi assistons-nous, dans le cas où les bacilles sont vivants et virulents, à une infection paratyphique mortelle, à point de départ strictement intestinal.

Nous avons déjà signalé précédemment combien les lapins sont insensibles à l'ingestion du virus typho-paratyphique. Nous avons pu leur faire avaler, au moyen d'une sonde, des bacilles recueillis sur une demi-boîte de Roux et même sur une boîte entière de gélose, sans provoquer d'autre effet qu'une diminution passagère de poids.

Il n'en est pas de même, lorsque l'administration du virus paratyphique est précédée d'ingestion de bile. On peut provoquer en ce cas une infection mortelle en quelques jours et cela avec relativement peu de microbes. La maladie ne s'établit pas d'emblée. Après une période d'incubation de un à quatre jours, pendant lesquels rien en apparence ne trahit l'infection qui se prépare, les selles deviennent diarrhéiques. L'animal se tient des heures entières immobile dans le coin de sa cage. Il touche à peine à ses aliments. Aussi dépérit-il à vue d'œil ;

en quelques jours il perd de 300 à 400 grammes. De temps en temps, il pousse un cri plaintif. Sa température baisse. La diarrhée devient profuse ; le train postérieur baigne littéralement dans les matières.

La maladie dure deux à trois jours et se termine en hypothermie profonde. Quelquefois la cachexie est lente ; l'animal traîne dans ce cas une existence misérable pendant douze à quinze jours.

A l'autopsie, ce qui frappe, c'est l'aspect de l'intestin grêle. Fortement congestionné, quasi-transparent, l'intestin est rempli, dans la grande partie de son parcours, d'un liquide vert, visqueux, charriant des paquets d'épithélium desquamé. Les parois, amincies par la desquamation, font ressortir, de place en place, des plaques de Peyer turgescents. La vésicule biliaire attire particulièrement l'attention : elle est de dimensions démesurées et contient jusqu'à 8 c. c. de bile verte, transparente, tirant au bleu, ou bien complètement décolorée et trouble.

L'ensemencement de la bile et celui du sang, dans le cas où la maladie n'a pas duré longtemps, donnent une culture pure de bacilles paratyphiques. Le contenu de l'estomac est stérile. Par contre, celui de l'intestin grêle, puisé à différentes hauteurs, donne des colonies paratyphiques en abondance. Il n'est pas rare de trouver ce germe à l'état de culture pure. Dans le gros intestin, on rencontre également des bacilles paratyphiques ; ils sont en nombre d'autant plus faible que l'on est plus près de la portion terminale.

Voici, en résumé, l'histoire d'un lapin inoculé dans les conditions indiquées.

Lapin : 1.195 grammes.

23 novembre, 9 h. du matin, reçoit *per os* 5 c. c. de bile de bœuf; 4 h. du soir, température 38°5.

24 novembre, 9 h. du matin, température 38°7; reçoit *per os* 3 cultures sur gélose de bacilles paratyphiques, émulsionnées dans du lait; 3 h., 5 c. c. de bile *per os*; 4 h. soir, température 39°

25 novembre, diarrhée dès le matin; 9 h. matin, température 38°2; 4 h. soir, température 37°8.

26 novembre, diarrhée abondante; on est obligé de changer de litière plusieurs fois dans la journée; 9 h. matin, 37°2; 4 h. soir, 36°4.

27 novembre, trouvé mort. A l'autopsie, l'intestin grêle est trouvé congestionné dans presque toute sa longueur; par transparence, on voit à travers les parois un liquide légèrement trouble; la vésicule biliaire est fortement distendue; la rate est petite; rien d'anormal ailleurs.

L'ensemencement du sang du cœur et celui de la bile, sur gélose lactosée tournesolée, donne des colonies caractéristiques. L'estomac et la vessie ne renferment pas de bacilles paratyphiques. Par contre, le contenu de l'intestin grêle, prélevé en différents points, montre des bacilles paratyphiques, tantôt en culture pure, tantôt associés à des colonies de *B. coli*. Le cœcum et l'appendice donnent, sur plaques de gélose tournesolée, à peu près autant de colonies bleues que rouges. Dans le côlon et dans la partie terminale de l'intestin, les paratyphiques sont rares; on y voit surtout de nombreux *B. coli*.

Remarquons que la bile de bœuf, ingérée seule, sans microbes, est inoffensive aux doses indiquées;

ce n'est donc pas parce qu'elle est toxique, que la bile sensibilise l'animal. Son action est limitée à l'appareil intestinal ; elle ne s'étend pas au delà de la muqueuse ; en d'autres termes, cette action est locale.

La culture de paratyphique B., avec laquelle nous avons fait la plupart de ces expériences, fut isolée par nous pendant la grande épidémie de Verdun en 1915, chez un malade atteint d'une paratyphoïde extrêmement grave. Dans le courant de 1917, nous nous sommes aperçu que la virulence de notre culture commençait à baisser ; si bien qu'au début de l'année suivante nous ne fûmes plus en état de reproduire l'infection mortelle par la voie buccale.

Ce contretemps fit subir à nos recherches un arrêt, lequel eut l'avantage de nous orienter vers les inoculations intraveineuses.

Nous avons montré, précédemment, combien les lésions du lapin inoculé dans les veines rappellent les lésions du chimpanzé infecté par la bouche. On aurait pu par conséquent avoir recours, au besoin, au lapin. Mais cet animal offre un inconvénient qui se fait surtout sentir au cours des essais de vaccination : on est obligé d'opérer avec de fortes doses de virus. Ainsi, pour provoquer par la voie veineuse des lésions mortelles, il ne nous a pas fallu, chez le lapin, moins de un cinquième de culture sur gélose, ce qui représente une masse considérable de corps microbiens.

La mort de l'animal est en ce cas autant due à l'infection qu'à l'intoxication par l'endotoxine. Or,

s'il est relativement facile de lutter contre l'élément infectieux, rien n'est plus difficile que de neutraliser l'effet de l'endotoxine (1).

Deux moyens se présentaient à nous pour tourner la difficulté. Pour éviter d'injecter de fortes doses de virus, il fallait soit exalter la virulence des bacilles, soit abaisser la résistance de l'animal.

Les tentatives pour exalter la virulence des bacilles paratyphiques ne nous ont pas donné satisfaction. Après une quinzaine de passages de lapin à lapin, la virulence de nos bacilles s'est accrue à peine de deux fois. Encore fallait-il, pour empêcher la virulence de retomber au taux initial, renouveler assez souvent les passages.

Nous essayâmes alors d'agir sur l'animal lui-même ; notre but était d'arriver à vaincre sa résistance naturelle. C'est encore la bile qui nous aida en l'occurrence.

L'expérience nous a montré, en effet, que l'ingestion de bile, suivie de jeûne, crée chez le lapin un état de moindre résistance à l'égard du virus paratyphique, administré par la bouche. Fait non moins intéressant, le même phénomène s'observe, alors que le virus est inoculé dans les veines.

Voici la technique de sensibilisation à laquelle nous nous sommes arrêté : la veille de l'inoculation du virus, vers 5 heures du soir, nous faisons avaler à l'animal 10 c. c. de mélange de bile et de poudre

(1) *Bull. Instit. Pasteur*, t. XII, 28 févr. et 13 mars 1914 ; *Annales Instit. Pasteur*, juillet 1905, févr. 1906.

de réglisse; on laisse ensuite l'animal à jeun. Le lendemain matin, vers 10 heures, on lui redonne de la bile (10 c. c.); puis, deux heures plus tard, vers midi, on procède à l'inoculation du virus dans les veines. L'animal est ensuite remis dans sa cage, et le jeûne est levé. L'addition de poudre de réglisse a pour effet de masquer l'amertume de la bile et de diminuer sa fluidité, ce qui réduit les chances de pénétration du mélange dans les voies aériennes.

Il résulte de nos expériences que le lapin ainsi préparé par la bile succombe, lors de l'inoculation intraveineuse, à des doses de virus notablement inférieures à celles qui tuent le lapin neuf, non préparé, de même poids. Il se passe en ce cas un phénomène qui est de même ordre que celui observé chez le lapin infecté par voie buccale.

Quelle que soit donc la porte d'entrée du virus, l'ingestion préalable de bile a pour effet de faire fléchir l'immunité naturelle. Cette similitude d'action produite par la bile, suivant que l'on s'adresse à la voie buccale ou à la voie veineuse, constitue une preuve de plus, notons-le en passant, en faveur du rôle d'organe réceptif, qui est dévolu à la paroi intestinale.

Il n'est pas difficile de se représenter le mécanisme, suivant lequel s'opère le fléchissement de l'immunité sous l'influence de la bile. Cholagogue puissant, la bile exerce une action desquamante sur la couche superficielle de l'intestin; l'ayant décapée, la bile balaie devant elle des débris de la muqueuse et rend la paroi particulièrement perméa-

ble. Une sorte de brèche se trouve ainsi créée au niveau de la paroi intestinale, et c'est à la faveur de cette brèche que s'établit l'infection paratyphique.

Chez le lapin, non sensibilisé par la bile, la résistance au virus est assurée par l'intégrité de sa paroi intestinale. L'immunité antiparatyphique naturelle est de la sorte d'essence locale, au moins, en grande partie.

En résumé, le lapin, normalement peu sensible au virus paratyphique, voit sa réceptivité s'accroître à la suite de la sensibilisation par la bile. Etant donné le mode d'action de la bile, la cause de la résistance de cet animal, qui est normalement assez accusée, doit résider au niveau de la paroi intestinale.

Le rôle de la bile dans l'infection typhique a été récemment mis en évidence aussi chez des cobayes, par Sedan et Herrmann (1). Ces auteurs ont expérimenté sur un bacille d'Eberth particulièrement virulent, qu'ils avaient isolé du sang d'un typhique. Les cobayes, soumis au jeûne pendant deux à trois jours, avaient reçu ensuite des doses croissantes de bacilles dans la masse lombaire.

A l'autopsie, c'étaient des phénomènes intestinaux — diarrhée profuse avec bacilles d'Eberth dans les selles, dans le foie, dans la rate et dans l'intestin — qui dominaient le tableau. L'hémoculture

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XC, 26 févr. 1924, p. 567.

était négative. Pour arriver à ce résultat, de grandes quantités de bacilles devaient être injectées. « Nous avons vérifié cette nécessité », font remarquer les auteurs, « en reproduisant les expériences de Besredka où, après deux ingestions de 10 c. c. de bile faites la veille et l'avant-veille, une inoculation beaucoup moins violente a été nettement suffisante à produire l'infection générale ».

Ces auteurs attribuent l'action prédisposante du jeûne, vis-à-vis du virus, à la bile propre des cobayes, laquelle provoque une desquamation épithéliale, comparable à celle qui prend place chez nos lapins, sensibilisés artificiellement par la bile de bœuf.

Sedan et Herrmann ont réussi également à reproduire des lésions intestinales caractéristiques, chez les cobayes, en leur inoculant des bacilles typhiques par la voie sous-conjonctivale, après une sensibilisation préalable par la bile.

Quelle que soit donc la porte d'entrée du virus — qu'elle soit buccale, intramusculaire, intraveineuse ou sous-conjonctivale — c'est toujours le même organe qui entre en réaction : le virus se porte invariablement vers l'appareil intestinal.

Nous pouvons, par conséquent, répéter ici ce que nous avons déjà dit dans le chapitre précédent, à propos du mécanisme de l'infection dysentérique. La dose agissante des bacilles paratyphiques est celle qui arrive au contact immédiat de la paroi intestinale. Si, pour obtenir le même effet pathogène, la dose initiale de virus doit varier suivant la porte d'entrée ; si elle doit être massive dans les muscles et

relativement faible dans les veines ; si elle doit être notablement abaissée lors de la sensibilisation par la bile, c'est que des pertes subies par le virus sont inégales entre le point de départ du virus et son point d'arrivée dans l'organe réceptif.

Avant de terminer le chapitre concernant le mécanisme de l'infection typho-paratyphique, il ne sera pas sans intérêt de citer ici deux faits, susceptibles d'éclairer le rôle de la bile dans le milieu intestinal. Un de ces faits se rapporte à l'anaphylaxie alimentaire ; l'autre, à la résorption de la toxine tétanique dans l'intestin.

Mme Makaroff (1) est partie de l'idée que l'hyper-sensibilité vis-à-vis de substances alimentaires, prises par la bouche, doit être en rapport avec l'état de la perméabilité du canal intestinal. Cette idée paraissait d'autant plus vraisemblable que l'anaphylaxie alimentaire pouvait être réalisée chez les sujets jeunes, alors que la sensibilisation par la voie buccale était pratiquement impossible chez les animaux adultes.

Pour vérifier son hypothèse relative à la perméabilité de l'intestin en rapport avec l'anaphylaxie, l'auteur a eu recours à l'action de la bile. Un lot de cobayes adultes a été sensibilisé *per os* avec du lait sans bile ; un autre lot, avec du lait additionné de bile. Eprouvés dans la suite — comme on a l'habitude de le faire — seuls les cobayes du second lot se montrèrent hypersensibles.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. I, 3 juin 1922, p. 1160.

Il fut ainsi prouvé que les cobayes, quoique adultes, ne refusaient pas de se laisser anaphylactiser *per os*, et que la clef du phénomène est dans la perméabilité de la paroi intestinale.

Indirectement, il fut de la sorte démontré que la bile possède, à un haut degré, le pouvoir de perméabiliser l'intestin.

Une expérience de même ordre a été faite par Dietrich. Cet auteur a fait ingérer à des souris blanches de la toxine tétanique. A chaque souris, il administrait d'abord 0,4 c. c. de bile de bœuf au moyen d'une sonde ; deux heures après, il leur faisait avaler 0,4 c. c. de toxine tétanique (4.000 doses mortelles). Les souris, ainsi traitées, succombèrent toutes au tétanos. Or, les souris témoins ayant reçu *per os* de la toxine seule (0,4 c. c.), sans bile, restèrent indemnes.

L'auteur conclut de ses expériences que, à la suite de la préparation par la bile, l'intestin acquiert la propriété de résorber de la toxine tétanique, en quantités même considérables, alors que cette résorption est, comme on le sait, nulle dans l'intestin non préparé (1).

(1) *Klin. Wochenschr.*, t. 1, 3 juin 1922 ; p. 1160. Avant d'exposer ses expériences sur la toxine tétanique, DIETRICH fait un court résumé de nos recherches sur les bacilles dysentériques et typho-paratyphiques. Il déclare avoir pu les confirmer, mais il ajoute qu'il ne saurait se rallier à notre conception de l'immunité locale, car, au cours de ses expériences, il a constaté des agglutinines chez les animaux ayant absorbé des bacilles typhiques et paratyphiques. D'après DIETRICH, la vaccination *per os* rentre dans le cadre de l'immunité humorale pure ; le rôle de la bile serait seulement de favoriser la résorption des antigènes par la paroi intestinale.

La perméabilisation de la paroi intestinale par la bile, que nous avons recherchée pour le virus paratyphique, trouve donc une confirmation expérimentale aussi pour des substances qui en sont éloignées, telles que le lait ou la toxine tétanique.

En résumé, au point de vue de son mécanisme, l'infection paratyphique se trouve ramenée, en grande partie, à une entéro-infection. Ce point étant établi, nous pouvons aborder le problème relatif au mécanisme de l'immunisation anti-paratyphique.

LA guerre, avec son cortège fidèle d'états typhoïdes, nous a valu une expérience des plus précieuses, en ce qui concerne la valeur des vaccins antityphiques courants. Que ces derniers ont rendu service, personne ne le met en doute aujourd'hui ; que ces vaccins n'ont pas empêché la typhoïde d'éclater dans bien des cas, cela n'est pas douteux non plus. Nous allons y revenir.

Comment le problème des vaccinations se présentait-il avant la guerre, au point de vue expérimental ?

On était en possession d'une multitude de vaccins, tous capables, dans l'esprit de leurs auteurs, de procurer l'immunité contre les états typhoïdes. On s'appuyait, pour l'affirmer, sur le cobaye. Un vaccin était déclaré bon, dès qu'il préservait le cobaye contre la péritonite typhique.

Le jour où l'on apprit à connaître la vraie typhoïde expérimentale, telle qu'elle se présente chez les anthropomorphes, le problème des vaccins antityphiques entra dans une nouvelle phase. Le cobaye perdit la confiance des bactériologistes.

Metchnikoff et nous-mêmes avons entrepris toute une série de recherches sur des chimpanzés et des gibbons. Ces expériences avaient pour objet, entre autres, de contrôler les divers vaccins. Nous commençâmes par ceux qui étaient les plus employés à l'époque : c'étaient des cultures tuées, d'une part,

et des autolysats, préparés d'après Vincent, d'autre part.

Nous n'entrerons pas ici dans les détails de ces expériences. Rappelons seulement qu'elles ne se montrèrent pas favorables à ces préparations : nos chimpanzés vaccinés, soumis ensuite à l'épreuve par voie buccale, contractèrent la fièvre typhoïde, au même titre que les témoins, non vaccinés.

Chemin faisant, nous fîmes un grand nombre d'autres expériences ; parmi ces dernières, il y en eut deux surtout que nous tenons à rappeler ici.

Les voici brièvement résumées :

La première porta sur deux chimpanzés. A l'un d'eux nous fîmes avaler, en deux fois, 15 c. c. de culture typhique, chauffée à 60° ; l'autre chimpanzé, témoin, ne reçut rien. Onze jours après, on administra à tous les deux, par voie buccale, une dose de bacilles typhiques vivants, provenant d'une demi-boîte de Roux, sur gélose.

Celui des deux chimpanzés, qui avait été préparé *per os* au moyen des bacilles chauffés, présenta une ascension thermique de peu d'importance. A trois reprises, à intervalles différents, nous avons procédé à desensemencements de son sang. Chaque fois l'hémoculture demeura négative.

Le chimpanzé témoin, infecté dans les mêmes conditions que le précédent, présenta, par contre, une poussée fébrile qui a duré plusieurs jours. Son sang, prélevé au pli du coude etensemencé à deux reprises, nous donna chaque fois une culture pure de bacilles d'Eberth. Pratiquée, même au moment

où la fièvre commençait à baisser, l'hémoculture fut positive (1).

Cette expérience paraît aujourd'hui on ne peut plus concluante. Telle nous parut-elle aussi à l'époque. Nous jugeâmes nécessaire de la répéter, et pour mettre toutes les chances contre nous, nous décidâmes de réaliser la nouvelle expérience dans des conditions particulièrement sévères.

Le 22 juillet 1910, nous administrâmes à un chimpanzé, *per os*, à titre de vaccin, 3 c. c. de bacilles typhiques chauffés (au lieu de 15 c. c.); nous renouvelâmes la même dose deux jours plus tard.

Dix jours après le début de l'expérience, nous procédâmes à la contamination d'épreuve. Pour la rendre démonstrative, nous employâmes simultanément plusieurs origines de virus : nous fîmes avaler à notre chimpanzé des cultures provenant de deux personnes mortes de fièvre typhoïde, des cultures provenant du sang de trois anthropomorphes typhiques, et nous y ajoutâmes encore des matières fraîches d'un malade de l'hôpital Pasteur, qui faisait à ce moment une typhoïde grave.

Six jours après ce repas, aussi copieux qu'extrêmement virulent, notre animal présenta de la fièvre durant plusieurs jours et une hémoculture positive.

Ce résultat nous dérouta quelque peu. A la suite de la première expérience, si probante, nous étions tellement certains de pouvoir vacciner par la voie

(1) *Annales Institut Pasteur*, mars 1911, p. 210.

buccale, que nous n'hésitâmes pas à user, dans la seconde expérience, d'une dose formidable de virus. Et ce fut une faute.

Nous nous en rendîmes si bien compte, qu'en tirant des conclusions de l'ensemble des expériences, nous crûmes utile de faire les réserves que voici : « De nouvelles recherches sont à tenter ; seulement, lorsqu'on voudra essayer des vaccinations sur l'homme, il faudra les réaliser dans des conditions autrement définies que celles qui ont été faites jusqu'à ce jour » (1).

Nos ressources pour l'achat des singes anthropomorphes ayant été épuisées, nous avons été obligés de renoncer à poursuivre ces expériences.

A la suite de ces recherches sur les chimpanzés, il a paru, en France, deux publications sur la vaccination par voie digestive : une, en 1911, de J. Courmont et Rochaix, et l'autre, en 1914, de A. Lumière et Chevrotier.

Les expériences de J. Courmont et Rochaix ont porté sur la chèvre, le cobaye, le lapin et l'homme. La voie d'introduction a été tantôt buccale, tantôt intestinale. L'immunisation a pu s'obtenir, d'après ces auteurs, par les deux méthodes ; mais à l'ingestion, qui occasionne parfois des malaises, qui est mal tolérée et qui paraît moins efficace, ces auteurs ont préféré le lavement. Les doses, pour chaque lavement ont été de 100 c. c. pour le lapin, de 250 à

(1) *Loco citato.*

300 c. c. pour la chèvre. Trois lavements étaient administrés, à plusieurs jours d'intervalle.

Au bout de quelques jours on voyait apparaître dans le sérum des propriétés agglutinantes, bactériolytiques et bactéricides. Après 10 à 15 jours, l'animal était vacciné : des lapins ayant reçu trois lavements de 100 c. c. résistaient à une inoculation intraveineuse de 1 c. c. de culture d'Eberth qui tuait les témoins en 28 heures (1).

Partant de ce que « les tentatives de Metchnikoff et de Besredka semblent démontrer que l'absorption de produits bactériens par le tube digestif est susceptible de provoquer un certain degré d'immunisation », A. Lumière et Chevrotier firent des expériences de vaccination sur des cobayes et des lapins.

« A la dose de 3 milliards de microorganismes par kilo d'animal, ingérée en trois fractions, à huit jours d'intervalle, on réalise, affirment les auteurs, chez les cobayes et lapins soumis au traitement, une immunisation certaine et durable à la fois contre les septicémies expérimentales éberthienne, paratyphique et colique ».

« Quatre mois après leur vaccination, les animaux ainsi immunisés ont pu recevoir une dose mortelle de chacune des cultures virulentes, sans présenter aucun trouble, alors que les témoins inoculés dans les mêmes conditions sont morts en 24 heures » (2).

(1) *C. R. Acad. Sciences*, 20 mars 1911, p. 797; 10 avril, p. 1027.

(2) *C. R. Acad. Sciences*, 19 janv. 1914, p. 197.

En Allemagne, entre 1906 et 1910, on vit paraître plusieurs publications portant sur la vaccination antiparatyphique par voie buccale.

Ce fut Loeffler, d'abord, qui observa (1906) qu'en nourrissant des souris avec des cultures tuées de bacilles du typhus de souris, on protégeait ces animaux contre l'infection mortelle, alors que l'on n'arrivait jamais à vacciner les souris, en faisant des injections sous la peau ou dans le péritoine (1).

La même année, Kutscher et Meinicke avaient constaté, en faisant avaler à des cobayes des cultures paratyphiques, et en les éprouvant quatre semaines après, que leurs animaux résistaient à des doses mille et dix mille fois mortelles dans le péritoine (2).

Wolf arriva (1908) au même résultat que Loeffler, en vaccinant *per os* des souris, au moyen des cultures vivantes, mais complètement avirulentes (3).

Bruckner a réussi (1910) à conférer aux souris l'immunité contre l'inoculation du virus paratyphique sous la peau, en mélangeant des bacilles vivants à leur nourriture (4).

Il ressort de l'ensemble de ces recherches que la vaccination *per os* contre les bacilles du groupe typhique est non seulement possible, mais relativement facile à réaliser. Fait intéressant à noter, tous les auteurs cités, à l'exception de Loeffler,

(1) *Leuthold's Festschrift*, 1906, p. 243.

(2) *Zeitschr. f. Hyg.*, t. LII, 1906, p. 370.

(3) *Münchener mediz. Woch.*, 1908, p. 270.

(4) *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. VIII, 1910, p. 439.

étaient d'avis qu'il s'agissait en ces cas de l'immunité générale. Ils fondaient leur opinion sur le fait que dans le sérum des animaux, ainsi vaccinés, on trouvait des agglutinines ou d'autres anticorps. Ce qui leur faisait surtout penser à l'immunité générale, c'est le fait que les animaux vaccinés par voie buccale devenaient capables de résister non seulement à l'épreuve *per os*, mais encore à l'inoculation du virus sous la peau.

Ce fut, évidemment, un argument valable à l'époque ; nous en connaissons la valeur aujourd'hui.

Voilà où en était la question de la vaccination *per os* avant la guerre.

THIS BOOK
IS THE PROPERTY OF THE
ROYAL VETERINARY COLLEGE
CAMDEN TOWN

Ayant passé plus de deux ans (1914/15-1916/17) dans les secteurs les plus éprouvés par les fièvres typho-paratyphoïdes, nous eûmes un champ d'observation unique. Parmi les milliers de typhiques, qui nous arrivaient tous les jours de l'Argonne et de la Woëvre, certains n'avaient jamais été vaccinés ; d'autres l'avaient été depuis longtemps ou d'une façon incomplète. Il y eut également des typhiques qui avaient été vaccinés dans l'année qui précéda leur arrivée à l'hôpital et dans les conditions prescrites. Parmi ces derniers, nous avons vu de grands malades ; beaucoup d'entre eux ont succombé à leur typhoïde.

Faisons remarquer que, dans notre enquête, seuls entraient en ligne de compte les malades ayant eu une hémoculture positive.

De ces observations — faites d'abord dans les hôpitaux de Verdun, au cours de la première année de la guerre, puis, l'année suivante, dans les hôpitaux de Bar-le-Duc — il ressortait nettement que la vaccination, telle qu'on la pratiquait couramment, c'est-à-dire, par la voie sous-cutanée, était incontestablement utile ; ce qui n'en ressortait pas moins nettement, c'est qu'elle n'empêchait pas toujours de contracter la fièvre typhoïde.

Ce qui était surtout clair, c'est que l'immunité que conférait la vaccination était beaucoup moins solide que celle que créait l'atteinte naturelle de la maladie.

Impressionnés par ces observations, nous avons décidé de reprendre, dès notre retour au laboratoire, le problème de la vaccination antityphique, en nous plaçant uniquement sur le terrain expérimental. Le but que nous visâmes fut surtout d'élucider le mécanisme de la vaccination et la nature de l'immunité dans la fièvre typhoïde.

Que par voie buccale on pût immuniser les animaux de laboratoire, cela nous paraissait suffisamment démontré. Les expériences de Metchnikoff et de nous-même sur le chimpanzé, celles de plusieurs savants sur la souris ne laissaient subsister aucun doute à ce sujet. Ce dont nous désirions nous rendre compte, c'était en quoi consistait le processus intime de l'immunisation par voie buccale (1).

(1) Rappelons ici nos propres observations sur la souris, faites encore avant la guerre, en collaboration avec Mlle BASSECHES (*Ann. Instit. Pasteur*, t. XXXII, p. 193). Au cours de ces recherches nous avons observé le fait que voici :

Un jour, manquant de souris neuves pour une expérience de contrôle, nous eûmes l'idée d'utiliser une souris qui avait reçu, un mois auparavant, des bacilles paratyphiques par la bouche. Quelle ne fut pas notre surprise lorsque, le lendemain, nous constatâmes que cette souris, à laquelle nous avions injecté la veille 1/100 de culture paratyphique virulente, c'est-à-dire une dose sûrement mortelle, grignotait des grains, comme si de rien n'était. Croyant qu'il y avait eu erreur, nous éprouvâmes d'autres souris du même lot. Elles survécurent de même. En présence de ce résultat inattendu, nous reprîmes ces recherches sur des centaines de souris, en faisant varier les conditions de l'expérience. Force fut de s'incliner devant le fait que le virus introduit *per os* conférait l'immunité, ce qui jusque-là était considéré comme l'apanage du virus introduit sous la peau. Estimant que le mécanisme de l'immunité est le même dans les deux cas, nous nous sommes dit que l'intestin devait jouer un rôle actif aussi en cas de vaccination sous-cutanée. S'il en était ainsi, le virus inoculé sous la peau devait à un moment donné traverser la paroi intestinale et se retrouver dans la

La première question à résoudre fut relative au choix de l'animal d'expérience.

Employer le chimpanzé? Il ne fallait plus y songer.

Se servir de la souris? Sa petite taille était peu compatible avec le genre de recherches que nous nous proposons de faire : l'étude du mécanisme de l'immunité nécessitait, dans notre esprit, des examens multiples du sérum, donc, des saignées fréquentes et, si possible, abondantes.

Il nous restait le choix entre le cobaye et le lapin. Nous nous arrêtâmes à ce dernier, connaissant déjà sa façon de réagir à l'infection typho-paratyphique et surtout le mécanisme intime de cette infection (voir plus haut).

En choisissant le lapin, nous ignorions un détail important, qui a rendu particulièrement difficiles nos débuts : nous ne nous attendions pas à rencontrer en lui un animal se prêtant mal à des tentatives de vaccination. Jusque-là, tous les animaux auxquels nous avions affaire, aussi bien les anthropomorphes que les souris, manifestaient une immunité solide à la suite de l'ingestion de virus, même tué. Or, le lapin a beau avaler des bacilles paratyphiques tués ou même vivants, il n'accuse, à la suite

lumière de l'intestin. La guerre survint et avec elle l'interruption de toutes les recherches pendant quatre ans. Dès que nous pûmes rejoindre le laboratoire, notre premier soin fut de reprendre ces expériences sur des lapins; les résultats de ces recherches firent l'objet de notre première publication d'après-guerre (*C. R. Acad. Sciences*, t. CLXVII, p. 212, 29 juillet 1918).

de pareils repas, aucune trace d'immunité. Ce fut pour nous une grande déception : des cultures paratyphiques entières, vivantes et virulentes, traversaient le canal intestinal du lapin, sans laisser chez lui le moindre souvenir, sans être suivies de la moindre immunité à l'égard du virus.

Certes, chez le lapin, avons-nous pensé, quelque chose doit s'interposer entre le virus et la paroi intestinale, et voici pourquoi cet animal réagit si différemment des autres animaux.

Par nos expériences antérieures sur le mécanisme de l'infection paratyphique chez le lapin, nous savions déjà le parti que l'on pouvait tirer de l'adjonction de la bile. Notre conduite était dès lors toute tracée : nous essayâmes de faciliter le contact du virus ingéré avec la paroi intestinale, en opérant un décapage préalable de mucus, par l'administration de bile. Ce qui fut fait.

EXPÉRIENCE. — *Lapin A* reçoit *per os* 10 c. c. de bile mélangée avec de la poudre de réglisse (le 23/VII 1919), à 5 heures de l'après-midi : il est laissé ensuite à jeun. Le lendemain, à 10 heures du matin, il reçoit *per os*, 10 c. c. de bile mélangée à de la réglisse. A midi (24/VII), on lui administre *per os* 1/8 de culture de bacilles paratyphiques vivants, sur gélose en boîte de Roux. On le remet ensuite à son régime ordinaire.

Sept jours après (31/VII), le lapin pèse 1.670 grammes. Bien qu'il ne soit pas complètement remis (il a perdu depuis le 23/VII près de 200 grammes), on le soumet à l'injection d'épreuve. Suivant la technique adoptée, on le sensibilise d'abord (le 31/VII et le 1/VIII), puis on lui inocule (le 1/VIII) dans les veines 1/20 de culture paratyphique, sur tube de gélose.

Un lapin témoin B, 1.830 grammes, sensibilisé en même

temps que le précédent (31/VII et 1/VIII), est inoculé (le 1/VIII) dans les veines, dans les mêmes conditions (1/20 de culture dans les veines) que le précédent.

Le lapin préparé A perd dans les premiers jours, qui ont suivi l'inoculation, jusqu'à 300 grammes. Il reprend ensuite son poids et survit définitivement.

Le lapin témoin B a de la diarrhée, le lendemain de l'inoculation. Il meurt dans la nuit du 4 au 5 août. A l'autopsie, (1.380 grammes), on trouve des lésions caractéristiques. Ces lésions ayant été déjà décrites ailleurs, nous n'y insistons pas.

Cette expérience montre que le lapin, auquel on fait avaler du virus paratyphique vivant, après une sensibilisation préalable, acquiert une immunité. Cette immunité est appréciable : lorsque, dans la suite, on soumet ce lapin à l'épreuve d'une dose sûrement mortelle de virus, ce dernier fût-il injecté dans le sang, l'animal résiste, puis il survit d'une façon définitive.

Cette immunité que l'on constate seulement chez le lapin sensibilisé, c'est-à-dire, chez le lapin ayant présenté une atteinte tant soit peu prononcée de paratyphoïde, paraît être de même ordre que l'immunité qu'acquiert l'homme, à la suite d'une atteinte de fièvre typhoïde ou paratyphoïde.

Cette analogie n'était pas sans ouvrir des perspectives sur le mécanisme de l'immunisation antityphique, en particulier, chez l'homme.

Si instructive que fût cette expérience, son intérêt était surtout théorique. Nul, en effet, ne se hasarderait à recommander l'ingestion de virus vivant, pour en faire un procédé courant de vaccination. Cette expérience néanmoins est fort édifiante, car

elle montre que l'ingestion préalable de bile est à même de modifier complètement les conditions de résorption du virus. Il était dès lors permis de se demander si, en faisant avaler au lapin des bacilles paratyphiques tués, en facilitant la résorption de ces bacilles au moyen de la bile, on ne parviendrait pas à obtenir un certain degré d'immunité. En admettant même que celle-ci soit moins solide qu'en cas de vaccination par le virus vivant, le résultat ne manquerait pas d'offrir un réel intérêt.

A priori, le succès d'une telle expérience nous paraissait fort problématique. Du moment que le lapin ne se vaccine pas en ingérant du virus vivant, nous ne pouvions guère escompter un succès, en lui faisant ingérer des bacilles chauffés. Ce qui nous laissait cependant un peu d'espoir, c'est que cette fois l'expérience devait porter sur des animaux sensibilisés par la bile, c'est-à-dire, sur des animaux ayant la paroi intestinale plus perméable qu'elle n'est d'ordinaire.

Voici une de ces expériences :

LAPIN A	LAPIN B	LAPIN C
6/2 1919. 2.070 gr. ; reçoit <i>per os</i> , après préparation par la bile, 1/4 de culture paratyphique B. chauffée (60°-1 h), sur gélose, en boîte de Roux.	6/2. 2.150 gr. ; reçoit <i>per os</i> , sans préparation préa- lable, 1/4 de culture paratyphique B. chauffée (60°-1 h.), sur gélose, en boîte de Roux.	5/2, 6/2. Sensibili- sation par la bile, sans culture.
27/2. 2.420 gr. ; inoculation dans les veines, après sensi- bilisation par la bile, de 1/15 de culture paratyphique B sur tube de gélose.	27/2. 2.520 gr. ; inoculation dans les veines, après sensi- bilisation par la bile, de 1/15 de culture paratyphique B. sur tube de gélose.	27/2. 2.350 gr. ; inoculation dans les veines, après sensi- bilisation par la bile de 1/15 de culture paratyphique B. sur tube de gélose.
Survit.	2/3. Mort d'in- fection paratyphi- que caractéristique.	3/3. Mort d'in- fection paratyphi- que caractéristique.

En résumé : deux lapins (A et B) absorbent par la bouche, dans les mêmes conditions, des cultures paratyphiques tuées par la chaleur, avec cette différence qu'un des lapins (A) est préalablement sensibilisé par la bile. Trois semaines après, les deux lapins (A et B), ainsi qu'un troisième lapin, témoin, (C), sont soumis à l'épreuve intraveineuse avec une dose mortelle de virus, après une sensibilisation préalable (1).

(1) La sensibilisation préalable par la bile, au cours de l'inoculation d'épreuve, est indispensable : elle permet de créer une

Le témoin (C) meurt d'infection paratyphique. Meurt également celui des deux lapins (B), qui avait absorbé des bacilles chauffés seuls, sans bile.

Seul survit le lapin (A) qui avait reçu de la bile, avant d'avoir absorbé des bacilles chauffés.

Les résultats de l'expérience montrent donc que la perméabilisation, réalisée par la bile, permet aux bacilles morts d'être résorbés par la paroi intestinale et d'avoir pour effet l'apparition de l'immunité vis-à-vis du virus vivant.

Nous voilà ainsi en présence d'un mode de vaccination, qui, à l'avantage d'être parfaitement inoffensif, joint celui d'imiter ce qui se passe dans la nature lorsque l'immunité s'établit à la suite d'une infection typho-paratyphique buccale.

Cette vaccination *per os* est rapide chez le lapin. Sans entrer dans les détails, faisons remarquer que l'animal acquiert l'immunité, d'après nos expériences, déjà trois jours après avoir été vacciné. Des avantages importants se trouvent donc réalisés par le vaccin buccal : innocuité, efficacité et rapidité d'action.

Quel est le mécanisme de l'immunité ainsi acquise ? Pendant longtemps nous avons cru, avec

infection mortelle avec une dose de virus relativement faible. Les auteurs qui cherchaient à reproduire nos expériences, n'avaient pas toujours pris soin de se placer dans ces conditions.

Au cours de chaque essai de vaccination, il y a donc deux sensibilisations à effectuer ; la première, pour rendre l'intestin perméable au vaccin, la seconde, pour rendre l'intestin perméable au virus.

la totalité des bactériologistes, que l'immunité consécutive à l'ingestion d'antigènes, tout comme celle consécutive à leur injection, reposait sur l'élaboration d'anticorps. Nous avons été d'autant plus fondé à penser ainsi, que nous ne manquions jamais, en effet, de trouver des anticorps chez nos animaux vaccinés *per os*.

Peu à peu notre foi dans le rôle des anticorps a été ébranlée. La teneur du sérum en anticorps ne correspondait pas toujours exactement au degré de l'immunité. Ainsi, en faisant ingérer à des lapins des bacilles paratyphiques vivants sans bile, nous voyions souvent apparaître des anticorps. Par contre, plus d'une fois il nous était donné de vacciner des lapins solidement, au moyen des cultures chauffées avec bile, sans pouvoir mettre en évidence des anticorps.

Nous eûmes même un jour la surprise de constater une corrélation inverse : voulant renforcer l'immunité des lapins par des ingestions répétées de bacilles, nous vîmes les agglutinines, présentes au début de la vaccination, diminuer après le second repas ; ces agglutinines ont fini par disparaître du sérum même complètement, après plusieurs administrations buccales d'antigène.

Nous fûmes ainsi amené à chercher la cause de l'immunité ailleurs que dans les anticorps.

Cette immunité ne réside-t-elle pas dans l'intestin même, dans les follicules clos, par exemple ? En faveur de cette conception plaiderait surtout le fait que la bile est tellement utile, pour ne pas

dire indispensable, à l'établissement de l'immunité.

La bile, comment agit-elle ? Comme nous l'avons déjà indiqué, en étudiant le mécanisme de l'infection, la bile décape la couche muqueuse de l'intestin ; elle établit un contact immédiat entre les cellules réceptives, abritées derrière la muqueuse, et les corps microbiens contenus dans le vaccin. Les cellules réceptives ont dès lors la possibilité de s'imprégner de l'antigène spécifique ; cette imprégnation aboutit à l'immunité de l'animal.

Le mécanisme de l'immunisation, si l'on y réfléchit, est donc, en réalité, identique au mécanisme de l'infection ; les deux processus ne diffèrent que par leur intensité. Les cellules réceptives de l'intestin, lorsqu'elles entrent en réaction avec l'antigène paratyphique vivant et que cette réaction est violente, conduisent à l'infection et à la mort ; lorsque la réaction, entre les cellules réceptives et l'antigène, est faible, comme dans le cas de virus tué, on assiste à l'établissement de l'immunité.

Si le lapin, non sensibilisé par la bile, est naturellement réfractaire à l'ingestion de virus, cela tient à ce que la muqueuse s'interpose entre ce dernier et les cellules réceptives. C'est pourquoi le canal intestinal peut être traversé par le virus, sans que l'animal soit en quoi que ce soit impressionné par ce passage.

Par contre, le lapin, sensibilisé par la bile, a ses cellules réceptives à découvert. L'antigène paratyphique, en traversant l'intestin, est happé par les cellules réceptives avec lesquelles il entre en réac-

tion. A un moment donné, il arrive que l'affinité de ces cellules réceptives se trouve satisfaite. Lorsque, quelque temps après, une infection survient, les germes nouvellement arrivés se trouvent en face des cellules intestinales dont l'affinité est épuisée : devenues non-réceptives, ces cellules sont inaptes à réagir ; le virus devenu inoffensif, l'infection fait défaut. En d'autres termes, il se passe un phénomène, analogue à celui que nous avons signalé au sujet de la bactériémie charbonneuse : si virulent qu'il soit pour un animal neuf, ce germe ne trouve pas, chez l'animal vacciné, sa cellule réceptive ; aussi cesse-t-il d'être dangereux.

L'immunité naturelle du lapin à l'égard du virus réside, avons-nous dit, dans la barrière que la muqueuse intestinale oppose à la pénétration de ce virus. Lorsqu'il s'agit de l'immunité artificielle, cette barrière devient un obstacle. Pour l'abattre, nous avons eu recours aux propriétés particulières de la bile.

Il n'est pas dit du tout que l'on ne puisse pas atteindre le même but, en employant d'autres moyens. Ainsi, dans le cas de dysenterie, la bile est superflue, les bacilles dysentériques étant capables eux-mêmes d'effectuer le décapage nécessaire. Chez certaines espèces animales, particulièrement réceptives vis-à-vis du virus typho-paratyphique, nous avons vu que l'on pouvait se passer de l'action adjuvante de la bile. Rappelons nos propres expériences, portant sur des chimpanzés et sur des sou-

ris. Nous avons vu que les uns et les autres se vaccinaient par la voie buccale, sans que l'on eût besoin de faire intervenir la bile. Nous croyons cependant que même chez ces espèces, la bile est fort utile, attendu qu'elle permet au virus-vaccin de fournir le maximum de rendement. Le milieu gastro-intestinal, sur lequel on est appelé à opérer, est un milieu éminemment inconstant. Les conditions de plénitude de l'intestin peuvent varier d'un moment à l'autre ; les réactions du contenu, la teneur en ferments sont susceptibles de changer. Or, en faisant précéder l'ingestion du vaccin d'administration de bile de bœuf, on élimine, autant qu'il est en notre pouvoir, diverses causes capables de rendre la vaccination inopérante. Voici pourquoi nous estimons que, bien que l'homme soit particulièrement sensible vis-à-vis du virus typho-paratyphique, la sensibilisation par la bile est utile, même chez lui : complétant l'action favorable du jeûne, la bile, par ses effets multiples, dont il a été question plus haut, assure à l'homme le maximum de sécurité, en ce qui concerne l'acquisition de l'immunité intestinale.

La vaccination par cultures chauffées, associées à de la bile, a été déjà pratiquée sur une assez large échelle. Jusqu'aujourd'hui plus de deux cent mille individus ont préféré la voie buccale à la voie sous-cutanée. Ce mode de vaccination a été utilisé au cours de plusieurs épidémies dont quelques-unes ont fait l'objet de rapports circonstanciés.

Pour ne pas alourdir cet exposé, nous nous bornons à relater ici l'histoire d'une épidémie de fièvre typhoïde qui eut lieu à La Flèche, en 1923, et d'une autre qui a eu lieu en Roumanie, en 1924.

Une épidémie particulièrement grave, en raison du nombre de ses victimes, a éclaté au Prytanée militaire de La Flèche (Sarthe). Le premier cas fut reconnu le 8 avril 1923. A la date du 18 avril, on compta déjà 29 cas (dont 2 décès) parmi les élèves présents à l'école, 12 cas parmi ceux qui sont partis en vacances (de Pâques), que la maladie a surpris chez eux ; en plus, le concierge du manège et un sergent du cadre : en tout, 43 cas en l'espace de 10 jours.

Un médecin-inspecteur général se rendit sur les lieux et prescrivit aussitôt la vaccination de tous les élèves indemnes.

Un grand nombre de ces derniers ne réunissaient pas les conditions requises pour être vaccinés, soit que leur état général n'était pas satisfaisant, soit qu'ils présentaient des tares organiques. Plus de la moitié des élèves — 268 exactement — se trouvaient dans ce cas. Par ordre du médecin-inspecteur général, tous ces « contre-indiqués » ont été soumis à la vaccination par la voie buccale au moyen du vaccin bilié.

Quant aux autres élèves, dont la santé ne laissait rien à désirer — ils étaient au nombre de 253 — on les a vaccinés par le T. A. B. sous la peau. Les injections sous-cutanées ont été faites le 19 et le

20 avril; l'ingestion du vaccin bilié a eu lieu le 22, le 23 et le 24 avril.

Comme il a fallu s'y attendre, l'épidémie ne cessa pas tout d'un coup. Dans les jours qui ont suivi la vaccination, de nouveaux cas se sont produits, vraisemblablement, chez les sujets qui étaient déjà en incubation, au moment des vaccinations.

Ainsi, dans le lot des vaccinés par la bouche avec le vaccin bilié (268 élèves), il a été constaté 5 nouveaux cas du 29 avril au 5 mai, c'est-à-dire dans les 11 premiers jours; dans le lot des vaccinés sous la peau (253 élèves), il a été observé 10 nouveaux cas du 27 avril au 10 mai, c'est-à-dire dans les 20 jours qui ont suivi la vaccination.

Aucun décès ne s'est produit chez les vaccinés. Chez ceux-ci, la maladie a présenté une allure bénigne. La vaccination par voie buccale ne donna pas lieu au moindre trouble et a été accueillie avec empressement par les intéressés.

Comme nous venons de l'indiquer, le milieu dans lequel se déroula l'épidémie fut tel que l'autorité militaire jugea utile de recourir à deux modes de vaccinations. Le hasard a fait le reste: il se trouva que le nombre de sujets devant être soumis à la vaccination sous-cutanée fut sensiblement égal à celui d'appelés à recevoir le vaccin *per os*.

Ainsi, cette épidémie qui occasionna tant d'angoisse à l'entourage des jeunes Fléchois, revêtit, d'une façon toute inattendue, le caractère d'une véritable expérience de laboratoire. Cette expérience peut se résumer ainsi.

De jeunes gens menant la vie d'internat, c'est-à-dire vivant dans des conditions aussi semblables que possible, voient 43 d'entre eux contracter la fièvre typhoïde.

Aussitôt :

253 parmi les plus solides reçoivent sous la peau le T. A. B.

268 parmi les moins solides reçoivent par la bouche le vaccin bilié.

A la fin de l'épidémie, on constate que :

Parmi les vaccinés sous la peau : 10 ont contracté la maladie dans les 20 jours.

Parmi les vaccinés par la bouche, 5 ont contracté la maladie dans les 11 jours.

Allons-nous conclure que le vaccin bilié est deux fois plus efficace que le T. A. B. ou que l'immunité acquise par l'ingestion du vaccin s'établit deux fois plus vite que par l'injection ? On serait tenté de le faire, si l'on se reporte à nos expériences sur les lapins, qui avaient montré combien rapide est l'immunisation par la voie buccale. Contentons-nous, en attendant de nouvelles statistiques, de tirer de l'expérience de La Flèche les deux conclusions que voici :

1° L'ingestion du vaccin antityphique bilié est inoffensive, même chez les sujets qui offrent une contre-indication à l'égard de la vaccination sous-cutanée ;

2° La vaccination *per os*, au moyen du vaccin bilié, est au moins aussi efficace que la vaccination sous la peau au moyen de T. A. B.

Voici maintenant l'histoire de l'épidémie de Moreni, qui sans être aussi démonstrative que celle de la Flèche, n'en est pas moins instructive.

Moreni est un des principaux centres pétrolifères de Roumanie. De septembre 1923 à juillet 1924, il y fut enregistré 54 cas de fièvre typhoïde dont 9 mortels, chiffres incontestablement inférieurs à la réalité, d'après Cantacuzène et Panaitescu auxquels nous devons la relation de cette épidémie. Au moment où ces auteurs procédèrent à la vaccination (juillet 1924), Moreni comptait une population sédentaire de 4.800 habitants et une population flottante de 11.734 ; en tout 16.534 individus. Ceux-ci ont été divisés en trois lots.

8.673 ont été vaccinés par la voie sous-cutanée (T. A. B. chauffé à 56°-1 h.).

2.286 ont été vaccinés par la voie buccale (vaccin bilié).

5.575 ont été laissés comme témoins.

Notons que sur les 8.673 individus de la première catégorie, 1.434 ne reçurent qu'une seule injection, 2.693 en reçurent deux, et 4.546 furent vaccinés intégralement. Sur les 2.286 individus bilivaccinés, 314 n'ingérèrent le vaccin qu'une seule fois, 372 — deux fois et 1.600 furent vaccinés intégralement. Cantacuzène et Panaitescu font, en outre, remarquer que, malgré leurs recommandations, des individus se présentaient à la bilivaccination, après avoir pris leur petit déjeuner du matin.

Voici quels furent, à la date du 17 janvier 1925, c'est-à-dire six mois après les vaccinations, les résul-

tats de cette campagne antityphique. Il s'est produit pendant cette période (1^{er} juillet 1924-17 janvier 1925) :

Sur les 5.576 non-vaccinés, 90 cas de fièvre typhoïde dont 6 mortels.

Sur les 2.286 vaccinés *per os*, 6 cas de fièvre typhoïde dont *aucun* n'est mort.

Sur les 8.673 vaccinés sous la peau, 3 cas de fièvre typhoïde dont 3 mortels.

Cette statistique est, d'après les auteurs, sujette à critique, car elle ne tient compte que des individus restés sur place ; or, un certain nombre, aussi bien parmi les vaccinés que parmi les témoins, ont quitté le pays en cours de l'expérience.

Une autre cause d'erreur, très importante, réside dans le fait que l'on a omis de dénombrer les personnes qui n'ont pas observé le jeûne, avant de se soumettre à la bilivaccination.

Ces réserves faites, la différence des résultats chez les vaccinés et les non-vaccinés est quand même assez accusée pour ne pas hésiter à conclure, avec Cantacuzène et Panaitescu, « à l'efficacité incontestable de deux méthodes » (1).

Il a été formulé au sujet de l'emploi de la bile quelques objections. Elles portent moins sur l'opportunité de son application, que sur la quantité de bile à employer.

Il aurait fallu de longues expériences pour déter-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, 4^{er} mai 1925 ; p. 1138.

miner avec précision le nombre de c. c. de bile de bœuf, nécessaire pour sensibiliser l'intestin d'un lapin ou celui d'un homme. Dans nos expériences, nous avons pris l'habitude d'administrer 10 c. c. de bile. Peut-être une dose inférieure aurait-elle suffi au lapin ? Nous l'ignorons. La question nous importait peu, étant donné la facilité avec laquelle on pouvait se procurer de la bile et avec laquelle le lapin la supportait.

Si le lapin, nous a-t-on objecté, a besoin de 10 c. c. de bile, il faudrait, pour sensibiliser l'intestin d'un homme, 300 c. c. En admettant même que le chiffre de 10 c. c., que nous avons indiqué pour le lapin, ne saurait être abaissé, un pareil calcul, qui fait abstraction de la sensibilité de l'espèce et tient compte seulement du poids de l'animal, n'est-il pas plus arithmétique que biologique ?

On a fait remarquer encore ceci : étant donnée la quantité de bile excrétée journellement par l'homme, le peu de bile de bœuf, qui précède l'ingestion du vaccin, est incapable de produire l'effet désiré.

S'il en était ainsi, on n'eût jamais eu l'idée d'utiliser la bile dans la thérapeutique humaine. Or, depuis treize cents ans avant Jésus-Christ, la bile est employée dans un but curatif, comme en témoigne un papyrus remontant à cette époque. Gallien préconisa la bile, en la qualifiant de clystère naturel. Louis XIV en fut un chaud partisan.

Plus près de nous, le doyen Roger (1924) se montra aussi très favorable à l'emploi de la bile, dans différentes affections intestinales : « on prescrit aux

malades atteints d'entérite mucomembraneuse de l'extrait de bile de bœuf; par ce traitement, dit-il, on voit souvent des fausses membranes disparaître et les douleurs qui accompagnent leur expulsion s'apaiser. L'emploi de la bile de bœuf, ajoute-t-il, a aussi l'avantage d'activer les fonctions du foie et de combattre la constipation chez ces malades » (1).

L'utilité de la bile est reconnue, de plus, dans les affections hépato-biliaires, telles que : lithiase, cholémie, angiocholite et cholécystite.

L'homme a donc beau sécréter journellement de grandes quantités de bile, il n'en est pas moins apte à tirer un avantage appréciable de l'adjonction d'une petite quantité de bile de bœuf.

Une objection autrement sérieuse que celles que l'on nous a faites, est celle que nous nous sommes faite nous-même :

Depuis que l'on s'était mis à appliquer la vaccination buccale à l'homme, nous en étions venu à nous demander si nous n'outrepassions pas notre droit d'expérimentateur en recommandant cette méthode, en remplacement de la méthode sous-cutanée, consacrée par plus de trente ans de pratique. Au début, ce fut pour nous un cas de conscience des plus troublants. Aujourd'hui, il n'en est plus de même. Des documents épidémiologiques favorables arrivent de différents côtés ; aussi la question est-elle loin d'avoir la même acuité. Cependant une certaine

(1) *Questions actuelles de biologie médicale*, Masson, 1924.

réserve s'impose encore aujourd'hui, car si le principe de la vaccination buccale nous paraît solidement assis, sa mise en pratique peut encore subir des perfectionnements.

Notre responsabilité se trouve atténuée du fait que la méthode courante de vaccination par voie sous-cutanée ne saurait prétendre, elle-même, à la perfection. Tout le monde connaît ses inconvénients ; ils sont de peu d'importance. Mais, on connaît cependant des accidents graves et des cas assez nombreux où le vaccin injecté sous la peau a failli à ses promesses.

Des cas de ce genre ont été observés pendant la guerre. Rappelons, pour ne citer qu'un exemple, les recherches de Pierre Hébert et de Marcel Bloch, qui ont porté sur un grand nombre de personnes.

De juillet 1916 à janvier 1919, ces auteurs procédèrent à des hémocultures chez tous les malades s'étant présentés à l'Hôpital Militaire de Bar-le-Duc avec de la fièvre. Ils constatèrent 2.334 hémocultures positives, se répartissant ainsi :

- 431 à bacilles d'Eberth,
- 1.598 à bacilles paratyphiques A,
- 305 à bacille paratyphique B.

Sur ces 2.334 individus atteints d'un état typhoïde, il y eut :

- 1.249 non-vaccinés (soit 53,5 0/0).
- 616 incomplètement vaccinés (soit 26,4 0/0).
- 469 complètement vaccinés (soit 20,1 0/0).

Les malades complètement vaccinés, étant donné leur nombre élevé (469), ont été examinés au point de vue de la date d'apparition de la maladie, ou plus exactement, de l'intervalle entre le moment de la vaccination et celui de l'infection.

Or, cette étude a montré que

28 vaccinés ont contracté la maladie dans le mois même qui a suivi la vaccination.

37 vaccinés ont eu leur hémoculture positive dans le 2^e mois qui a suivi la vaccination ;

16 dans le 3^e mois ;

24 dans le 4^e mois ;

38 dans le 5^e mois ;

54 dans le 6^e mois, etc.

Ce sont précisément ces chiffres impressionnants, enregistrés sous le contrôle rigoureux du laboratoire et de la clinique, qui nous firent reprendre, dès notre rentrée dans la vie civile, les expériences d'avant-guerre sur la vaccination antityphique.

Ce sont les nouvelles expériences, exposées dans cet ouvrage, jointes à la défaillance parfois observée des vaccinations sous-cutanées, dont nous fûmes témoins pendant la guerre, qui justifient, à notre avis, les tentatives d'immunisation de l'homme par voie buccale.

CHAPITRE V

THÉORIE

- I. — PÉRIODE PRÉHISTORIQUE : Vaccination contre les morsures des serpents, la variole et la péripneumonie.
Période pastorienne. Vaccination contre le choléra des poules. Théorie de l'épuisement. Théorie humorale des savants allemands. Conception de PFEIFFER. Théorie de deux substances de BORDET. Théorie cellulaire de METCHNIKOFF. Théorie des chaînes latérales d'EHRlich.
- II. — IMMUNITÉ NATURELLE CONTRE LE CHARBON DANS LA SÉRIE ANIMALE : larve du scarabée, grillon, limace et escargot, poissons, grenouille, crocodile, poule, pigeon, chien et rat. Rôle de la chimiotaxie.
Virulence ; sa relativité suivant l'espèce et, chez la même espèce, suivant le tissu. Charbon chez le cobaye.
Charbon chez le lapin neuf et vacciné ; mécanisme de l'infection et de l'immunisation chez l'un et l'autre. Chimiotaxie et rôle respectif des cellules réceptives de la peau et des globules blancs.
Cellules réceptives de la paroi intestinale. Ingestion de la bile ; son importance dans l'immunité naturelle et dans l'immunité artificielle. Rôle respectif des cellules réceptives de l'intestin et des globules blancs.
- III. — ACCOUTUMANCE DES CELLULES AUX POISONS, EN GÉNÉRAL :
Accoutumance des cellules réceptives de la peau et de l'intestin au cours de l'immunisation. Mécanisme de l'immunité acquise au point de vue de la théorie de l'immunité locale.
Analogie avec l'anaphylaxie. Immunisation considérée comme une désensibilisation des cellules réceptives.
Mécanisme de la vaccination artificielle. Antivirus. Rôle des phagocytes : désintégration des microbes, d'une part, mise en liberté d'antivirus et fabrication de cytolytines antimicrobiennes, d'autre part.

IV. — RÔLE DES ANTICORPS DANS L'IMMUNITÉ ACQUISE : agglutinines, bactériolysines, sensibilisatrices.

Absence de parallélisme entre anticorps et immunité. Conception de l'immunité en dehors des anticorps. Anticorps considérés comme produits excrémentitiels.

Rôle des anticorps dans l'immunité passive. Action combinée d'anticorps et d'antivirus. Unité du mécanisme de l'immunité, malgré les différences apparentes portant sur la durée de l'immunité et la rapidité de son apparition.

Vaccinothérapie ; rôle des cellules réceptives. Mécanisme de la vaccinothérapie ; son caractère préventif. Rôle du contact dans les phénomènes biologiques. Conclusions.

Aussi loin que l'on plonge le regard dans la préhistoire de notre science, on trouve l'idée de la vaccination et de l'immunité.

Les chercheurs primitifs, guidés par l'instinct de la conservation, ont fait des trouvailles qui feraient honneur à nos contemporains les plus savants. Les Vatuas sauvages de la Côte orientale d'Afrique, ne firent-ils pas preuve d'une intuition remarquable, en se défendant contre les morsures des serpents par des incisions cutanées aux bras et aux jambes, dans lesquelles ils introduisaient une pâte renfermant le poison spécifique ! Ne devons-nous pas considérer comme nos devanciers directs, les Achantis, les Siamois et les Chinois qui, pour se prémunir contre la variole, déposaient, de temps immémorial, des croûtes spécifiques dans les narines et sur les éraflures de la peau ! Et combien significative nous paraît aujourd'hui la technique vigoureuse des Maures de la Sénégambie, qui plongeaient la pointe de leurs poignards dans les poumons des animaux atteints de la péripneumonie et n'hésitaient pas ensuite, pour les protéger contre la redoutable maladie, à en piquer la peau des bœufs sains ! N'est-ce pas le procédé de Willelm, consistant à faire une incision à la queue des animaux bien portants, au moyen d'un scalpel chargé de sérosité péripneumonique !

Nos précurseurs lointains possédaient donc, dans leur arsenal prophylactique, des procédés de vacci-

nation qui valent les nôtres : déjà ils pratiquaient la cutivaccination avant la lettre.

La phase scientifique des recherches sur l'immunité commence avec Pasteur. C'est lui qui établit le premier la responsabilité des germes dans la génèse des maladies infectieuses. C'est encore lui qui eut l'idée de transformer des microbes pathogènes en microbes bienfaisants.

Ce fut en 1879. Dans son laboratoire on était en train d'étudier le choléra des poules. On avait constaté, entre autres, combien ce microbe était virulent pour les poules, alors qu'il était peu pathogène pour les cobayes.

En rentrant de vacances, Pasteur reprend, avec Roux et Chamberland, l'étude du choléra des poules. Fait surprenant, la virulence si accusée d'avant les vacances ne se retrouve plus : les cultures ne tuent plus les poules. Ce qui met le comble à l'étonnement de ces travailleurs, c'est que les poules, échappées à la mort, ne meurent plus, même inoculées avec du virus frais. Deux découvertes, parmi les plus belles de la biologie, voient ainsi le jour : l'atténuation des virus et les virus-vaccins.

Ce qui ne fut pas un des moindres attrails de l'expérience sur le choléra des poules, ce fut sa signification théorique. On ne connaissait pas encore de cas d'immunité artificielle, due à un germe connu, c'est-à-dire, à un germe facile à manier et se prêtant à l'étude expérimentale.

Quel peut bien être le mécanisme de cette immunité? ne tarda pas à se demander Pasteur.

Plus chimiste que biologiste, il alla chercher l'explication dans les tubes à essai. Ayantensemencé le microbe du choléra des poules dans du bouillon, il attendit trois-quatre jours. Puis, il soumit la culture à la filtration. En réensemencant le liquide filtré avec du choléra des poules, il vit que le microbe refusa d'y pousser. Le milieu est épuisé, en conclut Pasteur; aussi se montre-t-il vacciné vis-à-vis des germes nouvellement ensemencés.

Est-ce qu'un phénomène de même ordre n'a pas lieu aussi *in vivo*? continua à se demander Pasteur. Alors qu'une poule neuve renferme dans ses humeurs de quoi nourrir les microbes du choléra des poules, une poule vaccinée doit en avoir beaucoup moins ou pas du tout, ses matières nutritives étant épuisées par la première atteinte. Et voici pourquoi des germes nouveaux qu'on lui incorpore refusent d'y pulluler; d'où la « non-récidive », suivant l'expression de Pasteur. Pour ce qui est de l'immunité naturelle, le principe qui y préside est du même ordre. « Les poules guéries sont dans l'état constitutionnel des animaux que le choléra des poules n'atteint jamais; ces derniers animaux sont comme vaccinés de naissance pour cette maladie, parce que l'évolution fœtale n'a pas introduit dans leur corps des aliments propres à la vie des microbes ou que ces matières nutritives ont disparu dans leur jeune âge ».

Donc, qu'il s'agisse de l'immunité acquise ou

naturelle, le mécanisme est le même : dans les deux cas, le virus ne se développe pas faute de matières nutritives. Chez la poule vaccinée, le muscle est devenu « en quelque sorte impuissant à cultiver le microbe, comme si ce dernier, par une culture antérieure, avait supprimé dans le muscle quelque principe que la vie n'y ramène pas et dont l'absence empêche le développement du petit organisme ».

« Nul doute, conclut Pasteur, que cette explication à laquelle les faits les plus palpables nous conduisent à ce moment, ne devienne générale, applicable à toutes les maladies virulentes ».

Cette prévision de Pasteur ne se réalisa pas. Sa théorie d'épuisement, si séduisante de prime abord, n'eut à l'époque que peu d'adeptes. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

Une théorie qui eut beaucoup de succès fut celle dont la souveraineté fut proclamée, au Congrès International de Berlin, en 1890, par Robert Koch. Toute une pléiade de biologistes éminents se prononça en faveur du pouvoir bactéricide des humeurs, comme seul régulateur de l'immunité : Baumgarten, Ziegler, Weigert, Fodor, Flügge, Behring, Buchner. C'est particulièrement R. Pfeiffer, le directeur scientifique de l'Institut Koch, qui pendant de longues années a été le porte-parole de cette doctrine humorale. Ses premières recherches — sur l'immunité des cobayes contre la péritonite cholérique — ont paru en 1894. Deux ans après, il fit paraître sous le titre suggestif « Nouvelle loi fonda-

mentale de l'immunité », ses recherches sur la transformation des vibrions en granules, suivie de leur dissolution et destruction dans les humeurs de l'organisme. Le rôle exclusif des humeurs dans l'immunité a été étendu, dans la suite, à d'autres microbes, en particulier, au bacille typhique.

Dans la conception de Pfeiffer, la destruction des microbes dans l'organisme était redevable à une substance, qui, à l'état inactif, circulait dans le sérum de l'animal vacciné. Cette substance, injectée à l'animal neuf, devenait, grâce aux cellules endothéliales, active et capable de détruire les vibrions. L'immunité était donc, en grande partie, subordonnée aux produits de sécrétion endothéliale.

Cette théorie humorale, en opposition complète avec la théorie phagocytaire, fut combattue avec vigueur par Bordet, à l'époque tout jeune élève de Metchnikoff.

En étudiant de près le mécanisme du phénomène, dit de Pfeiffer, Bordet a vu que la participation de l'endothélium péritonéal n'est rien moins qu'indispensable. Ce jeune savant n'eut aucune peine à montrer que la fameuse transformation des vibrions en granules pouvait se faire *in vitro* au moyen d'une goutte de sérum frais, ajouté à du sérum spécifique. La vibriolyse, dont on faisait si grand cas, était donc réalisée par l'action combinée de la sensibilisatrice et de l'alexine.

La théorie des deux substances de Bordet qui s'est beaucoup étendue depuis, eut le grand mérite de faire saisir la part respective des cellules et des

humeurs dans les processus si complexes de l'immunité acquise. Nous allons y revenir.

Pour ce qui est de l'immunité naturelle, elle était, pour ainsi dire, en dehors des discussions; son mécanisme, aux yeux de tous, restait intimement lié aux phagocytes.

Pour illustrer le rôle de ces derniers, on n'avait, parmi les nombreuses infections connues, que l'embarras du choix. Le charbon fournit à Metchnikoff un exemple particulièrement démonstratif à cet égard.

Soit un lapin neuf auquel on injecte, sous la peau d'une oreille, du vaccin charbonneux, et sous la peau de l'autre oreille, du virus charbonneux, ou des bactériidies virulentes.

L'oreille inoculée avec du vaccin devient bientôt siège d'une inflammation circonscrite. On voit apparaître un exsudat purulent dont les leucocytes dévorent tous les bacilles présents. L'infection ne peut pas s'étendre, étant arrêtée par la barrière leucocytaire.

L'autre oreille, injectée avec du virus, présente, au contraire, un exsudat séreux ou sanguinolent, avec peu ou presque pas de leucocytes. Les bactériidies circulent librement dans ce liquide et s'y reproduisent sans être gênées. Ne rencontrant pas d'obstacle, l'infection se généralise et amène la mort par septicémie généralisée.

Voici encore une autre illustration du rôle des leucocytes :

Soit deux lapins, dont un est neuf et l'autre vacciné contre le charbon. Injectons à chacun d'eux, sous la peau de l'oreille, une dose mortelle de bactériidies virulentes.

Le lendemain, le lapin neuf aura, au niveau de l'inoculation, un œdème gélatineux, pauvre en globules blancs, riche en bactériidies libres ; il mourra. Quant au lapin vacciné, il présentera, au même niveau, un exsudat riche en globules blancs, avec des bactériidies phagocytées ; il survivra.

Done, qu'il s'agisse de l'immunité naturelle ou acquise, la présence de la phagocytose est synonyme de la survie ; son absence signifie la mort à brève échéance.

Cette expérience classique de Metchnikoff vaut la meilleure dissertation sur le rôle des phagocytes : elle résume toute l'immunité, vue à la lumière de la théorie cellulaire.

Une théorie qui pendant longtemps faisait prime dans les laboratoires des deux hémisphères, fut celle des chaînes latérales. Il serait trop long de l'exposer ici ; ceux qui s'intéressent à l'immunité la connaissent dans ses grandes lignes.

D'aucuns l'avaient opposée à la conception phagocytaire, ce qui fut un tort. La théorie des chaînes latérales cherche à pénétrer dans les relations intimes qui relient les microbes aux cellules de l'organisme. La théorie des phagocytes n'a pas pareille prétention. On ne saurait donc confronter la théorie de Metchnikoff avec celle d'Ehrlich et

chercher une contradiction entre elles. Il y a, certes, entre les deux un désaccord ; encore est-il secondaire : il touche à l'alexine. D'après Metchnikoff, l'alexine ne devient libre qu'après phagolyse ; d'après Ehrlich, l'alexine circule librement dans les humeurs. Mais, en ce qui est du point capital de la théorie phagocytaire, d'après laquelle l'immunité, tant acquise que naturelle, est un cas particulier de digestion, il n'est nullement en désaccord avec la théorie des chaînes latérales.

Telles sont, à l'heure actuelle, rapidement esquissées, les principales tendances dans les conceptions de l'immunité.

Nous allons voir comment, en se basant sur des faits nouvellement acquis, on pourrait élargir les conceptions en cours.

THIS BOOK
IS THE PROPERTY OF THE
ROYAL VETERINARY COLLEGE
CAMDEN TOWN

II

FAISANT allusion à la doctrine humorale, Metchnikoff fit un jour cette réflexion à propos de l'immunité du chien et de la poule à l'égard du charbon. On attribue cette immunité, dit-il, à ce que la bactériodie ne peut pas se nourrir de leurs humeurs ; or, la bactériodie n'est guère exigeante : elle se développe chez des animaux inférieurs, comme le grillon qu'elle tue ; elle pousse sur des carottes, pommes de terre et autres légumes. Le bon sens, fait-il remarquer, s'accommode mal de l'explication que l'on donne. Pour trouver la vraie raison, il n'est tel que l'examen direct au microscope.

Fidèle à la méthode comparative, Metchnikoff a regardé ce qui se passe chez les animaux inférieurs, d'abord. Il commença par ceux dont l'organisation est la moins complexe.

Les larves du scarabée rhinocéros, très sensibles au vibrion cholérique, sont réfractaires au charbon. Et pourquoi ? Voilà déjà un problème dont la solution est de nature à projeter un peu de lumière sur les causes de l'immunité ou de la réceptivité.

Metchnikoff injecte dans la cavité de ces larves des bactériodies, puis il surveille de près ce qui s'y passe. Toutes les bactériodies injectées se trouvent, dès le lendemain, à l'intérieur des leucocytes ; pas une seule n'est en dehors. Les bactériodies englobées subissent le sort commun à tout corps phagocyté : elles sont digérées. Et la larve du scarabée est sauvée. Toute l'explication de l'immunité est là : la

larve a la vie sauve grâce à l'acte phagocytaire de ses cellules blanches.

Chez le grillon qui est, au contraire, réceptif au charbon, les choses ne se passent pas de même. Lorsqu'on injecte des bactériidies au grillon, une partie de microbes est phagocytée ; mais, la plupart restent libres. Les bactériidies se multiplient dans les lacunes intercellulaires des rates, sorte d'organes phagocytaires. Rapidement débordé, le grillon ne tarde pas à succomber à l'infection générale.

Les limaces et les escargots jouissent à l'égard du charbon d'une enviable immunité. Les bactériidies, injectées dans le sang de ces mollusques, deviennent rapidement la proie des leucocytes, puis disparaissent du sang. Comme la digestion intracellulaire, chez les invertébrés, s'effectue lentement, on a tout le loisir de suivre, au microscope, les transformations des bactériidies. Englouties vivantes, celles-ci conservent leur aspect normal pendant dix-douze jours et même plus longtemps. Puis, arrive un moment où elles meurent et subissent la digestion sur place, sans avoir quitté les globules blancs.

Les différents stades, qui caractérisent le passage de la vie à la mort, peuvent être ainsi suivis de près au moyen d'ensemencements et d'inoculations.

On retrouve le même processus de défense chez les Vertébrés inférieurs, notamment, chez les poissons. L'hippocampe, petit poisson de mer, est très sensible au charbon (1). Par contre, les poissons

(1) SABRAZÈS et COLOMBAT, *Annales Institut Pasteur*, 1894, t. VIII, p. 696.

d'eau douce — la perche, le goujon, le cyprin doré — sont naturellement réfractaires à la bactériémie (1). Alors que l'hippocampe, inoculé avec du virus charbonneux, montre, au niveau de l'injection, une tuméfaction qui aboutit rapidement à une généralisation mortelle, chez les poissons d'eau douce les choses se passent différemment. On assiste, d'abord, à un afflux de globules blancs ; ceux-ci se mettent en devoir d'englober les bactériémies présentes ; si bien que, six heures environ après l'inoculation, la phagocytose est souvent à son apogée. Mesnil, à qui nous devons de fort intéressantes recherches à ce sujet, a pu constater que, plusieurs jours après l'inoculation, l'exsudat retiré du péritoine était encore capable de donner le charbon mortel au cobaye : les bactériémies englobées étaient donc bel et bien vivantes et virulentes.

Chez les Amphibies, l'immunité à l'égard du charbon inoculé s'opère suivant le même rite. Les expériences de Koch sur la grenouille sont classiques. Rappelons-les : ce savant injecta une émulsion de rate charbonneuse dans le sac lymphatique de grenouilles. Ayant constaté que les bactériémies se trouvaient à l'intérieur des cellules rondes, Koch crut que, si elles y étaient, c'est parce qu'elles y trouvaient un milieu favorable à leur culture. Metchnikoff osa ne pas être de cet avis. Pour lui, il s'agissait simplement de leucocytes remplissant leur rôle de phagocytes.

(1) MESNIL, *Annales Institut Pasteur*, 1895, t. IX, p. 301.

Cette opinion lui valut des attaques, dépourvues d'aménité, surtout de la part de Baumgarten et de Petruschky. Dans la suite, il fallut bien reconnaître que ce sont les phagocytes qui digèrent les bactériidies, que ce sont eux qui empêchent les spores de germer et qui assurent l'immunité aux grenouilles.

Chez les Reptiles, les cas d'immunité naturelle vis-à-vis du charbon ne sont pas rares. On peut injecter au crocodile, par exemple, des doses énormes de virus, sans produire d'autre trouble qu'une lésion locale. Si l'on a la curiosité de regarder ce qui se passe au niveau de cette lésion, on ne manque pas d'y trouver des globules blancs en grand nombre, surtout des mononucléaires bourrés de bactériidies.

En montant l'échelle dans la série animale, nous arrivons aux Vertébrés inférieurs à sang chaud. On connaît l'expérience de Pasteur et Joubert : la poule, naturellement réfractaire aux bactériidies, immergée jusqu'aux cuisses dans l'eau, contracte le charbon. L'idée qui venait la première à l'esprit était que, dans des conditions normales, la poule devait l'immunité à sa température élevée (41-42°), qui empêchait la pullulation des bacilles ; mais, dès qu'on abaissait la température, les bactériidies recouvraient la liberté de cultiver dans les humeurs. Les recherches, faites au laboratoire de Metchnikoff, ont montré que ce sont les phagocytes et eux seuls qui sont la cause de l'immunité ; que c'est leur défection seule qui conduit à l'infection.

Pour ce qui est de la résistance du pigeon au charbon, l'idée a été émise qu'elle était liée à l'inca-

pacité de la bactériémie de cultiver dans ses organes. Cette explication paraissait naturelle. Elle a été trouvée erronée, à la vérification. L'expérience a montré que les bactériémies se développent parfaitement dans les humeurs et dans les organes des pigeons ; que, si cet animal résiste à l'infection, c'est parce que les bactériémies sont incapables de résister à la voracité de ses phagocytes.

Nous arrivons aux Mammifères.

Le chien est de ceux qui possèdent l'immunité la plus solide vis-à-vis du charbon. Pour l'expliquer, on a invoqué la propriété bactéricide de son sang. Mais la véritable cause, comme l'a prouvé Metchnikoff, est dans la chimiotaxie positive que ses phagocytes manifestent dès l'approche des bactériémies. La destruction de celles-ci s'opère à l'aide d'une substance qui n'est ni dans le sérum, ni dans le plasma et qui est présente dans les microphages.

Le rôle de la chimiotaxie devient prépondérant chez le rat. On se rappelle l'importance qu'a prise cet animal, lors de la discussion sur le mécanisme de l'immunité entre Behring et Metchnikoff.

Le rat est réfractaire au charbon. Son sérum est éminemment bactéricide. Donc, l'immunité du rat, s'empressa-t-on de conclure, repose sur l'action directe du sérum sur la bactériémie. Behring n'a-t-il pas déclaré à ce propos, que la clef de voûte de tout l'édifice de l'immunité est dans le charbon du rongeur en question !

Des expériences nombreuses et variées ont été faites, de part et d'autre, sur des rats de toutes

couleurs — gris, blancs et noirs. Nous n'avons pas l'intention ici d'entrer dans tous ces détails. Rappelons seulement que, à la suite de ses recherches, Metchnikoff a été amené à conclure que les leucocytes du rat renferment un ferment qui résiste à la chaleur et agit sur la bactériodie. Du vivant de l'animal, le ferment en question ne déploie son action qu'à l'intérieur des phagocytes. C'est donc sous la dépendance de ceux-ci, en définitif, que se trouve l'immunité du rat.

Il ne pouvait pas cependant échapper à la perspicacité de Metchnikoff que cette explication ne satisfaisait pas complètement l'esprit. Aussi, au risque d'amoindrir le rôle des phagocytes, fit-il cette réserve : avant d'entrer en action et de procéder à l'englobement de bactériodies, les leucocytes doivent subir une excitation chimiotactique ; dans le cas contraire, c'est-à-dire, si la chimiotaxie fait défaut, les bactériodies, en dépit des leucocytes présents, continuent à se multiplier (1).

En d'autres termes, la phagocytose des bactériodies apparaît comme un phénomène secondaire ; ce dernier semble subordonné à un facteur, lequel n'est pas dans le sérum.

Metchnikoff n'apporta pas d'autre précision. Qu'il nous soit permis de le faire à sa place : ce facteur est dans l'affinité de la bactériodie pour la peau.

(1) *Immunité dans les maladies infectieuses*, p. 467.

Cette conclusion découle, d'une façon directe, de l'idée que nous nous sommes faite de la virulence, en général, et de celle des bactériidies, en particulier.

On sait que la notion de la virulence n'a rien d'absolu.

Pour une poule, la bactériдие est un saprophyte. Pour un rat, la bactériдие est un germe de virulence faible. Par contre, le cobaye ne connaît pas de microbe plus redoutable que la bactériдие. Cette virulence, qui varie ainsi d'une espèce à l'autre, est un phénomène auquel nous sommes habitués.

Ce à quoi nous ne sommes guère habitués, ce sont de brusques variations de la virulence, observées chez le même animal, suivant que l'on passe d'un groupe de cellules à l'autre. Comme nous l'avons montré dans le premier chapitre, le pouvoir pathogène de la bactériдие fait des sauts tout-à-fait imprévus : d'une virulence extrême au niveau de la peau, elle devient d'une innocuité parfaite, chez le même cobaye, dès qu'on franchit sa peau.

Le pouvoir pathogène des bactériidies varie suivant le tissu où elles sont déposées. Ainsi, lorsque les bactériidies se trouvent, chez le cobaye, en présence des cellules non-réceptives, l'attitude de ces bactériidies est celle qu'elles ont chez la poule, chez le crocodile, chez la grenouille, chez le goujon, chez l'escargot ou chez le scarabée : elles se laissent phagocyter, à la manière de simples saprophytes.

En sa qualité de Vertébré supérieur, le cobaye possède un appareil réceptif plus différencié, que

les autres animaux. Ce sont, d'après ce que nous savons aujourd'hui, très vraisemblablement, les cellules de la couche réticulo-endothéliale qui constituent cet appareil réceptif. Ce sont ces phagocytes fixes, ou phagocytes locaux, qui, chez le cobaye et, d'une façon générale, chez les animaux supérieurs, président, à notre avis, à la fois à l'infection et à l'immunisation.

Prenons, pour fixer les idées, un exemple concret. Reprenons l'expérience que nous avons citée précédemment, à propos du rôle des leucocytes dans le charbon.

Soit deux lapins neufs. L'un reçoit sous la peau de l'oreille du premier vaccin ; l'autre reçoit, dans les mêmes conditions, du virus charbonneux. Par définition, une bactériodie virulente, avons-nous dit, est douée d'une grande affinité pour les cellules réceptives. Cette affinité, se traduisant par une interr réaction entre les bacilles et les cellules, a pour effet la mise en liberté d'une troisième substance, qui est un produit de sécrétion ou de désagrégation des bactériodies. Quand ce produit nouveau est formé en quantité suffisante, il arrive inévitablement ceci : les leucocytes se trouvent repoussés et, la phagocytose faisant défaut, les bactériodies se multiplient et prennent le dessus.

Les choses se passent différemment dans le cas de bactériodies peu virulentes, ou de premier vaccin. Ce dernier possède, dans notre hypothèse, une affinité faible pour les cellules réceptives. La réaction

qui suit leur rencontre est donc minime ; le produit de sécrétion ou de désagrégation, dont il a été question plus haut, se forme en ce cas en quantité à peine appréciable. Aussi les leucocytes ne sont-ils pas repoussés : la phagocytose peut s'exercer sans entrave aucune.

Passons maintenant au lapin vacciné. Que se produit-il quand nous lui inoculons du virus sous la peau de l'oreille ?

Nous avons dit qu'un animal vacciné est un animal dont les cellules réceptives se sont accoutumées au virus. Par suite de cette accoutumance, les cellules en question ont perdu leur affinité pour le virus ; elles sont inaptes à entrer en réaction avec le virus ; il n'y aura donc pas de mise en liberté de substance capable de repousser les leucocytes. L'activité phagocytaire n'étant pas entravée, les leucocytes foncent sur les bactériidies, sans s'occuper s'ils sont en présence du bacille du charbon, de celui du foin ou de tout autre saprophyte. La virulence des bactériidies est, d'ailleurs, une propriété qui ne saurait être appréciée des leucocytes : à l'exception des cellules de la peau, avons-nous dit, aucune cellule de l'organisme — qu'il s'agisse de globules blancs, rouges ou toute autre — ne sait distinguer une bactériдие virulente d'une qui ne l'est pas.

Rappelons que Metchnikoff avait montré autrefois que les leucocytes étaient capables d'englober des bactériidies, même vivantes et virulentes. Comme ce fait a paru invraisemblable à ses contemporains, il

a dû se livrer à des véritables tours de force, à des expériences des plus ingénieuses, pour les en convaincre. Il a été notamment contraint de pêcher, dans des exsudats, des leucocytes isolés ayant englobé des bactériidies, de suivre les uns et les autres au microscope en goutte pendante et de donner la preuve que les bactériidies étaient bien vivantes, en faisant assister à leur multiplication.

Or, lorsqu'on inocule du virus dans la cavité péritonéale et que l'on prend la précaution de ne pas contaminer la peau, on assiste, sans recourir à aucun artifice, à l'englobement des bacilles vivants et virulents. Emprisons-nous d'ajouter que les leucocytes n'y ont aucun mérite, les bactériidies n'étant nullement virulentes pour eux ; la phagocytose, dans ce cas particulier, répond simplement au besoin des globules blancs de débarrasser l'organisme de tout ce qui lui est étranger.

Nous voyons ainsi qu'il n'existe, en réalité, qu'une seule chimiotaxie, susceptible d'être provoquée artificiellement : c'est la chimiotaxie négative. Quant à la chimiotaxie positive, elle n'a pas besoin d'être provoquée, étant une propriété inhérente au globule blanc. En d'autres termes, quelle que soit la nature du corps étranger en présence, qu'il s'agisse d'une substance minérale ou organique, d'un germe saprophyte ou virulent, le leucocyte ne manque pas de s'en approcher et de l'accaparer. Lorsqu'il se comporte autrement, c'est qu'il est repoussé par une substance qui s'interpose entre lui et l'objet à phagocyter.

En résumé, chez les Vertébrés supérieurs et chez certains Vertébrés inférieurs, l'immunité vis-à-vis du charbon se trouve sous la dépendance de deux facteurs : d'une part, des phagocytes fixes, représentés par les cellules réceptives de la peau, de la couche réticulo-endothéliale, vraisemblablement, et d'autre part, des phagocytes mobiles, ou globules blancs du sang. Ce sont les cellules réceptives de la peau qui, à la faveur de la substance nouvelle mise en liberté par les bacilles, président au mouvement chimiotactique. Quant aux globules blancs, ils n'ont qu'à obéir à ce mouvement : suivant le cas, tantôt ils affluent vers la région infectée, tantôt, repoussés, ils s'en éloignent.

Si nous nous sommes longuement étendu sur le charbon, c'est parce que dans cette maladie la notion des cellules réceptives ressort avec plus de netteté que dans toute autre. On se rend parfaitement compte du rôle que les cellules jouent dans le mécanisme de cette infection ; on peut préciser, jusqu'à un certain degré, la part que ces cellules prennent dans l'établissement de l'immunité ; enfin, on peut se faire une idée de l'importance respective des cellules réceptives de la peau et des cellules blanches du sang.

Il n'y a pas que la peau qui possède des cellules réceptives.

La paroi intestinale en possède aussi. On connaît plusieurs virus qui se comportent à l'égard de l'in-

testin, d'une façon assez semblable, sinon exactement, comme les bactériidies à l'égard de la peau.

Des difficultés d'ordre technique empêchent d'expérimenter sur la paroi intestinale aussi facilement que sur la peau. Mais, une analogie entre ces organes ressort de tout un ensemble des faits, aujourd'hui bien établis.

Ainsi, en ce qui concerne la localisation élective des virus, elle ne laisse pas que d'être significative, comme nous l'avons fait ressortir dans les chapitres précédents. Que l'on introduise les virus dysentérique, typho-paratyphiques ou cholérique dans le sang, dans la cavité péritonéale ou même sous la peau, c'est l'intestin grêle qui finit par les récolter. On n'en retrouve le plus souvent que dans la lumière de l'intestin ; les autres organes en sont indemnes. Cette particularité a été signalée récemment aussi pour le bacille typhique injecté sous la conjonctive oculaire par Sedan et Herrmann.

Les phénomènes réactionnels, témoins de la défense de l'organisme, sont presque exclusivement limités à l'intestin, quelle que soit la porte d'entrée du virus. Lorsque, par un artifice de laboratoire, on affaiblit la résistance de la paroi intestinale, on constate que l'immunité de l'animal tout entier s'en ressent. Ainsi, en faisant ingérer au lapin de la bile, nous avons pu abaisser, d'une façon notable, la dose de bacilles paratyphiques, nécessaires pour tuer l'animal.

Par contre, en renforçant la paroi intestinale, au moyen de la vaccination *per os* — nous empiétons

momentanément sur l'immunité acquise — nous avons vu la résistance de l'animal tout entier s'accroître dans des proportions appréciables.

Ne sommes-nous pas dès lors autorisés à parler des cellules réceptives de la paroi intestinale, remplissant, dans le cas de dysenterie, des infections typho-paratyphiques ou d'autres, les mêmes fonctions que possèdent les cellules réceptives de la peau dans le charbon, dans les staphylococcies ou dans les streptococcies ?

Pour nous résumer, il existe, dans divers organes d'animaux supérieurs, des cellules spécialisées, faisant office de phagocytes locaux ; ceux-ci n'entrent en réaction qu'avec des virus déterminés, contrairement aux leucocytes, ou phagocytes mobiles, qui se jettent indistinctement sur tout corps étranger, animé ou non.

Ce sont ces cellules réceptives spéciales, apanage des êtres hautement différenciés, qui manifestent une affinité spécifique pour certains virus ; ce sont ces phagocytes fixes — cellules de la couche réticulo-endothéliale, des follicules clos de l'intestin et autres — qui commandent aux mouvements chimiotactiques des phagocytes libres et assurent, avec le concours de ces derniers, l'immunité de l'organisme entier.

III

NATURA *non facit saltus* : le passage de l'immunité naturelle à l'immunité acquise ne doit-il pas se faire d'une façon quasi-imperceptible ? On ne saurait admettre en effet que l'animal, ayant acquis l'immunité à la suite d'une maladie ou d'une vaccination artificielle, se défende d'une façon toute différente d'un animal naturellement réfractaire. Aussi avons-nous pensé que les cellules réceptives devaient occuper une place de premier plan au cours de l'immunité activement acquise.

Dans le chapitre consacré au charbon, nous avons vu de quelle importance, au point de vue de l'immunité, était la peau. Tant qu'on essayait de vacciner le cobaye par les voies ordinaires, on ne faisait pas de progrès. Dès qu'on s'adressa à la voie cutanée, il y eut aussitôt un changement à vue : le cobaye qui résistait, depuis la découverte de Pasteur, à toutes les tentatives de vaccination, céda d'emblée le jour où l'on sut toucher sa partie sensible, c'est-à-dire, sa peau.

Une vaccination de même ordre a été réalisée par nous également contre les infections à staphylocoques et à streptocoques.

C'est donc en visant les cellules spécifiquement sensibles, en les accoutumant aux virus, à l'exclusion de toutes autres cellules, que nous sommes parvenus à réaliser l'immunité active.

Il n'entre pas dans notre intention de prétendre que c'est un phénomène ayant force de loi, devant s'appliquer à tous les microbes pathogènes. Ce que nous pouvons affirmer, c'est que, en immunisant les cellules spécifiquement réceptives, nous avons réussi là où nos prédécesseurs avaient échoué.

Notons que la propriété que nous attribuons aux cellules de se vacciner, en s'accoutumant aux virus, n'a rien qui doive surprendre. On connaît de nombreux cas d'adaptation des êtres vivants à des conditions de vie inaccoutumées. On sait avec quelle facilité les bactériidies et les infusoires s'habituent à des concentrations de sublimé, mortelles pour les individus neufs. On connaît l'accoutumance des levures aux fluorures; celle des microbes variés aux antiseptiques, à la quinine, aux couleurs. Nul n'ignore qu'un plasmode peut s'accoutumer à toutes sortes de substances toxiques et acquérir à leur égard une véritable immunité. Les êtres supérieurs même offrent quelquefois l'exemple d'une pareille accoutumance; il n'est pas rare du tout d'assister à l'immunisation d'un groupe de cellules à une substance toxique: rappelons le cas des globules rouges de lapin s'immunisant contre le sérum d'anguille. Pourquoi ce qui est vrai pour les globules rouges, qui sont d'un contrôle facile, serait-il moins vrai pour les cellules de la peau, de l'intestin ou d'autres organes?

Il est extrêmement vraisemblable que le phénomène d'accoutumance, permettant aux cellules de s'adapter à des milieux impropres à leur existence,

est un caractère très fréquent, ou même général, de la matière vivante.

Comment peut-on se représenter le mécanisme de l'immunité acquise, qui suit de près l'atteinte d'une maladie infectieuse ?

Ne saurait-on admettre que, au cours de la maladie, les cellules réceptives viennent continuellement en contact avec le microbe pathogène et ses dérivés ? Les réactions qui en résultent, entre cellules et virus, aboutissent en ce cas à l'accoutumance des unes aux autres. La sensibilité initiale des cellules réceptives s'émousse, au point de les rendre indifférentes à une nouvelle invasion de microbes. Si bien, que ces cellules, jadis si promptes à réagir, devenues « accoutumées », ou « vaccinées », se comportent dorénavant, en présence d'une nouvelle infection, comme si elles étaient en face de l'arrivée de saprophytes. N'étant pas entravés par les effets d'une chimiotaxie négative, n'ayant qu'à obéir à leur voracité native, les globules blancs se jettent sur les microbes nouvellement arrivés, les capturent et leur font subir le sort commun à tout corps phagocyté.

L'immunité active, qui s'établit à la suite d'une première atteinte de la maladie, repose donc, à notre avis, d'abord sur l'accoutumance des cellules réceptives, devenues insensibles au virus, puis, sur l'intervention des phagocytes que rien n'empêche d'exercer leurs fonctions.

Une comparaison, empruntée à l'anaphylaxie ou,

mieux encore, à l'antianaphylaxie, ferait mieux comprendre notre pensée au sujet du mécanisme de la vaccination.

Soit un cobaye qui avait reçu sous la peau une toute petite quantité de sérum de cheval. Quinze jours après, ce cobaye est anaphylactisé. A partir de ce moment, il est, pour ainsi dire, marqué pour le reste de sa vie : réinjecté avec du sérum de cheval, à la dose inoffensive en elle-même, il répond par un choc mortel.

On sait aujourd'hui que rien n'est plus facile que de tirer le cobaye de cet état fâcheux d'hypersensibilité : on n'a qu'à le faire bénéficier du procédé des injections subintrantes. L'état d'antianaphylaxie, qui succède à l'état d'anaphylaxie, résulte, comme nous l'avons montré, de la *désensibilisation* de l'animal et de son retour à l'état normal.

Ne peut-on pas admettre que l'animal, doué de cellules réceptives — tel le cobaye à l'égard du charbon — soit sensible à ce virus, parce que jadis son appareil cutané s'était trouvé dans des conditions propices à la sensibilisation et que, depuis, cette hypersensibilité au virus charbonneux s'était transmise de cobaye à cobaye au cours des générations ? En pratiquant la cutivaccination, tout comme en pratiquant la vaccination antianaphylactique, on n'effectuerait, en réalité, qu'une désensibilisation à l'égard du virus. Dans le cas du charbon, la tâche de l'expérimentateur consisterait à désensibiliser l'appareil cutané, notamment les cellules phagocytaires fixes de la peau. En conférant au cobaye l'im-

munité anticharbonneuse, on ne ferait donc que libérer le cobaye d'un état d'hypersensibilité qu'il avait héritée de ses ancêtres ; on le ramènerait, en d'autres termes, à cette insensibilité naturelle dont il jouissait autrefois.

L'immunité acquise à la suite d'une maladie infectieuse repose, le plus souvent, à notre avis, sur la désensibilisation de cellules réceptives.

Loin de nous la pensée de dénier toute importance aux anticorps, dans la genèse de l'immunité active. Ce que nous cherchons à faire ressortir, c'est que dans les maladies, dues aux bactériidies, aux streptocoques, aux staphylocoques et à quelques autres virus, l'immunité peut s'établir et être solide, sans qu'elle soit basée sur la présence d'anticorps connus.

Dans les lignes qui précèdent, nous avons envisagé l'immunité, consécutive à l'atteinte d'une maladie spontanée ou expérimentale.

Les choses se passent-elles différemment chez l'animal, auquel on confère l'immunité au moyen d'un vaccin ?

La maladie, que ce dernier provoque, est, dans la plupart des cas, une pâle imitation de la maladie vraie. Aussi l'immunité, qui s'en suit, est-elle beaucoup moins solide. N'empêche que le mécanisme de l'immunisation soit sensiblement le même dans les deux cas.

Pour fixer nos idées sur ce point, supposons que nous ayons à vacciner un animal contre le choléra.

A cet effet, nous lui injectons des vibrions tués sous la peau, ou dans le péritoine, ou dans les veines.

Quel que soit le mode de vaccination, l'antigène cholérique finit par atteindre les éléments réceptifs de l'intestin. C'est là que s'effectue la première prise de contact, entre cellules et virus, laquelle aboutit tôt ou tard à l'insensibilisation des cellules intestinales. Ce ne sont pas, certes, les corps vibrioniens eux-mêmes, coagulés par la chaleur ou les réactifs chimiques, qui entrent en réaction avec les cellules réceptives. C'est leur dérivé soluble, ou l'antivirus, dont il a été question dans les précédents chapitres, à qui incombe le rôle d'accoutumer les cellules réceptives, d'émousser leur sensibilité envers l'antigène, bref, de les vacciner.

La mise en liberté de l'antivirus soluble est précédée de la désagrégation des corps de vibrions, ce dont se chargent les globules blancs.

En effet, toute effraction de l'organisme, qu'elle soit faite par la voie sous-cutanée, intraveineuse ou intrapéritonéale, est suivie d'un afflux des globules blancs au niveau de la pénétration du virus. Après avoir capturé les vibrions, les leucocytes se mettent en devoir de disloquer ceux-ci et, ensuite, de digérer la portion qui s'y prête, c'est-à-dire, le stroma vibrionien. La dislocation des corps microbiens a pour résultat la mise en liberté d'antivirus ; quant à la digestion du stroma protéique, elle a pour effet la mise en liberté des substances que nous appellerons cytolysines microbiennes, c'est-à-dire, agglutinines, précipitines et autres anticorps connus.

Les phagocytes, en mettant l'antivirus à la portée des cellules réceptives, d'une part, et en créant des anticorps cytolytiques, d'autre part, constituent ainsi des facteurs précieux de la vaccination.

La désintégration des microbes par les leucocytes nécessite un certain temps. Aussi l'immunité ne s'établit-elle qu'au bout de quatre-cinq jours. Ce délai peut cependant être considérablement réduit. Il peut même être ramené à vingt-quatre heures, si l'on a soin de faire *in vitro* la besogne que font les leucocytes *in vivo*, c'est-à-dire, si l'on administre de l'antivirus, tout préparé d'avance, sous forme de cultures d'un certain âge, filtrées.

Pour nous résumer, ce sont les cellules réceptives, ou phagocytes fixes, de la peau ou de l'intestin, qui se vaccinent ; ce sont les phagocytes libres du sang qui rend le vaccin assimilable pour les cellules en question. L'immunisation active est donc assurée par la collaboration étroite des uns et des autres.

Dans le cas où la vaccination est pratiquée par la voie buccale, l'autolyse préalable des corps de microbes s'accomplit le long de la paroi intestinale. Elle peut être favorisée soit par le jeûne, soit par une préparation préalable de l'intestin, telle que l'offre l'ingestion de bile, par exemple.

L'immunité s'établit en ce cas en un délai plus court que lors de la vaccination par voie parentérale.

Quel est le rôle des anticorps ?

« La production d'anticorps est le trait essentiel

de l'immunité acquise », nous dit Bordet (1). « Pouvons-nous, se demande-t-il, attribuer uniquement à la présence des anticorps la supériorité de résistance dont, comparé à l'organisme neuf de même espèce, l'organisme vacciné fait preuve ? Il n'est pas douteux, qu'en thèse générale, la réponse à cette question doit être affirmative ». « L'injection du sérum de l'animal vacciné à l'animal neuf ne transmet-elle pas au second les prérogatives du premier ? » fait judicieusement remarquer Bordet.

Donc, l'immunité acquise est essentiellement sous la dépendance des anticorps ; cette idée ne soulève aucune objection chez Bordet. Ce qui lui paraît moins certain, c'est la part qui, dans l'œuvre totale de défense, revient à chacun des anticorps. Il reconnaît que la tâche du biologiste est à cet égard difficile. Aussi les passe-t-il tous en revue, l'un après l'autre : agglutinines, sensibilisatrices, bactériolysines, etc.

Pour ce qui est des agglutinines, elles ne paraissent pas compter beaucoup dans la lutte contre l'infection. Elles peuvent être d'une certaine utilité en cas de virus mobiles ; ceux-ci étant immobilisés par les agglutinines, ils se laissent plus facilement capturer par les phagocytes que lorsqu'ils conservent leur mobilité. A ce propos, Bordet rappelle nos expériences, déjà anciennes, sur les bacilles typhiques qui, agglutinés par le sérum normal de bœuf, deviennent beaucoup moins nocifs : aggluti-

(1) *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*, p. 92.

nés, ces bacilles sont tolérés à des doses plusieurs fois mortelles. Là réside tout le concours que l'on puisse attendre des agglutinines.

Quant aux bactériolysines, elles peuvent, dans certains cas, être utiles. Elles peuvent aussi être fort dangereuses. Pfeiffer, lui-même, a montré qu'elles constituent parfois une arme à double tranchant, en raison de la mise en liberté d'endotoxines chez l'animal vacciné.

Les sensibilisatrices, qui ont illustré le nom de Bordet, sont les anticorps dont les fonctions sont les mieux définies. « Lorsqu'on vaccine un animal contre un microbe, dit Bordet, un anticorps se produit, qui, rendant spécifiquement le microbe accessible à l'influence de l'alexine, permet à l'organisme d'utiliser spécifiquement l'arme bactéricide. C'est grâce au mécanisme ainsi élucidé, à cette collaboration de la sensibilisatrice spécifique et de l'alexine délétère, que certaines bactéries subissent une altération très visible, pouvant déterminer leur mort ». C'est le principe bien connu des deux substances ; c'est ce principe qui est à la base de l'immunité acquise, tant active que passive.

Aucun biologiste n'ignore aujourd'hui la portée générale de cette doctrine de Bordet, ni les applications pratiques, aussi variées qu'heureuses qui en ont été faites, ce qui nous permettra de ne plus insister sur ce point.

La présence de la sensibilisatrice dans le sérum correspond-elle toujours à celle de l'immunité de l'animal ?

Les sujets tuberculeux, s'acheminant vers la mort, ne manquent point d'en posséder, même en assez grande quantité. Les chevaux morveux dont la mort est fatale en renferment. Des lapins, injectés avec du Hog-choléra, sont riches en anticorps, capables de protéger des cobayes contre l'infection, mais eux-mêmes ne possèdent pas trace d'immunité active (1). Bordet reconnaît, d'ailleurs, que l'on ne saurait évaluer le pouvoir préventif ou curatif d'un sérum, en mesurant seulement une de ses propriétés. « On recherche alors, fait-il remarquer, à quelle dose le sérum est capable de prévenir l'infection ou de l'enrayer ». En d'autres termes, on renonce à tabler sur la présence des anticorps, révélables *in vitro*, et l'on s'adresse à l'animal ; ce qui veut dire que l'on retombe dans l'inconnu.

Si la présence des sensibilisatrices ou d'anticorps, en général, n'assure pas toujours au sérum des propriétés préventives, l'inverse n'est pas moins fréquent. Le sujet, dont le sérum est pauvre en anticorps, n'est pas nécessairement celui qui possède une immunité insuffisante : témoin, le cholérique guéri qui, malgré sa pénurie en anticorps, résiste beaucoup mieux au choléra que le sujet artificiellement vacciné dont le sérum regorge d'anticorps.

Des exemples de ce genre sont bien connus. Lorsqu'on injecte à des chevaux des streptocoques par différentes voies, en vue de la préparation du sérum, la teneur en anticorps — nous l'avons con-

(1) JULIUS CITRON, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, t. LIII : p. 535, 1906.

staté nous-même maintes fois — est moins en rapport avec l'activité du sérum qu'avec la voie de pénétration du virus.

Lorsqu'on épuise des sérums spécifiques, en leur ajoutant des microbes correspondants, on assiste souvent au phénomène que voici : les anticorps s'en vont, mais le pouvoir protecteur reste. Des faits de cet ordre ont été observés pour les anticorps contre le charbon, le choléra des poules, le rouget des porcs. Un sérum spécifique peut donc être dépouillé de ses anticorps, sans cesser pour cela d'être actif.

Bordet, à qui ces faits troublants n'ont pas échappé, convient que le mode d'action de ces sérums n'est pas élucidé, et il ajoute : « l'hypothèse la plus probable est que ces sérums contiennent des principes antiaggressiques (antileucocidines, par exemple) permettant la formation d'exsudats très riches en leucocytes et susceptibles d'exercer sur les virus une influence nuisible, analogue à celle dont il a été question à propos des streptocoques virulents ».

Qu'il nous soit permis de revenir ici sur l'idée que nous avons déjà développée à plusieurs reprises au cours de cet ouvrage : les anticorps, que nous connaissons, doivent être, sans hésitation, dépossédés de l'importance qu'on leur attribue ; leur rôle dans l'immunité est, en réalité, tout à fait secondaire, sinon nul dans certains cas ; quoi qu'il en soit, ce rôle est loin d'être celui que l'on se plaît à leur assigner aujourd'hui.

Chez les animaux vaccinés par voie cutanée ou buccale, il est rare que l'on rencontre des anticorps

en quantité appréciable ; le plus souvent, on n'en trouve pas du tout. Chez les animaux vaccinés par la voie parentérale, ces anticorps sont, au contraire, abondamment représentés. La conclusion qui se dégage de nos recherches est que les anticorps suivent l'immunité, mais ne la précèdent pas ; ceux-ci apparaissent dans l'organisme chaque fois qu'on y fait pénétrer des protéines étrangères.

Les agglutinines, les sensibilisatrices et d'autres anticorps connus doivent être considérés plutôt comme des cytolysines du stroma protéique des microbes. Ces anticorps cytolytiques sont simplement, à notre avis, des produits excrémentitiels, issus de la digestion intracellulaire de ce stroma et dont l'importance dans l'établissement de l'immunité active est, en réalité, toute secondaire.

Et l'immunité passive ? Est-elle due uniquement aux anticorps, comme on est unanime à le penser ?

Si nous nous en rapportons aux seules infections, étudiées au cours de ce travail, nous sommes porté à croire que les anticorps ne sont pas seuls à assurer l'immunité passive, qu'ils sont puissamment secondés par les antiviruses.

Voici comment nous nous représentons la constitution d'un sérum spécifique, antistreptococcique ou antiméningococcique, par exemple, et son mode d'action.

La préparation de ces sérums nécessite, on le sait, une série d'injections de streptocoques ou de méningocoques sous la peau, ou mieux encore, dans les

veines. Aussitôt pénétrés dans l'organisme, les streptocoques ou les méningocoques deviennent la proie des phagocytes. Ceux-ci s'empressent de désagréger les cocci, puis de les digérer. La digestion du stroma de ces microbes aboutit à la production des anticorps cytolytiques : agglutinines, sensibilisatrices, précipitines et autres.

Quant aux virus streptococcique ou méningococcique, qui portent le cachet spécifique de germes, ils sont incapables de produire des anticorps. Ces virus, proprement dits, sont plus ou moins modifiés par les leucocytes, puis excrétés dans le sang circulant.

Aussitôt libérés, ces virus modifiés, que nous avons appelés, pour des raisons indiquées ailleurs, anti-virus, se dirigent, actionnés par leur affinité, vers les cellules réceptives, lesquelles les adsorbent.

Après plusieurs injections des microbes, il arrive un moment où, l'affinité des cellules réceptives étant satisfaite, les antiviruses ne sont plus sollicités de les rejoindre.

Les antiviruses restent alors dans le sang où ils circulent librement, à côté des anticorps du stroma, c'est-à-dire, à côté des agglutinines, sensibilisatrices et autres.

Les sérums spécifiques renferment donc à la fois des antiviruses — les mêmes que nous connûmes au cours de la vaccination active — et des anticorps.

Lorsqu'on confère à un animal neuf l'immunité passive, que se passe-t-il ? D'une part, l'antivirus, contenu dans le sérum, se dirige vers les cellules

réceptives de l'animal et les vaccine. D'autre part, les anticorps continuent à circuler dans le sérum ; ils interviennent seulement au moment où l'animal se trouve infecté ; les anticorps se mettent en ce cas en devoir de sensibiliser les virus, streptocoque ou méningocoque, qui envahissent l'organisme, et de les rendre ainsi plus aptes à subir la phagocytose.

A la lumière de cette hypothèse, on s'explique aisément les faits signalés précédemment, inexplicables par la théorie régnante.

Cette hypothèse a, de plus, l'avantage de ramener à un seul processus toutes les manifestations de l'immunité, aussi bien naturelle qu'acquise, active que passive ; le processus en question consiste dans tous ces cas dans l'inter réaction de l'antivirus et de la cellule réceptive.

S'il est vrai, comme nous venons de le supposer, que toutes les manifestations de l'immunité reposent sur le même principe, comment expliquer les différences qui séparent la vaccination active de la vaccination passive ?

On sait que l'immunité, s'établissant à la suite de la vaccination active, est longue et nécessite une période de préparation de plusieurs jours, au moins ; l'immunité, consécutive à la suite de la vaccination passive, est, au contraire, de courte durée et s'établit rapidement.

Ces différences, en apparence profondes, le sont beaucoup moins en réalité.

L'animal, auquel on injecte du vaccin, ne peut

utiliser l'antivirus, avant d'avoir désintégré les corps de microbes, ce qui demande un certain temps. Ce travail préalable est épargné à l'animal qui reçoit, avec le sérum spécifique, l'antivirus tout prêt à agir (1).

L'autre caractère, qui différencie de prime abord les deux immunités, porte sur leur durée. Cette différence s'expliquerait de même : dans notre hypothèse, l'immunité doit durer ce que dure l'antivirus dans les cellules réceptives.

En effet, l'antivirus, issu du vaccin, c'est-à-dire des corps microbiens, agit *in statu nascendi*, ce qui n'est pas le cas pour celui qui est présent dans le sérum antimicrobien ; l'antivirus provenant du vaccin agit, de plus, à l'état de concentration plus forte ; enfin, il peut rester dans l'organisme assez longtemps, ce qui n'est pas le cas de l'antivirus véhiculé

(1) Les virus-vaccins sensibilisés réunissent, comme on le sait, les avantages de la vaccination active et passive : l'immunité est à la fois prompte à s'établir et longue à disparaître. On a cru jusqu'à présent que, si la persistance de l'immunité est en pareil cas due aux corps microbiens, la rapidité de son apparition est imputable à la présence de la sensibilisatrice. Autrement dit, l'animal, vacciné par le virus sensibilisé, bénéficierait, dans les premiers jours, d'une immunité passive à laquelle succéderait, dans la suite, une immunité active.

Cette interprétation, qui était aussi la nôtre, nous paraît aujourd'hui inexacte. Nous sommes plutôt porté à croire que la sensibilisation fait subir au virus un commencement de digestion et, allégeant ainsi le travail des phagocytes, elle accélère de ce fait la mise en liberté de l'antivirus. L'immunité, que confère le vaccin sensibilisé, n'est donc pas passive d'abord et active ensuite. Elle est d'emblée celle que confère le vaccin ordinaire, avec cette différence que, sa désagrégation par les leucocytes étant plus rapide, la libération de l'antivirus demande un délai plus court.

par le sérum, c'est-à-dire, par une albumine étrangère. Ce qui contribue également à faire durer plus longtemps l'effet de l'antivirus d'origine vaccinale, c'est qu'il n'est pas libéré d'un seul coup, la désagrégation des corps microbiens exigeant un certain délai.

Ces caractères différentiels, qui portent sur l'énergie et la durée de réaction entre cellules réceptives et antivirus, deviennent surtout accusés, lors de la vaccination au moyen de virus vivants. Dans ce dernier cas, la persistance d'antivirus dans l'organisme est particulièrement longue : elle peut même être d'une durée illimitée. On sait combien long est quelquefois l'état réfractaire des sujets qui ont traversé une maladie infectieuse ; la maladie ayant disparu depuis des années, le ci-devant malade n'en continue pas moins à bénéficier d'une solide immunité.

Comment concilier ce fait avec notre hypothèse ?

L'antivirus ne devait-il pas aussi disparaître depuis longtemps de la circulation, puisque sa source se trouvait tarie, en même temps que la maladie était terminée ?

La production d'antivirus cesse-t-elle réellement avec la fin de la maladie ? Certes, les symptômes cliniques n'existent plus ; il n'y a donc plus, en apparence, au moins, de virus dans l'organisme. Il peut cependant subsister, dans un recoin de l'organisme, des restes de virus, capables d'alimenter le corps en antivirus et d'entretenir son immunité. Ce n'est qu'une supposition ; elle peut être taxée

d'osée. Qu'il nous soit permis, pour atténuer tout l'audacieux de cette hypothèse, d'invoquer quelques faits.

Ne sait-on pas que des germes, tels que le bacille typhique, le staphylocoque ou le bacille tuberculeux, sont souvent hébergés dans l'organisme pendant des années, sans exclure pour cela chez leur hôte un état florissant de santé? Un jour, à l'occasion d'un traumatisme ou d'une infection intercurrente, ou d'une cause mal déterminée, on voit apparaître, chez ces anciens malades, une ostéite à bacilles d'Eberth ou une ostéomyélite à staphylocoques, témoins d'une infection latente que rien ne laissait soupçonner.

Dans les cas, auxquels nous faisons allusion, c'est le hasard qui révèle la persistance du virus dans l'économie. Mais on connaît également des cas, où le virus ne se cache pas, où il continue à circuler dans le sang, en dépit de l'immunité acquise par l'animal : c'est ce que l'on observe au cours des piroplasmoses. Les cas de microbisme latent sont, à notre avis, beaucoup plus fréquents qu'on le pense ; aussi sommes-nous porté à croire que les immunités durables, qui caractérisent certaines maladies infectieuses, sont dans bien des cas liées aux germes vivants qui survivent à la maladie et qui contribuent ainsi à l'élaboration ininterrompue d'antivirus (1).

(1) Rappelons que, dans ses expériences sur le Hog-choléra, Julius Citron a signalé le fait que les animaux, vaccinés activement et capables de conférer l'immunité passive, conservent des

En résumé, pas plus la rapidité d'apparition de l'immunité que sa durée ne s'opposent à ce que l'immunité, tant active que passive, reconnaisse un mécanisme unique (1).

Et la vaccinothérapie ?

En sa qualité de méthode de « vaccination curative », la vaccinothérapie occupe une place intermédiaire entre l'immunisation active et passive.

Maintenant que nous avons indiqué le mécanisme de l'une et de l'autre, on devine aisément quel doit

germes à l'état vivant pendant six mois (*Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh.*, t. LIII, p. 545, 1906).

(1) Ce que nous venons de dire au sujet de l'immunité peut s'appliquer aussi à l'anaphylaxie.

On croit communément que l'état anaphylactique est dû à des anticorps. Lorsqu'on injecte à un cobaye du sérum de cheval, on attend 12 à 15 jours avant que l'état d'anaphylaxie s'établisse. On met cet intervalle sur le compte des anticorps devant être élaborés pendant ce délai. Lorsqu'on injecte à un cobaye du sérum lapin-anticheval, on crée d'emblée l'anaphylaxie, dite passive ; on met celle-ci également sur le compte des anticorps qui sont présents dans le sérum.

Il y a lieu de se demander si les anticorps interviennent réellement dans ces cas : la substance qui sensibilise ne serait-elle pas la même dans l'anaphylaxie active et passive ? Nous ignorons pour le moment sa nature ; mais le peu que nous en savons, nous porte à supposer, qu'elle préexiste dans le sérum de cheval et que son action est seulement masquée par une autre substance qui est également présente dans le même sérum (substance antianaphylactique). Pour que la substance sensibilisante puisse manifester son effet, il faut que l'autre — la substance antianaphylactique — soit d'abord éliminée. C'est pourquoi il faut attendre 12 à 15 jours, en cas d'anaphylaxie active.

C'est pour la même raison que le sérum du lapin-anticheval agit si rapidement : la substance antianaphylactique — qui est probablement liée à la protéine du cheval — se trouve déjà éliminée au cours de la préparation du lapin. Qu'il s'agisse de l'anaphylaxie active ou passive, ce serait, dans cette hypothèse, la même substance et elle ne serait pas un anticorps.

être, à notre avis, celui de la vaccinothérapie.

D'après Wright, qui fut le créateur de la méthode, ce sont les régions saines de l'organisme qui sont appelées à collaborer au profit des régions infectées. Cette collaboration consiste dans l'apport d'anticorps. Pour fabriquer ces anticorps, Wright injecte à ses malades des corps microbiens sous la peau ou dans les veines. La doctrine du savant anglais est, d'ailleurs, assez connue, pour que nous nous dispensions d'entrer dans les détails.

Comme nous l'avons déjà dit, au sujet du traitement des staphylococcies et des streptococcies, la vaccinothérapie, dans notre esprit, a pour but non pas de guérir, mais de circonscrire le foyer infecté. Ce sont les cellules réceptives, encore indemnes, se trouvant au voisinage des cellules infectées, qui doivent être visées au cours de la vaccinothérapie.

Ayant pour mission de veiller à l'intégrité des cellules saines, le vaccinothérapeute doit donc les rendre inaptés à se laisser contaminer par leurs voisines malades. Pour réaliser cette prophylaxie, il met à la portée des cellules, dont il a la charge, de l'antivirus. Ce dernier exerce une double action : il empêche, d'une part, la pullulation du virus sur place ; d'autre part, en venant en contact avec les cellules réceptives saines, en se laissant adsorber par celles-ci, l'antivirus les rend invulnérables à l'égard du virus.

Nous ne saurions faire mieux comprendre ce processus qu'en citant un fait expérimental, qui nous paraît être de même ordre.

Soit un sérum agglutinant. Chauffons-le à 75°. Il n'agglutinera plus : si nous le mettons en contact avec des microbes, ceux-ci resteront épars. Ces microbes inagglutinés, mis ensuite en contact avec du sérum agglutinant, ne s'agglutineront plus. Que s'est-il passé ? Les microbes, bien que n'ayant subi aucune modification apparente, sont devenus invulnérables à l'égard de l'agglutinine.

Nous nous imaginons qu'il se passe un phénomène analogue au niveau des cellules réceptives de la peau, de la paroi intestinale ou de tout autre organe. Le contact, subi par la présence d'antivirus, suffit pour vacciner les cellules réceptives ; dans la suite, celles-ci ont beau se trouver en face des germes virulents, elles n'y réagissent pas plus que si les germes étaient inoffensifs : l'affinité des cellules étant épuisée, elles ont cessé momentanément d'être réceptives (1).

La vaccinothérapie, telle que nous la concevons, ne diffère donc en rien, quant à son mécanisme, de la vaccination active : elle porte son action sur les cellules réceptives saines ; son caractère est uniquement prophylactique.

Notons, en passant, que ce caractère prophylactique se retrouve même dans les sérums les plus actifs, antidiphtérique ou antitétanique ; ceux-ci également ne font qu'empêcher les toxines de se

(1) Rappelons que cette conception d'épuisement de l'affinité des cellules nous rapproche de celle formulée par Pasteur, qui attribuait l'immunité des poules vaccinées contre le choléra à l'épuisement des matières nutritives dans le sang.

fixer sur les cellules, plutôt qu'ils ne guérissent les cellules déjà malades.

Quel que soit le procédé mis en œuvre pour obtenir l'immunité — que l'on procède à la vaccination active ou à la vaccinothérapie — le principe de l'immunisation est toujours le même : il repose sur la préservation des cellules réceptives appropriées, c'est-à-dire, de ces cellules qui sont les premières attaquées par les virus, de ces phagocytes fixes ou locaux, au niveau desquels s'engage la partie essentielle de l'infection.

Nous sommes porté à admettre qu'il en soit pareillement dans le cas de certains sérums antimicrobiens. Il n'est pas impossible que les bons effets des sérums antiméningococcique, antistreptococcique ou de quelques autres, soient moins dus aux anticorps connus qu'aux antiviruses agissant dans le sens que nous venons d'indiquer (1).

On savait, depuis Bichat, qu'il y a dans chaque organe des systèmes cellulaires doués de caractères spéciaux, tant au point de vue de la structure anatomique que de leurs fonctions physiologiques. Les faits montrent aujourd'hui que cette différenciation des cellules s'étend au domaine de l'infection et de l'immunité. N'avons-nous pas constaté, au cours de

(1) Un fait intéressant a été récemment signalé par Matsumoto au sujet du sérum anticharbonneux. Injecté *sous la peau*, ce sérum préservait des lapins contre la mort à la dose de 1/4 c. c. ; injecté *dans les veines*, à la dose de 2 c. c., c'est-à-dire cinq fois plus forte, ce sérum était incapable d'empêcher la septicémie charbonneuse (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, t. XL, 30 juillet 1924, p. 425).

ces recherches, que certains groupes de cellules sont susceptibles de s'infecter et de s'immuniser pour leur propre compte, sans que l'organisme tout entier y soit intéressé ?

Nous avons vu que, à l'égard de certains virus, la peau est beaucoup plus qu'un simple « fourreau protecteur » (1). Nous avons vu qu'il en est de même de la paroi intestinale, capable, à l'occasion, de remplir un rôle des plus actifs, aussi bien dans l'infection que dans la défense. On arrive ainsi à la conception que tout virus a sa cellule, toute cellule — son immunité.

C'est en nous inspirant de ces idées relatives au mécanisme de l'infection et de l'immunisation, que nous nous sommes efforcé d'obtenir un meilleur rendement, en utilisant des préparations, pour la plupart, déjà connues. L'immunité la plus solide étant celle que confère l'infection naturelle, il était tout indiqué, lors de la vaccination artificielle, d'emprunter les voies que suivent les virus, lors de leur pénétration dans l'économie. L'immunisation par voie cutanée ou par voie buccale, préconisée dans le présent ouvrage, n'est, en somme, qu'une application du vieux principe : *natura non vincitur nisi parendo*.

(1) E. Metchnikoff. *Immunité dans les maladies infectieuses*, p. 423.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Préface.</i>	5
CHAPITRE PREMIER : Charbon.	
I. — ÉTAT DE LA QUESTION PENDANT LA PÉRIODE DE 1860 A 1920 : <i>a.</i> — <i>Bactéridie</i> : Ravages du sang de rate. Fréquence de la pustule maligne chez l'homme. Idées que l'on se faisait des causes de ces infections. Premières recherches de DAVAINE en 1850. Accueil qui leur a été fait. Opinion de DELAFOND en 1860. Démonstration de DAVAINE que les bactériidies constituent seules le virus charbonneux. Objections de JAILLARD et LEPLAT. Critiques de COLLIN, de SIGNOL, de Paul BERT. Intervention de PASTEUR et triomphe des idées de DAVAINE	9
<i>b.</i> — <i>Infection naturelle</i> : Rôle des animaux enfouis dans la terre. Expériences de Pasteur. Transmission du virus par les vers de terre. Reproduction du charbon par voie digestive. Prophylaxie anticharbonneuse. Recherches de DAVAINE sur la pustule maligne et le rôle des mouches. Contamination par la voie cutanée	17
<i>c.</i> — <i>Vaccination</i> : Expérience de PASTEUR sur le choléra des poules. Non-récidive du charbon. Virus atténués. Expérience de Pouilly-le-Fort	22
II. — ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION (1921 A 1925) : <i>a.</i> — <i>Recherches personnelles</i> : Réaction cutanée chez le cobaye à la suite du badigeonnage de la peau rasée au moyen du premier vaccin. Effets du badigeonnage au moyen du deuxième vaccin chez le cobaye neuf comparativement	

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
au cobaye déjà badigeonné avec le premier vaccin. Cutivaccination du cobaye par badigeonnage. Cutivaccination par injections intradermiques. Mécanisme de l'immunité anticharbonneuse. Absence d'anticorps. Rôle de l'appareil cutané dans l'infection charbonneuse. Non-réceptivité des autres appareils. Explication de l'immunité générale consécutive à la cutivaccination. Remarque générale sur l'autonomie des organes	26
<i>b. — Recherches faites par divers auteurs :</i> BALTEANO étudie la réceptivité de divers organes du lapin et l'immunisation du cobaye par la voie cutanée. VALLÉE constate la cutiréceptivité des bœufs. BOQUET fait ingérer du virus aux cobayes; il trouve des bactériidies dans le sang et fait ressortir l'importance du traumatisme cutané dans la production du charbon. Expérience de même ordre consistant dans la ponction du péritoine renfermant des bactériidies. Recherches de PLOTZ sur les lapins auxquels on introduit sous la peau des ampoules renfermant des bactériidies. Leur non-réceptivité marchant de pair avec l'absence d'immunisation. Résultats discordants de BACHMAN, BELTRAMI et ROMAT; leur explication par le traumatisme persistant de la peau. Injections sous-muqueuses de BOQUET. Charbon sans œdème cutané. Recherches de AÏTOFF sur la non-réceptivité de la muqueuse oculaire. Non-réceptivité de la muqueuse respiratoire. Mécanisme de l'immunisation anticharbonneuse. Objections de LEDINGHAM	39
<i>c. — Application du principe de la cutivaccination à des animaux de grande taille :</i> Recherches sur les chevaux de BROcq-ROUSSEU et URBAIN. Expérience de NICOLAS dans l'Armée du Levant. Expérience de VELU sur les moutons. Conclusions générales	57

CHAPITRE II : Staphylococcies et Streptococcies.

Staphylocoques et Streptocoques; leur rapprochement avec la Bactériidie. Difficulté de vaccination active et passive. Affinité des Staphylo- et Streptocoques pour la peau.	69
 I. — VACCINATION ANTISTAPHYLOCOCCIQUE. Lésions produites par le Staphylocoque, en injection sous-cutanée, chez le cobaye normal. Lésions chez le cobaye vacciné : au	

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
moyen de cultures entières sous la peau, dans la peau et sur la peau. Vaccination au moyen de pansements. Apparition rapide de l'immunité exclut la participation des anticorps et plaide en faveur de l'immunisation locale	73
<i>Cultures filtrées</i> de staphylocoques, ou antivirüs. Leurs caractères : action inhibitrice exercée sur le Staphylocoque ; résistance à la chaleur ; spécificité ; affinité pour l'appareil cutané ; pouvoir vaccinant ; action faible par toute voie autre que la peau. Pansements à l'antivirüs staphylococcique. Expériences sur les lapins	75
<i>Vaccination antistreptococcique</i> . Difficulté de vaccination chez l'homme et les animaux de laboratoire. Cutivaccination au moyen de cultures chauffées ; cutivaccination en nappe. Pansements à l'antivirüs chez le cobaye. Résultats superposables à ceux obtenus avec les pansements antistaphylococciques. Vaccination comparative des cobayes, sous la peau et dans la peau. Immunisation locale des lapins dans la peau et dans la plèvre contre les streptocoques. Infections oculaires chez le cobaye et le lapin. Immunisation locale contre le streptocoque, le staphylocoque et le pneumocoque. Etude histologique de la cornée vaccinée et non vaccinée	83
II. — RÔLE DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES DANS LES STAPHYLOCOCCIES ET STREPTOCOCCIES HUMAINES. Localisation des staphylocoques chez l'homme sain : oreille externe, oreille moyenne, conjonctive, cavités vaginale, utérine, nasale, etc. Localisations ostéo-articulaires, cardio-vasculaires, rénales ; leur point de départ cutané. Voies de l'infection	
	97
<i>Vaccinothérapie. Observations</i> : Furoncle de l'oreille. Folliculite agminée. Anthrax du menton. Phlegmon des gaines. Abscès ostéomyélitique. Pyodermite du nouveau-né. Fistule pleurale. Pleurésies à streptocoques. Infection puerpérale. Conjonctivite chronique. Phlegmon du sac lacrymal. Blessure de la cornée. Blépharite ulcéro-croûtée. Dacryocystite bilatérale	104
Mode d'action des cultures filtrées chez l'homme. Pansements antiseptique et aseptique. Avantages du pansement spécifique	119

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
CHAPITRE III : Dysenterie.	
Affinité du bacille dysentérique pour la paroi intestinale. Inoculation du virus dans les veines : lésions anatomiques ; constatations bactériologiques. Infection limitée à l'appareil intestinal. Effet de l'endotoxine dysentérique.	122
Inoculation du virus sous la peau : lésions anatomiques ; constatations bactériologiques. Infection limitée à l'appareil intestinal. Différence de virulence, suivant la voie d'inoculation, en rapport avec la réceptivité de l'intestin.	125
Insensibilité apparente de la voie gastro-intestinale ; ses causes. Effet de l'ingestion de bacilles dysentériques tués ; effet de l'ingestion de la toxine dysentérique	130
Difficulté de vaccination sous la peau chez l'homme ; essais faits en Russie, en France, en Grèce. Vaccin sensibilisé .	133
Vaccination des animaux de laboratoire : expériences de DOPTER, CHVOSTEK, SHIGA. Expériences personnelles. Variations du pouvoir agglutinant au cours de la vaccination <i>per os</i>	135
Imperméabilisation de la paroi intestinale. Immunité consécutive à l'ingestion de bacilles dysentériques tués ; immunité consécutive à l'ingestion de la toxine dysentérique. Immunisation des souris	140
Nature de l'immunité obtenue par voie buccale. Rôle de l'intestin. Expérience de CH. NICOLLE et CONSEIL sur l'homme	143
Relations des épidémies de Versailles et de Pétrograd. Travaux de la Commission des Epidémies de la Société des Nations ; vaccination des réfugiés à l'île d'Hydra, au Phalère, au Lazaret Saint-Georges, à Kokinia	146

CHAPITRE IV : Etats typhoïdes.

I. — ETUDE DE L'IMMUNITÉ EN RAPPORT AVEC CELLE DE L'INFECTION : Faible virulence des bacilles typho-paratyphiques rendant difficile cette étude. Vaccins préservant le cobaye contre la péritonite typhique ne protègent pas contre l'état typhoïde. Critérium de l'immunité.	153
Fièvre typhoïde du chimpanzé ; ses caractères. Essais de METCHNIKOFF sur des souris nouveau-nées. Infection paratyphique chez le lapin : localisation élective du virus dans l'intestin. Analogie avec les localisations observées chez le chimpanzé.	156

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Fléchissement de l'immunité naturelle du lapin, après l'ingestion de bile. Propriétés de la bile. Sensibilisation par la bile des lapins infectés. Lésions anatomiques et répartition du virus dans les organes, à la suite de l'infection <i>per os</i> et dans les veines. Mécanisme de l'action de la bile. Action sensibilisante de la bile chez le cobaye. Perméabilisation de la paroi intestinale sous l'influence de la bile : anaphylaxie alimentaire des cobayes adultes et ingestion de la toxine tétanique chez la souris.	161
II. — VACCINATION ANTITYPHIQUE EXPÉRIMENTALE AVANT LA GUERRE : Vaccination des anthropomorphes par voie buccale. Vaccination des lapins et des souris par la même voie.	
	173
Expériences de vaccination après la guerre. Ingestion du virus paratyphique chez le lapin normal et chez le lapin sensibilisé par la bile. Immunisation <i>per os</i> du lapin sensibilisé au moyen du virus chauffé	180
Mécanisme de l'immunité. Rôle des anticorps. Mode d'action de la bile. Expérience de La Flèche. Expérience de Roumanie	187
Objections formulées au sujet de l'emploi de la bile. Valeur des vaccinations sous-cutanées chez l'homme. Conclusions	196

CHAPITRE V : Théorie.

I. — PÉRIODE PRÉHISTORIQUE : Vaccination contre les morsures des serpents, la variole et la péripneumonie	203
Période pastorienne. Vaccination contre le choléra des poules. Théorie de l'épuisement. Théorie humorale des savants allemands. Conception de PFEIFFER. Théorie des deux substances de BORDET. Théorie cellulaire de METCHNIKOFF. Théorie des chaînes latérales d'EHRlich	205
II. — IMMUNITÉ NATURELLE CONTRE LE CHARBON DANS LA SÉRIE ANIMALE : larve du scarabée, grillon, limace et escargot, poissons, grenouille, crocodile, poule, pigeon, chien et rat. Rôle de la chimiotaxie	
	211
Virulence ; sa relativité suivant l'espèce et, chez la même espèce, suivant le tissu. Charbon chez le cobaye	217
Charbon chez le lapin neuf et vacciné ; mécanisme de l'in-	

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
fection et de l'immunisation chez l'un et l'autre. Chimio- taxie et rôle respectif des cellules réceptives de la peau et des globules blancs	218
Cellules réceptives de la paroi intestinale. Ingestion de la bile ; son importance dans l'immunité naturelle et dans l'immunité artificielle. Rôle respectif des cellules récep- tives de l'intestin et des globules blancs.	221
III. — ACCOUTUMANCE DES CELLULES AUX POISONS, EN GÉNÉRAL :	
Accoutumance des cellules réceptives de la peau et de l'intestin au cours de l'immunisation. Mécanisme de l'im- munité acquise au point de vue de la théorie de l'immu- nité locale.	224
Analogie avec de l'anaphylaxie. Immunisation considérée comme une désensibilisation des cellules réceptives . .	227
Mécanisme de la vaccination artificielle. Antivirus. Rôle des phagocytes : désintégration des corps microbiens, mise en liberté d'antivirus et fabrication de cytolysines antimi- crobiennes.	229
IV. — RÔLE DES ANTICORPS DANS L'IMMUNITÉ ACQUISE : aggluti- nines, bactériolysines, sensibilisatrices	
Absence de parallélisme entre anticorps et immunité. Con- ception de l'immunité en dehors des anticorps. Anticorps considérés comme produits excrémentitiels.	231
Rôle des anticorps dans l'immunité passive. Action combi- née d'anticorps et d'antivirus. Unité du mécanisme de l'immunité, malgré les différences apparentes : durée de l'immunité et rapidité de son apparition	233
Vaccinothérapie ; rôle des cellules réceptives. Mécanisme de la vaccinothérapie ; son caractère préventif. Rôle du contact dans les phénomènes biologiques. Conclusions. .	235
TABLE DES MATIÈRES.	241
	247



