

4

LE MÉCANISME

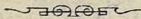
DE

# L'IMMUNITÉ

REVUE CRITIQUE

PAR

LE DOCTEUR **E. MALVOZ.**



**LIÈGE**

IMPRIMERIE H. VAILLANT-CARMANNE

Rue St-Adalbert, 8.

—  
1888

4

LIMBIC SYSTEM

REVISED EDITION

BY DR. J. H. W. M. ...

... ..

LE MÉCANISME

DE

# L'IMMUNITÉ

REVUE CRITIQUE

PAR

LE DOCTEUR **E. MALVOZ.**



**LIÈGE**

IMPRIMERIE H. VAILLANT-CARMANNE

Rue St-Adalbert, 8.

—  
1888

(Extrait des Annales de la Société médico-chirurgicale de Liège.)

La Société médico-chirurgicale de Liège, en décidant l'impression d'un travail, laisse à l'auteur la responsabilité de ses opinions.

(Décision prise par la Société, dans la séance du 9 février 1888.)

LE

## MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ.

---

Il existe un certain nombre de maladies infectieuses dont une première atteinte confère presque sûrement à l'individu contaminé l'immunité vis à vis d'atteintes ultérieures. Quelles sont donc les modifications imprimées à l'organisme à la suite du développement de ces affections ? Pourquoi, dans ces conditions, les éléments des tissus sont-ils devenus si réfractaires à une nouvelle évolution de la maladie ? Jusqu'en ces dernières années, rien n'était plus flottant, moins précis, plus contradictoire que les notions en cours sur ce sujet. Tant que la cause intime des maladies infectieuses a été méconnue, la réponse à cette question ne pouvait se traduire que par les hypothèses les plus vagues et les plus obscures. Il fallait la détermination de la nature de l'agent essentiel de ces maladies, il fallait l'introduction dans la science de la notion du parasitisme microbien, pour éclairer le grand et mystérieux phénomène de l'immunité ; il fallait surtout les découvertes doctrinales des écoles de Paris et de Lyon dans le domaine de la vaccination, pour provoquer ce admirable mouvement au développement magnifique duquel nous assistons encore aujourd'hui. Ce sont là des problèmes dignes du

plus haut intérêt, non seulement de celui qui s'attache à toutes les conquêtes purement scientifiques, mais dignes encore et surtout de toute l'attention que l'on doit aux résultats pratiques de principes déjà si retentissants par eux-mêmes ; car, à la solution de cette question du mécanisme de l'immunité, est liée la question capitale des vaccinations. Vaccination et immunité sont, en effet, deux faits tellement connexes que leur étude se confond absolument : toute découverte capable d'éclaircir le mécanisme de l'immunité a une importance absolue, puisque, de son application pratique à la prophylaxie des maladies infectieuses, il peut découler des conséquences d'une incalculable portée.

Comment donc un organisme, ayant une première fois cultivé un microbe virulent, est-il devenu rebelle à une culture nouvelle ? La première évolution du parasite a-t-elle épuisé le terrain, en le privant de certaines substances indispensables à son propre développement ? Ou bien, au contraire, à la suite de leur passage, les micro-organismes ont-ils stérilisé véritablement le milieu organique, en y laissant des substances solubles, ptomaines ou autres, contrariant leur multiplication ultérieure ? Ou bien encore, ne faut-il voir dans cette résistance qu'une accoutumance de l'organisme, ou une augmentation de son énergie réactionnelle à la suite d'une première culture du parasite virulent ?

C'est encore PASTEUR qui vint poser le premier jalon dans la voie de ces recherches. Dans ses belles expériences sur le *choléra des poules*, un fait l'avait vivement frappé : si on sème dans un bouillon de culture le microbe de cette maladie, la multiplication du parasite s'arrête bien avant l'épuisement de la matière nutritive.

Rapprochant ce fait de ceux qu'il venait d'observer chez les animaux, où il avait reconnu que le microbe le plus virulent ne peut plus se développer dans le corps d'une poule vaccinée préalablement par le microorganisme atténué, PASTEUR ne pouvait manquer de reconnaître une analogie frappante entre les deux phénomènes. Si la culture s'est arrêtée dans le bouillon, si les parasites virulents ne peuvent plus se développer là où ont poussé les microbes atténués, c'est ou bien que certains matériaux nécessaires à la nutrition des organismes ont disparu, ou qu'il s'est formé des substances empêchant leur développement. A la suite de quelques expériences, sur lesquelles nous n'insistons pas, PASTEUR crut devoir se rallier à la première hypothèse : étendant cette notion à l'explication de l'immu-

nité elle-même, il admit que celle-ci doit être attribuée à la disparition de l'une ou l'autre substance, nécessaire au développement du microbe virulent, et consommée par le microbe atténué injecté en vaccin (\*).

La seconde hypothèse, celle de l'immunité produite par les substances solubles sécrétées par les microbes, explication entrevue déjà par TOUSSAINT, soutenue par CHAUVEAU, paraît avoir reçu, dans ces derniers temps, une éclatante confirmation dans les travaux de ROUX et CHAMBERLAND, CHARRIN, etc.

Il semblait que le problème de l'immunité pût se traduire dans l'une ou l'autre des solutions précédentes : mais on avait compté sans les importants résultats que devaient mettre en lumière les travaux du professeur METSCHNIKOFF, d'Odessa, sur le rôle des corpuscules blancs dans la protection de l'organisme contre l'invasion des infiniment petits.

Cette théorie de la *phagocytose* est trop importante pour que nous ne rappelions pas ici sur quels fondements elle s'appuie.

Personne n'ignore que l'amibe, les infusoires flagellés et ciliés englobent les corps étrangers très petits qui se trouvent à leur portée. METSCHNIKOFF a également observé que chez les animaux composés de plusieurs couches cellulaires, tels que les éponges, les cellules constituant les revêtements interne et moyen de l'animal sont aussi capables d'avaloir les éléments corpusculaires qui se trouvent dans leur voisinage ; et, tandis que chez les êtres supérieurs, les éléments nutritifs sont digérés par des diastases sécrétées par des cellules toutes spéciales, chez les êtres dont nous parlons, la digestion de ces particules s'opère dans l'intérieur même des cellules : c'est une véritable *digestion intra-cellulaire*. Mais, et c'est là le fait bien nouveau mis en lumière par METSCHNIKOFF, ces éléments cellulaires ne se contentent pas d'englober des particules alimentaires ou inertes : cette fonction s'étend aux éléments infiniment petits vivants, aux microbes eux-mêmes.

METSCHNIKOFF a pu observer chez un petit crustacé vivant, la *Daphnie*, petit être souvent envahi par un parasite tout spécial, le *Monospora biscupidata*, les spores de ce dernier avalées par des cellules analogues aux leucocytes et répandues dans le corps de

(\*) Nous devons ajouter que PASTEUR semble s'être rallié, dans les derniers temps, aux partisans de la seconde hypothèse, celle de la vaccination par les substances solubles.

l'animal. Cette absorption leucocytaire protégerait le petit crustacé contre l'invasion des parasites. Le professeur d'Odessa n'hésite pas à voir dans ce fait un véritable rôle prophylactique des leucocytes : d'où le nom de *phagocytes* donné à ceux-ci par METSCHNIKOFF.

Cette première observation a été le point de départ d'une série de résultats extraordinairement féconds. A la suite de recherches sur les animaux supérieurs, METSCHNIKOFF crut pouvoir démontrer que là aussi s'accomplit une véritable lutte des éléments cellulaires contre l'invasion des microbes. L'auteur russe distingue même deux sortes d'éléments préposés à ce rôle et ayant chacun leurs attributs : les *microphages*, qui sont les véritables leucocytes, les cellules migratrices répandues un peu partout dans les tissus, et les *macrophages*, formés d'éléments plus considérables et dont le type se trouve dans certaines grandes cellules de la rate. On savait déjà depuis longtemps qu'à la suite de l'introduction de particules inertes (cinabre, etc.), dans l'organisme, on retrouvait celles-ci surtout englobées dans certaines cellules de la rate, du foie, de la moelle osseuse : suivant METSCHNIKOFF, ces mêmes cellules n'absorbent pas seulement les éléments indifférents, mais encore les éléments virulents eux-mêmes.

Les faits sur lesquels METSCHNIKOFF appuie sa théorie de la phagocytose sont aussi nombreux que variés (1).

Si, par exemple, on introduit sous la peau d'une grenouille, des fragments d'organes d'animaux ayant succombé au charbon, fragments très riches en bacilles virulents, on voit bientôt s'amasser autour de ces fragments une énorme quantité de leucocytes qui, peu à peu, englobent les bactériidies et les digèrent.

Pratique-t-on une inoculation charbonneuse chez des animaux qui, comme la souris, le cobaye, le lapin, succombent facilement et rapidement à l'infection bactérienne, nulle part on ne trouve traces de lutttes entre les bacilles et les phagocytes : l'invasion microbienne est tellement rapide et tellement considérable que les phagocytes ne peuvent intervenir dans la lutte de résistance de l'animal, d'où la mort certaine de celui-ci. Si, au contraire, on inocule à ces animaux un vaccin obtenu par la méthode pastoriennne, vaccin formé d'éléments microbiens bien moins offensifs, l'action des phagocytes se montre des plus nettes : on peut voir les filaments qui composent le liquide vaccinal devenir la proie des leucocytes et se détruire dans

(1) V. Annales de l'Institut Pasteur, 1887.



leur intérieur ; aussi, grâce à ce rôle prophylactique des globules blancs, l'animal ne succombe-t-il pas, suivant METSCHNIKOFF.

Les mêmes phénomènes de phagocytose se manifesteraient encore dans les lésions cutanées de l'érysipèle ; dans les cas mortels, METSCHNIKOFF n'a pas vu les streptocoques de FEHLEISEN au sein des cellules, mais, dans les cas qui furent suivis de guérison, un très grand nombre de leucocytes se montraient remplis de micro-organismes. Ce qui fit conclure au professeur d'Odessa qu'il se produisait une véritable lutte entre les phagocytes et les microbes de l'érysipèle et ce serait dans les cas où les bactéries se multiplieraient hors des leucocytes sans pouvoir être attaquées par ceux-ci que les atteintes deviendraient surtout dangereuses.

Il serait également possible de constater l'action des phagocytes dans l'infection malarique : LAVERAN, MARCHIAFAVA et CELLI, plus récemment COUNCILMAN, ont décrit un curieux organisme auquel ils attribuent un rôle très important dans le paludisme : METSCHNIKOFF aurait pu retrouver ces éléments à l'intérieur des macrophages de la rate et du foie.

On sait que le *spirillum d'Obermeier*, l'agent de la fièvre récurrente, ne se trouve dans le sang que pendant les accès fébriles. Or, METSCHNIKOFF a observé que, s'il n'y a plus moyen de retrouver le parasite dans le sang pendant les périodes d'apyrexie, c'est précisément dans la rate qu'il faut aller le chercher, et plus spécialement au sein des nombreux microphages qui y sont répandus. Les accès de la fièvre récurrente seraient même dus, suivant la théorie du professeur d'Odessa, à la multiplication des parasites dans le sang, et les périodes d'apyrexie correspondraient exactement à l'englobement des parasites par les phagocytes.

Enfin, si dans des maladies comme la lèpre, la tuberculose, les procès pathologiques n'en continuent pas moins leur évolution malgré l'absorption des bacilles par les leucocytes, c'est que, suivant METSCHNIKOFF, dans ces cas, les phagocytes n'ont pas le pouvoir de digérer les bacilles qu'ils ont absorbés : la chronicité de ces maladies serait sans conteste le témoignage de cette longue lutte entre l'activité cellulaire et la puissance virulente des bacilles.

Il n'est pas jusqu'à la suppuration elle-même, dont le mécanisme est si discuté, qui ne s'éclaire vivement par la théorie de la phagocytose : si, à la suite d'une infection par les nombreux agents de la suppuration, tels que les staphylocoques, les streptocoques,

L'émigration des leucocytes à travers les parois des vaisseaux sanguins devient extrêmement abondante, au point de former du véritable *pus*, c'est là la manifestation d'un puissant moyen de défense mis en œuvre par l'organisme contre l'ennemi qui veut l'envahir : les leucocytes s'accumulent autour des éléments parasitaires, les englobent, et le résultat de la lutte est plus ou moins favorable suivant les activités réciproques des uns et des autres.

Tels sont les principaux faits sur lesquels s'appuie la théorie si séduisante et si ingénieuse de la phagocytose. Frappé sans doute de cette part immense qu'il reconnaissait aux phagocytes dans la protection de l'organisme, METSCHNIKOFF n'hésite pas à leur attribuer le plus grand rôle dans l'immunité, naturelle ou acquise, dont jouissent les êtres supérieurs vis à vis de certaines infections parasitaires. On sait qu'on peut conférer artificiellement à des animaux un véritable état réfractaire contre certaines maladies microbiennes, telles que le charbon, le choléra des poules, le rouget, etc. ; il est inutile de rappeler ici les faits doctrinaux si bien mis en lumière par les travaux de PASTEUR et de ses collaborateurs.

Etendant sa théorie de la phagocytose à l'explication de ces phénomènes bien étranges, METSCHNIKOFF suppose que les phagocytes se sont habitués, *par une véritable éducation*, par une sorte d'entraînement progressif, à dévorer des parasites près desquels ils demeureraient primitivement inertes. Et, pour le démontrer, il imagine d'introduire sous la peau de l'oreille d'un lapin, un petit tube de verre contenant des bacilles charbonneux atténués (vaccin), tandis qu'à l'autre oreille, c'est du charbon virulent qu'il dépose de la même façon ; on brise les tubes, on examine après un certain temps : tandis que du côté des bacilles virulents, on ne trouve qu'un peu d'œdème sans réaction leucocytaire, de l'autre côté, on observe la formation d'un véritable *pus*, dans lequel on voit les bacilles atténués englobés par les leucocytes. Nul doute, suivant METSCHNIKOFF, que, si on confère à un animal, par inoculation vaccinale du microbe atténué, l'immunité contre le charbon, c'est qu'on a accoutumé, à la suite de l'injection préventive, les phagocytes à dévorer les bacilles charbonneux vis à vis desquels ils étaient antérieurement impuissants. METSCHNIKOFF explique encore par un mécanisme de ce genre l'immunité conférée contre la rage par des inoculations de virus de plus en plus forts : celles-ci n'auraient pour effet que d'exalter de plus en plus l'activité phagocytaire des globules blancs vis à vis des microbes supposés de la rage.

Personne ne niera qu'aucune théorie n'est aussi séduisante que celle de METSCHNIKOFF et que jamais peut-être on n'a expliqué par des mécanismes aussi simples de nombreux problèmes pathologiques en apparence très compliqués. La *fièvre* elle-même, question tant discutée et toujours ouverte, trouve suivant les partisans de la phagocytose, une explication très facile : d'après les recherches très originales de GAMALEIA, un fervent adepte de METSCHNIKOFF, il résulterait que la fièvre qui accompagne les maladies infectieuses ne serait due ni aux actions chimiques conséquences de l'action directe des microbes sur les tissus, ni aux ptomaines ou diastases sécrétées par les parasites, mais tout simplement à l'action destructive des phagocytes de la rate hypertrophiée sur les microorganismes virulents !

Une théorie aussi importante que celle de la phagocytose, soutenue avec l'autorité magistrale du professeur d'Odessa, devait solliciter vivement l'attention du monde scientifique et devenir le point de départ de nombreux travaux originaux. Avant de rechercher si cette théorie, appliquée au mécanisme de l'immunité, correspondait bien à la réalité des faits, il fallait d'abord contrôler les résultats de METSCHNIKOFF quant à la phagocytose elle-même. Est-il bien vrai que les microphages et macrophages de Metschnikoff ont une si réelle action destructrice sur les parasites *virulents* ?

Quand on a lu les descriptions que donne METSCHNIKOFF, on ne peut nier que les leucocytes ne soient capables d'absorber les bacilles. Mais la question n'est pas de savoir si réellement il se fait dans nos tissus une incorporation des parasites par les leucocytes : ce qu'il faut démontrer, et tout est là, c'est que les phagocytes sont capables d'avalier et de digérer les organismes virulents, *pendant qu'ils sont encore vivants et actifs*. Quand, à l'intérieur d'un leucocyte, nous retrouvons un microorganisme, même dans son aspect normal, celui-ci n'était-il pas déjà mort ou affaibli avant son absorption par le phagocyte ? Des microbes virulents sont introduits dans les tissus ; tout autour d'eux se forme une hyperémie réactionnelle, une multiplication cellulaire, une diapédèse abondante ; des microbes sont avalés par les leucocytes. Mais qui nous dit que ceux-ci ont été absorbés vivants ? Qui nous dit qu'ils n'ont pas été tués déjà, hors de ces cellules, soit par des produits de sécrétion des microbes, produits qui contiennent certainement des substances toxiques, soit par les liquides organiques eux-mêmes ? Si l'activité des leucocytes

se borne à avaler des microbes inertes, tout comme ils absorbent les premiers éléments particuliers venus, la théorie de la phagocytose perd du coup l'immense importance que METSCHNIKOFF a voulu y attacher, car, de puissamment actif, le rôle des phagocytes devient ainsi purement passif et secondaire. Il est vrai que METSCHNIKOFF accorde un grand crédit aux *phénomènes de coloration* pour trancher cette question. Il croit avoir trouvé dans la *vésuvine* une substance colorante bien précieuse à ce point de vue : celle-ci serait incapable de colorer les éléments microbiens vivants. Si, par exemple, à la suite d'une inoculation de bactéries charbonneuses atténuées, on colore avec la *vésuvine* un peu de l'exsudat formé autour du point d'inoculation, on peut constater, suivant METSCHNIKOFF, que les leucocytes entourent par leur protoplasma des bactériidies vivantes, non colorées, et qu'au bout d'un certain temps, les microbes englobés présentent des signes de mort en prenant la couleur brune de la *vésuvine*. Certes, les procédés de coloration ont rendu de grands services dans la solution de bien des problèmes pathologiques : mais, dans une question aussi capitale que celle de la phagocytose, où *une question de doctrine est en jeu*, nous croyons qu'on est en droit d'exiger des preuves qui forcent autrement la conviction que celles fournies par les phénomènes de coloration, actions singulièrement et essentiellement contingentes.

C'est là précisément le reproche qu'on peut faire à un si grand nombre, à la plupart, peut-on dire, des travaux inspirés par la théorie de METSCHNIKOFF. Si un grand nombre de ces mémoires donnent la description de l'absorption de microbes par des phagocytes, il en est très peu qui nous renseignent sur le point essentiel que nous venons de faire ressortir. Le grand travail de HESS ne nous fournit pas cette clef, pas plus que le mémoire de GALEMAERTS, de Bruxelles, qui figure fort bien l'incorporation des bacilles au sein des leucocytes, mais ne nous démontre pas si ceux-ci ont absorbé des éléments vivants ou n'ont fait qu'avalier des bactériidies primitivement tuées en dehors d'eux. BANTI qui, contrairement à WYSSOKOWITSCH, a vu les leucocytes absorber certaines bactéries dans le foie et d'autres organes, à la suite de leur pénétration dans le système veineux, ne nous dit pas plus que les auteurs précédents si les éléments parasites ne peuvent être détruits au sein des tissus par d'autres actions que l'absorption phagocytaire.

Il est bien vrai que LUBARSCH, à la suite de recherches sur l'atténuation du bacille charbonneux dans le corps de la grenouille, croit démontrer que les bacilles sont véritablement digérés vivants par les leucocytes ; il aurait remarqué que les leucocytes absorbent bien moins les bactéries lorsque celles-ci ont été tuées par la coction que quand elles sont inoculées en pleine virulence. Mais cette expérience soulève tant d'objections qu'on ne peut s'y arrêter. D'ailleurs, dans cette question, les opinions varient autant que les expérimentateurs eux-mêmes ; ainsi, pour expliquer le grand fait de l'antagonisme entre certaines bactéries et son application à l'immunisation contre certaines maladies, PAWLOSKY admet que l'inoculation préalable d'une bactérie, autre que celle du charbon, exalte l'énergie des phagocytes, tandis qu'EMMERICH repousse ce rôle des phagocytes et explique les effets obtenus par l'action toxique engendrée par les cellules !

Il semble donc bien que les faits sur lesquels s'appuie la théorie de la phagocytose sont loin d'être aussi concluants qu'ils eussent pu le paraître à première vue ; c'est vraiment dommage, car la simplicité de ce mécanisme physiologique était bien faite pour séduire l'esprit. Mais cette simplicité même devait mettre en garde contre l'extension et la généralisation de la théorie : les phénomènes biologiques sont trop compliqués et trop contingents pour pouvoir être traduits en formules aussi simples.

Pour n'envisager ici que la question de la *suppuration*, par exemple, dont le mécanisme a été si discuté, il est évident que rien ne pouvait mieux satisfaire l'esprit que la représentation, suivant la théorie de METSCHNIKOFF, de ces renforts leucocytaires affluant au point menacé pour annihiler l'action des bactéries !

Mais les choses sont loin d'être aussi simples : si les travaux de ces dernières années, notamment ceux de STRAUS, KLEMPERER, semblaient prouver que toute suppuration est le résultat exclusif d'une irritation produite par des microbes, des expériences entreprises en ce moment au laboratoire du professeur DUCLAUX, à Paris, par M. DE CHRISTMAS, expériences fort bien conduites, que nous avons eu la bonne fortune de pouvoir suivre pas à pas, démontrent bien que le mécanisme de la suppuration est en réalité très varié et très complexe dans ses causes. STRAUS n'a pu produire la suppuration par des agents autres que les microbes, parce qu'il pratiquait ses inoculations dans le tissu sous-cutané du lapin. Mais, en em-

ployant de jeunes chiens, ou en faisant l'injection dans la chambre antérieure de l'œil du lapin, M. DE CHRISTMAS a pu produire la suppuration par des substances chimiques seules, stérilisées au préalable, telles que le mercure, le nitrate d'argent, la térébenthine, etc. Le pus formé ne montrait pas la moindre intervention de micro-organismes. Des cultures filtrées, par conséquent débarrassées de bactéries, du *staphylococcus aureus*, provoquent aussi la suppuration à la faveur de substances chimiques qu'elles contiennent.

Des faits du même genre ont d'ailleurs été annoncés tout récemment par GRAWITZ et LEBER.

Si les faits sur lesquels repose la phagocytose, telle que l'entend METSCHNIKOFF, sont déjà si discutables, la théorie se montre encore bien plus fragile et plus incertaine si on veut l'étendre à l'interprétation de l'immunité. Les belles expériences suivantes de DE CHRISTMAS démontrent que la théorie ne peut être soutenue dans l'extension que lui a donnée METSCHNIKOFF.

DE CHRISTMAS a étudié les effets de l'inoculation charbonneuse chez le *rat blanc adulte*. Celui-ci est très réfractaire au charbon.

Suivant la théorie de METSCHNIKOFF, l'immunité dont jouit cet animal doit tenir à ce que ses corpuscules blancs sont capables de dévorer les microbes spécifiques. Si on inocule le charbon virulent à un rat blanc, l'animal ne contracte pas le charbon mortel, mais, au point d'inoculation, il se développe, après 24 h., une forte suppuration. Ce pus contient beaucoup de bâtonnets, *pour la plupart libres dans le liquide intercellulaire*. Après 48 h., on voit les bâtonnets se dissoudre dans le pus, sans être dévorés par les cellules. Enfin, 24 h. plus tard, les bactériidies sont généralement tuées, comme le prouve le résultat négatif des inoculations du pus à des souris et des ensemcements dans les milieux de culture. Pour démontrer que les bâtonnets de charbon sont vraiment tués dans le pus, *sans être dévorés auparavant par les cellules*, DE CHRISTMAS a aspiré dans des tubes de verre du pus de l'endroit d'inoculation d'un rat blanc inoculé 24 h. auparavant avec du virus charbonneux. Ces tubes, fermés aux deux bouts, ont été maintenus à l'étuve à 36°. Toutes les douze heures, un peu du pus contenu dans le tube est ensemené dans de la gelose et inoculé aussi à une souris. Or, les bactériidies, encore vivantes aux débuts de l'expérience, sont mortes 72 h. à 96 h. après le moment de l'inoculation. On ne peut prétendre que les bâtonnets ont été tués dans ces tubes par les leucocytes :

ils n'ont pu être détruits que par l'action chimique du pus (1).

Si ces expériences démontrent que la suppuration est d'une grande importance à l'égard de l'immunité des animaux envers les maladies infectieuses, que cette suppuration dans le cas du charbon doit être comprise comme une réaction avantageuse de l'organisme contre l'invasion des microbes pathogènes, elles enseignent d'autre part que cette action destructive du pus sur les bactéries a lieu *sans que a phagocytose intervienne* : le pus a une véritable action toxique sur les bactéries, mais sans que celles-ci aient été préalablement incorporées par les leucocytes. Il s'agit là de processus chimiques dont la nature nous est encore inconnue.

Il semble donc bien démontré que la théorie de l'immunité, telle que la proposait METSCHNIKOFF, n'est pas d'accord avec les faits, *au moins avec la portée que lui attribuait le professeur d'Odessa*. Ce rôle, s'il existe, et peut-être les phagocytes jouent-ils un certain rôle dans la destruction des germes dans l'organisme immunisé, est tout à fait effacé à côté d'autres facteurs que METSCHNIKOFF a méconnus.

La théorie qui accorde, dans le mécanisme de l'immunité, la plus grande part à des actions chimiques, est beaucoup plus en faveur actuellement et a pour elle l'appui de preuves solides et bien établies.

C'est TOUSSAINT qui, le premier, émit l'idée que la vaccination était due à des substances solubles, déposées dans l'organisme par l'inoculation préventive, substances rendant une nouvelle culture du microbe difficile ou impossible.

TOUSSAINT pratiquait ses vaccinations charbonneuses, et avec grand succès, au moyen de cultures chauffées à 55° : suivant lui, les bactériidies étaient tuées à cette température et l'immunité ne pouvait être conférée que par des substances solubles élaborées par elles-mêmes. Mais PASTEUR démontra bientôt que la température de 55° n'était pas suffisante pour tuer les bactéries du charbon, qu'il était resté des microbes virulents dans les cultures de TOUSSAINT, et que l'immunisation était due à ces bactériidies atténuées.

Malgré l'insuccès de la preuve invoquée par TOUSSAINT, CHAUVEAU n'en devint pas moins un des plus fervents promoteurs de la théorie de l'immunité due « à l'imprégnation des différents milieux orga-

(1) *Phagocytose of Immunity*, af J.-V. CHRISTMAS-DIRCKINCK.—HOLMFELD Copenhague, 1887. Nord. med. Archiv. B. XIX, n° 4.

» niques par le poison soluble ou toute autre matière dissoute résiduelle, provenant de la première évolution microbienne. » La démonstration de ce mécanisme, dans les recherches de CHAUVEAU, reposait surtout sur l'acquisition constante de l'immunité par les jeunes sujets nés de mères inoculées du charbon dans les dernières semaines de la gestation et « appartenant à une espèce qui ne se » prête que très exceptionnellement au passage du bacille du sang » de la mère dans celui du fœtus. »

CHAUVEAU observe depuis longtemps, au point de vue de l'immunité, les jeunes moutons nés de brebis charbonneuses : il a constaté que ces animaux sont devenus réfractaires au charbon par immunité acquise dans le ventre de la mère. Or, suivant CHAUVEAU, les bacilles du charbon ne passent que *très exceptionnellement* de la mère au fœtus chez la brebis : il a examiné, à ce point de vue, le sang du cœur des nouveau-nés et ne l'a presque jamais trouvé virulent. Par conséquent, l'immunité ne peut être conférée que par un élément soluble, ayant passé à travers les membranes placentaires, et s'opposant dans les tissus du fœtus à une seconde évolution de la maladie virulente.

Si la théorie proposée par CHAUVEAU semble exacte *d'après d'autres expériences*, il ne paraît pas que les faits sur lesquels le professeur de Lyon l'appuie lui-même doivent être admis sans conteste. Cette question du passage des microbes de la mère au fœtus est, dans l'espèce, une question doctrinale de la plus haute importance. Ne passât-il, chez la brebis pleine, que quelques rares bacilles au fœtus, tout l'échafaudage sur lequel repose la théorie de CHAUVEAU serait renversé. Or, CHAUVEAU n'a examiné que le sang du cœur du fœtus; il n'a pas recherché si le foie, organe où se déverse la veine ombilicale, ne contenait pas de bacilles. Il est d'autant plus vraisemblable de croire que le passage des bactériidies charbonneuses au fœtus chez la brebis est plus fréquent que CHAUVEAU ne l'avait pensé, si on se souvient que le charbon, chez le mouton, se manifeste sous la forme d'une septicémie très hémorragique : tout le monde connaît le *pisement de sang* qui accompagne souvent chez cet animal l'infection charbonneuse. Or, nous avons démontré nous-même que cette circonstance des lésions hémorragiques favorisait singulièrement la transmission des microorganismes au fœtus<sup>(1)</sup>. Il faudrait donc

(1) E. MALVOZ. *Sur la transmission intraplacentaire des microorganismes*. Annales de l'Institut Pasteur, 1888.



repandre cette étude chez la brebis pleine charbonneuse, examiner non seulement le sang du cœur du fœtus, mais le foie surtout, ne pas se contenter d'en ensemercer de petits fragments, mais exprimer l'organe tout entier : car, nous le répétons, pour que la démonstration de CHAUVEAU ait toute sa force, il faut démontrer que pas un bacille ne passe au fœtus.

Heureusement, la théorie si séduisante de la vaccination par des substances solubles a trouvé des bases autrement solides dans les magnifiques résultats obtenus dans ces tout derniers temps par ROUX et CHAMBERLAND. S'il était possible de rendre un animal réfractaire à une maladie par l'introduction de substances chimiques, absolument débarrassées de tout germe vivant, le mécanisme de l'immunité s'éclairerait évidemment d'une lumière toute nouvelle : c'est ce qu'ont tenté de réaliser les deux savants collaborateurs de PASTEUR. Ils sont partis de l'ingénieuse observation suivante : si on prend une culture de *vibron septique* (*œdème malin*, des Allemands), qu'on la filtre sur porcelaine pour la débarrasser de ses microbes, qu'on ajoute le produit filtré à du bouillon neuf, on n'observe pas de multiplication du vibron septique si on l'ensemence dans ce dernier liquide. C'est donc que la pullulation du vibron septique dans le premier bouillon de culture y a déposé un élément nuisible soluble qui rend une nouvelle culture impossible dans le second bouillon.

De là, à essayer l'action de ces cultures filtrées comme liquide vaccinal, il n'y avait qu'un pas. Le vibron septique tue le cobaye avec une effrayante rapidité. Une fois déposé sous la peau, le microbe virulent donne sûrement la mort à l'animal.

ROUX et CHAMBERLAND ont constaté que si on inocule aux cobayes, dans de certaines proportions, du bouillon de culture du vibron septique, stérilisé à 120° ou filtré sur porcelaine pour le débarrasser des microbes, il est devenu dès lors impossible de faire périr les animaux avec le vibron septique le plus virulent. Tandis que les animaux témoins, non vaccinés, meurent en dix-huit heures, les cobayes inoculés avec le liquide vaccinal sont véritablement immunisés, et cette immunité dure au moins trente jours.

Ces expériences sont capitales pour la théorie de l'immunité. ROUX a encore démontré qu'il était possible de vacciner les animaux contre le *charbon symptomatique* en leur inoculant dans le péritoine de fortes quantités de culture du *Bactérium Chauvei* stérilisées à 110° ou filtrées sur porcelaine.

Par des procédés de ce genre, CHANTEMESSE et WIDAL, à la suite de BEUMER d'ailleurs, ont réussi à immuniser des souris contre l'injection de *bacilles typhiques*, au moyen de produits solubles fournis par les bacilles vivants dans du bouillon.

Il convient de rappeler que CHARRIN avait posé un premier jalon dans la voie de ces recherches expérimentales en prouvant que le *microbe du pus bleu*, dont les cultures produisent souvent une infection mortelle chez le lapin, peut devenir inoffensif pour cet animal, ou tout au moins amener beaucoup plus tardivement la mort, si on a eu soin de pratiquer au préalable une injection intraveineuse de la culture *filtrée et chauffée* (1).

HUEPPE a voulu prétendre dernièrement que c'était à SALMON et SMITH, deux observateurs américains, qu'il fallait reporter l'honneur de la découverte expérimentale de la vaccination par des substances solubles. Ces auteurs, au cours de leurs recherches sur le microbe du *Hog Cholera*, infection observée chez les porcs américains, avaient remarqué que les pigeons, inoculés au préalable avec des doses faibles d'une culture chauffée à 58°, résistent à des inoculations du microbe virulent qui tuent les pigeons non vaccinés. Mais ces expériences, quoique antérieures aux travaux de CHARRIN, ROUX et CHAMBERLAND, etc., ne constituent qu'une observation unique : il ne s'agit pas ici, comme dans les travaux de ROUX et CHAMBERLAND, d'un ensemble d'expériences faites systématiquement dans une direction donnée, d'un faisceau de preuves apportées à l'appui d'une doctrine : c'est une expérience isolée, passible de graves objections, jetée incidemment au milieu de beaucoup d'autres d'ailleurs et dont les auteurs américains, en n'y insistant pas, ne paraissent pas du reste avoir saisi eux-mêmes toute la portée.

Il paraît difficile de nier, à la suite des expériences précédentes, en tête desquelles il faut placer les belles recherches de ROUX et CHAMBERLAND, que les principes solubles, excrétés par les microbes, ne jouent un très grand rôle dans le mécanisme de l'immunité. Certes, il est très probable que l'immunité pour les diverses maladies, ne reconnaît pas toujours les mêmes causes et il faudrait se garder de généraliser trop vite les résultats d'expériences, vrais

(1) FOA et BONOME avaient aussi remarqué qu'en stérilisant par filtration les cultures du *Proteus vulgaris* de Hauser et les inoculant aux lapins, on les immunise contre l'injection d'une grande quantité de la culture toxique du *Proteus*.

pour des cas particuliers. Il n'en est pas moins exact que cette théorie montre dans quelle voie il faut s'engager pour aborder le problème; elle nous donne en outre la clef qui nous permet de comprendre des faits restés jusqu'ici très obscurs et nous conduit même à prévoir de nouvelles conquêtes (1). Si la théorie se généralise, grâce à l'appui que lui apporteront de nouvelles expériences, qui nous dit, en effet, que ces substances chimiques vaccinales ne pourront être préparées pures et étiquetées dans des flacons, tout comme les alcaloïdes de la thérapeutique? Rien de plus simple que de les introduire alors *en très petite quantité* dans l'organisme, pour immuniser ce dernier contre telle ou telle maladie déterminée.

ROUX et CHAMBERLAND vont plus loin encore : ils se demandent s'il n'est pas permis d'espérer, dès à présent, que pour les maladies à *récidives* elles-mêmes, on pourra trouver des matières vaccinales. Pour le moment, disent-ils, les maladies à rechutes ne paraissent pas pouvoir être prévenues par le système des inoculations préventives, *parce que le microbe qui les cause trouve dans l'organisme comme un terrain toujours plus fécond*. Un microbe peut se cultiver indéfiniment dans le corps d'un animal parce que « avec les » matériaux qu'il y trouve, il ne fait aucune de ces ptomaines qui » arrêtent son développement. C'est pour cela qu'il donne lieu à une » maladie pour laquelle une première atteinte ne confère pas l'immunité, c'est-à-dire une maladie à récurrence. *Sur un terrain nouveau* ou *dans des conditions nouvelles*, cet organisme pathogène » formera peut-être des matières qui, introduites dans l'organisme, » le rendront réfractaire à son action. Si le microbe pathogène ne » forme ces substances dans aucune des conditions qu'on aura pu » réaliser, il faudra demander à d'autres microbes de les élaborer. » Les expériences par lesquelles EMMERICH a montré que la culture » du coccus de l'érysipèle dans le corps des lapins leur donne l'immunité pour le charbon, prouvent non seulement la possibilité de » vacciner une maladie par une autre, mais font croire que les produits élaborés dans les cultures par d'autres microbes, *même* » *inoffensifs*, pourront entraver l'action d'un microbe pathogène et » rendre réfractaires les animaux, à condition d'inoculer des doses » suffisantes (2). »

(1) Cet article était écrit avant la très importante communication de GAMALEIA sur la vaccination du choléra : c'est en s'inspirant des principes et des méthodes de l'école pastoriennne que l'auteur russe a réalisé ses expériences décisives.

(2) PAWLOSKY a obtenu l'immunisation contre le charbon par l'injection préalable du

Nous ne pouvions mieux faire que de transcrire ici cette partie du mémoire de ROUX et CHAMBERLAND pour montrer combien leur travail est puissamment suggestif.

Si un animal peut être vacciné par l'action de substances solubles, sécrétées par des microbes mais débarrassées de ces derniers, que devient dès lors le rôle des phagocytes dans l'immunisation conférée à un organisme? L'action des phagocytes passe évidemment, dans ces circonstances, au second plan. Si les microbes virulents déposés dans les tissus d'un animal réfractaire ou immunisé sont tués par des actions chimiques, les phagocytes n'assistent plus qu'en spectateurs à ces mystérieuses relations; leur rôle se borne à s'emparer des cadavres de ces microbes, comme ils s'empareraient de tout corps inerte à leur portée, et voilà pourquoi on retrouve microphages et macrophages remplis d'éléments microbiens plus ou moins dégénérés. De là, l'expression pittoresque d'éléments « crématoires » que leur donne WEIGERT.

On a fait d'autres hypothèses encore pour expliquer le mécanisme de l'immunité. Ainsi, on a soutenu que seul l'organe constituant la porte d'entrée ordinaire de la maladie devenait, par le fait d'une première atteinte de celle-ci, plus réfractaire contre l'invasion des microbes spécifiques. Si ces modifications jouent un certain rôle pour des maladies qui ont des portes d'entrée spécifiques, on ne peut étendre cette notion à l'explication de l'immunité quand il s'agit d'infections susceptibles de se manifester à la suite des lésions les plus diverses par leur siège. Il est bien démontré qu'à la suite de l'inoculation vaccinale pour le charbon, l'organisme est tellement réfractaire à l'invasion des bactériidies par toutes les portes, que même l'injection intra-veineuse d'une très grande quantité de spores reste sans effet!

Quant à l'hypothèse de l'immunité par la disparition d'un élément utile à la vie du microbe, elle n'est même plus soutenue, pensons-nous, par PASTEUR lui-même, qui l'avait proposée.

Le professeur DUCLAUX enfin, frappé de ce fait que si les théories

pneumocoque de Friedländer, ou du staphylocoque de la suppuration; mais, tandis qu'il explique cette action par l'énergie exaltée des phagocytes, à la suite de l'inoculation vaccinale, il est bien plus probable que ce sont les produits chimiques élaborés par les pneumocoques ou les staphylocoques, qui ont modifié le terrain au point d'empêcher le bacille du charbon de s'y multiplier.

chimiques expliquent bien l'immunité dans les premiers temps qui suivent la maladie ou l'injection vaccinale, elles faiblissent toutes quand il s'agit d'en expliquer la durée parfois si longue, accorde la plus grande part dans le phénomène de l'immunité à la réaction vitale des cellules elles-mêmes (1). A la suite d'une inoculation vaccinale ou de l'atteinte d'une maladie infectieuse, les cellules de l'organisme, *modifiées sans doute dans leurs propriétés vitales par ces actions chimiques* (suppression d'un élément utile, introduction d'un élément nuisible) transmettent aux cellules-filles leurs propriétés acquises de résistance en vertu de cette grande loi qui gouverne le monde, l'hérédité.

---

Le grand problème de l'immunité et des vaccinations est bien la question à l'ordre du jour en bactériologie. En Allemagne, il faut bien le dire, on est resté trop longtemps dans une réserve non justifiée vis-à-vis du grand fait de l'atténuation des virus et surtout de son immense importance pratique, et il ne paraît même pas qu'on ait entrevu, dès l'origine, toutes les espérances que comportait cette question : car, à part les travaux critiques de KOCH et les expériences de contrôle de LOEFFLER sur la vaccination charbonneuse, à part quelques mémoires isolés de KITT, SCHOTTELIUS, on peut dire qu'il n'était pas sorti, jusqu'à l'heure actuelle, des laboratoires d'Outre-Rhin, l'un ou l'autre de ces grands travaux doctrinaux sur l'atténuation des virus, comparables à ceux qui ont porté si haut le renom des écoles de Paris et de Lyon.

Il semble qu'on se soit enfin dégagé en Allemagne de cette étrange prévention vis-à-vis de la question des vaccinations, il semble qu'on ait enfin compris qu'il n'est pas de recherches de plus grande importance, de plus haute portée scientifique, et plus fécondes en applications pratiques. La preuve de ce changement dans les esprits nous est apportée par le grand mémoire (2) que vient de faire paraître le professeur FLÜGGE, de Breslau : celui-ci a chargé ses collaborateurs, SMIRNOW, SIRÖTININ, BITTER et NUTTAL de reprendre à nouveau la question de l'immunité et de l'atténuation des virus et de soumettre à la critique expérimentale les diverses théories proposées pour

(1) DUCLAUX. *Le microbe et la maladie*, 1886.

(2) *Studien über die Abschwächung virulenter Bactérien und die erworbene Immunität*, Zeitschrift für Hygiene, von Koch-u-Fluegge. Bd. IV, H. II, 1888.

expliquer ces grands faits scientifiques. Ce mémoire apporte d'importants et utiles documents sur cette question capitale.

BITTER et NUTTAL ont, notamment, contrôlé les principaux faits sur lesquels s'appuie la théorie de la phagocytose. Comme il fallait s'y attendre, la théorie du professeur d'Odessa ne sort pas fortifiée, tant s'en faut, de cette nouvelle épreuve. Les deux observateurs de Breslau ont constaté qu'après l'inoculation des I et II<sup>e</sup> vaccins du charbon, les bacilles sont bien tués au point d'inoculation, mais sans intervention leucocytaire.

Chez la grenouille même, NUTTAL a vu un grand nombre de bacilles en voie de dégénération, en dehors des phagocytes.

Quelles sont donc les influences extra-cellulaires qui s'opposent ainsi à l'invasion bactérienne? Nous ne possédions jusqu'aujourd'hui que des renseignements vagues à ce sujet; seul, DE CHRISTMAS avait démontré l'action toxique du pus sur les bâtonnets du charbon. Les expériences nouvelles de NUTTAL fournissent quelques résultats bien inattendus, mais que FODOR déjà avait prévus: les divers liquides organiques, sang, lymphé, sérosité, humeur aqueuse, examinés aussi frais que possible, auraient, à l'état normal, une véritable action toxique sur les bactéries virulentes, action qu'ils perdent d'ailleurs très rapidement en dehors de l'organisme. Il y a là de très utiles indications, sur les moyens dont dispose l'organisme au point de vue de sa protection vis-à-vis des agents virulents, et l'avenir nous montrera tout le parti qu'on pourra tirer des faits entrevus par NUTTAL.

Nous n'en dirons pas autant des expériences de SIROTININ et BITTER, qui ne feront pas avancer beaucoup la question des vaccinations par les substances solubles, et nous avouons franchement que nous attendions plus et mieux de cette partie du mémoire. Ces expérimentateurs ont soumis à leur critique les théories dites *chimiques* de l'immunisation. SIROTININ aura beau nous dire qu'il a fait une longue série d'expériences pour rechercher si les produits de la vie des microbes peuvent empêcher le développement ultérieur de ces mêmes microbes ou d'autres espèces; que, s'il a pu observer ainsi *dans les cultures artificielles* l'arrêt de développement, celui-ci est dû simplement aux modifications de l'alcalinité ou de l'acidité du liquide nutritif; il aura beau ajouter que si on rétablit la réaction primitive, le développement des microorganismes reprend de nouveau; cette preuve, invoquée contre l'immunité par les substances

solubles, ne prouve rien. Tout n'est pas dit quand on a constaté ce qui se passe dans un flacon à expérience : certes, il est très naturel d'assimiler les changements survenus dans le corps à la suite de l'évolution des bactéries à ceux que produisent les microbes dans les milieux de cultures artificiels, et l'étude de la biologie des infiniment petits a tiré grand parti des cultures en dehors de l'organisme, par le fait que celles-ci sont entièrement dans la main de l'expérimentateur. Mais il n'en est pas moins vrai, qu'en concluant ainsi, comme le font SIROTININ et BITTER, d'expériences instituées presque exclusivement *in vitro*, on supprime toute la partie *vivante* de la réaction !

Il est bien évident que si l'immunité dont jouit un organisme vis-à-vis d'une maladie, tenait à des influences si palpables qu'on pourrait encore les déceler dans un tube à expérience, *alors qu'on a supprimé le facteur le plus important, appelé faute de mieux, résistance vitale et qui sans doute est d'ordre chimique*, il est évident que si le problème était aussi simple, le mécanisme de l'immunité serait démontré depuis longtemps. Qu'on relise le travail si suggestif de NOCARD et ROUX sur la récupération et l'augmentation de la virulence de la bactérie du charbon symptomatique, qu'on réfléchisse qu'il a suffi de déterminer dans les muscles de très légères modifications chimiques pour permettre au virus atténué de reconquérir sa virulence, et on se convaincra que l'immunité tient à des causes extrêmement fragiles, que les plus faibles changements peuvent la produire comme la faire cesser !

Dès lors, que tirer d'expériences qui, comme celles de BITTER, veulent nous démontrer que le passage d'un microbe virulent dans l'organisme ne l'altère pas chimiquement, en cultivant des bactéries sur des milieux nutritifs préparés soit avec du sang soit avec de la viande d'animal charbonneux, et en constatant que la poussée s'y fait tout aussi bien que dans les milieux ordinaires ? Les conditions de l'expérience sont ici tellement grossières que nous ne voulons pas même insister.

Quel que soit le sort réservé par l'avenir à la doctrine de l'immunité par les substances solubles, il est inconcevable que cette théorie soit attaquée au nom d'expériences aussi défectueuses dans leur principe. PASTEUR, d'ailleurs, n'avait-il pas déjà constaté que le bacille du charbon se cultive très bien dans le bouillon qui lui a déjà servi ? A-t-il jamais songé à invoquer cette preuve contre l'immunité

par les substances toxiques ? Cette expérience ne peut-elle pas signifier tout simplement que le bacille ne forme pas dans le bouillon en question les mêmes ptomaines que dans l'organisme vivant ? Et d'autre part, HOFFA n'a-t-il pas observé que si on cultive le bacille du charbon sur de la viande hachée en bouillie, il donne une ptomaine très active qu'on ne retrouve pas dans les cultures faites avec du bouillon ordinaire ? On pourrait multiplier les exemples à l'infini pour démontrer qu'on ne peut guère invoquer, pour ou contre une théorie, les résultats d'expériences *in vitro*, si on supprime les influences *vivantes*. Il est bien regrettable que les expérimentateurs de Breslau n'aient pas apporté, dans cette partie de leur étude, une plus grande largesse de vues dans la compréhension des faits : car, l'interprétation de leurs résultats, positifs ou négatifs, laisse le champ libre à bien des réserves.

En fin de compte, quelle serait la conclusion de ce grand mémoire ? C'est que nous ne connaissons rien, ou presque rien, sur le mécanisme de l'immunité ! C'est aller beaucoup trop loin. Si obscurs que soient encore ces phénomènes, nous possédons, dès maintenant, comme nous nous sommes efforcé de le montrer, des données précieuses sur l'intervention des agents chimiques dans la vaccination, données dont l'acquisition assure de nouvelles conquêtes pour plus tard.

Le grand fait de l'immunité par les substances chimiques est suffisamment démontré par les expériences de ROUX et CHAMBERLAND, pour que nous envisagions avec confiance l'avenir de cette question. On peut ne pas interpréter ces phénomènes de la même façon que les auteurs français ; on peut, comme FLÜGGE paraît vouloir le faire, les expliquer plutôt par une accoutumance de l'organisme à l'action des poisons sécrétés par les microbes que par la persistance de ceux-ci à l'intérieur des tissus. C'est là une considération plutôt d'ordre secondaire : tout ce que les savants collaborateurs de PASTEUR ont voulu démontrer, c'est qu'il était possible d'immuniser un organisme contre une maladie virulente par des produits retirés des cultures, et débarrassés de leurs microorganismes. C'est là le grand fait expérimental qui ouvre un si vaste champ d'expériences à la thérapeutique, et dont toutes les critiques du monde ne peuvent faire méconnaître la haute importance, quelle qu'en soit l'interprétation.

Enfin, pour finir, enregistrons avec plaisir une constatation qui



achèvera de forcer la conviction chez tous ceux qui pourraient encore douter de l'utilité pratique des vaccinations pastoriennes. Il n'y a pas bien longtemps que la croyance était encore très répandue, surtout en Allemagne, que le principe même de l'atténuation des virus n'était que l'effet probable de quelque adultération des cultures : n'a-t-on pas prétendu, dans certains laboratoires d'outre-Rhin, et nous avons entendu nous-même répéter cette affirmation fantaisiste, que seule l'école de Koch avait le monopole des cultures pures ? FLÜGGE lui-même n'écrit-il pas <sup>(1)</sup> qu' « il se peut que dans » les cultures de PASTEUR, faites constamment sur milieu liquide, » il y ait eu pullulation de bacilles étrangers qui ont amené la » diminution de la virulence ? » Or, BITTER et SMIRNOW, qui ont reçu de Paris, du laboratoire de M. CHAMBERLAND, les vaccins qui leur étaient nécessaires pour le travail dont nous avons parlé, *vaccins purement commerciaux d'ailleurs*, reconnaissent hautement que ces liquides étaient *absolument purs* de tout germe étranger ?

Quant à la réalité elle-même de l'immunité conférée aux animaux, BITTER, qui a cru devoir renouveler encore une fois des expériences si souvent répétées, affirme que les moutons, primitivement inoculés par les vaccins I et II de PASTEUR, sont devenus tellement réfractaires au charbon, leur immunité est tellement solide que les animaux résistent même à l'inoculation intra-veineuse de quantités colossales de bacilles ou de spores du charbon !

On ne pouvait rendre un plus éclatant hommage à la vérité des grandes doctrines, qui sont le triomphe de la nouvelle médecine. Que nous voilà loin de ces incertitudes dont on a accusé la doctrine parasitaire d'être la cause et surtout de cette stérilité dont certains esprits chagrins la prétendaient frappée !

Paris, août 1888.

---

(1) Edition française, page 219.

admettent de la sorte la conservation de leur état qui paraissent en outre  
 douter de l'utilité pratique des expériences proposées. Il n'y a  
 que deux jugemens que le chirurgien doit rendre sur ces objets.  
 L'un est en faveur de la pratique que le chirurgien veut suivre, l'autre  
 est en faveur de la théorie. Le premier est le plus difficile à rendre  
 certain, car il est fondé sur l'expérience, et l'expérience est une  
 chose qui ne se peut pas mesurer, et qui ne se peut pas peser.  
 Le second est le plus facile à rendre certain, car il est fondé sur  
 la logique, et la logique est une science qui se peut mesurer et  
 peser. Le premier est le plus important, car il est le plus difficile  
 à rendre certain, et le plus difficile à rendre certain est le plus  
 important. Le second est le plus facile à rendre certain, car il est  
 le plus facile à rendre certain, et le plus facile à rendre certain  
 est le plus facile à rendre certain. Le premier est le plus difficile  
 à rendre certain, car il est le plus difficile à rendre certain, et  
 le plus difficile à rendre certain est le plus difficile à rendre certain.  
 Le second est le plus facile à rendre certain, car il est le plus  
 facile à rendre certain, et le plus facile à rendre certain est le plus  
 facile à rendre certain. Le premier est le plus difficile à rendre certain,  
 car il est le plus difficile à rendre certain, et le plus difficile à  
 rendre certain est le plus difficile à rendre certain. Le second est le  
 plus facile à rendre certain, car il est le plus facile à rendre certain,  
 et le plus facile à rendre certain est le plus facile à rendre certain.  
 Le premier est le plus difficile à rendre certain, car il est le plus  
 difficile à rendre certain, et le plus difficile à rendre certain est le  
 plus difficile à rendre certain. Le second est le plus facile à rendre  
 certain, car il est le plus facile à rendre certain, et le plus facile  
 à rendre certain est le plus facile à rendre certain. Le premier est le  
 plus difficile à rendre certain, car il est le plus difficile à rendre  
 certain, et le plus difficile à rendre certain est le plus difficile à  
 rendre certain. Le second est le plus facile à rendre certain, car il  
 est le plus facile à rendre certain, et le plus facile à rendre certain  
 est le plus facile à rendre certain. Le premier est le plus difficile à  
 rendre certain, car il est le plus difficile à rendre certain, et le plus  
 difficile à rendre certain est le plus difficile à rendre certain. Le  
 second est le plus facile à rendre certain, car il est le plus facile à  
 rendre certain, et le plus facile à rendre certain est le plus facile à  
 rendre certain. Le premier est le plus difficile à rendre certain, car  
 il est le plus difficile à rendre certain, et le plus difficile à rendre  
 certain est le plus difficile à rendre certain. Le second est le plus  
 facile à rendre certain, car il est le plus facile à rendre certain, et  
 le plus facile à rendre certain est le plus facile à rendre certain.

1782  
 1783  
 1784  
 1785  
 1786  
 1787  
 1788  
 1789  
 1790  
 1791  
 1792  
 1793  
 1794  
 1795  
 1796  
 1797  
 1798  
 1799  
 1800