



## Diskussionsbemerkungen zu den Kongressvorträgen über Immunität

Elie Metchnikoff

### ► To cite this version:

Elie Metchnikoff. Diskussionsbemerkungen zu den Kongressvorträgen über Immunität. VIIth international congress of hygiene and demography, Aug 1891, London, Royaume-Uni. pp.175-184. pasteur-00738416

**HAL Id: pasteur-00738416**

**<https://pasteur.hal.science/pasteur-00738416>**

Submitted on 4 Oct 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

expliquent leur mort. Cette influence devient manifeste si on se prépare des solutions aqueuses de ces substances après les avoir précipitées avec de l'alcool fort. Ces solutions dans la même concentration dans laquelle elles se trouvent dans le sérum exercent une influence microbicide prononcée sur les germes qu'on y enseme. La presque totalité y meurt, ceux qui survivent ne se développent que très lentement.

Si on chauffe ces solutions aqueuses pendant 1 heure à 60° elles redeviennent assimilables, probablement parceque les substances albumineuses—la sérumbalbumine et la sérumbglobuline—commencent déjà à cette température à subir une légère peptonisation. Si on ajoute du bouillon alcalin à ces solutions leur assimilation se fait très facilement.

L'albumine de l'œuf se comporte à peu près comme le sérum. En état frais elle est fortement microbicide pour les cinq espèces que nous avons examinées et qui n'arrivent jamais à s'y développer. Si on la mélange avec du bouillon ou si on la chauffe jusqu'à coagulation, elle devient au contraire facilement assimilable.

#### DISCUSSION.

**Professor Hueppe** (Prag):—Die Ansichten über die Betheiligung der Zellen und der Säfte gehen zur Zeit wieder so weit auseinander, dass eine Klärung und Verständigung fast unmöglich scheint. Während in der Phagocytentheorie den Zellen die Hauptaufgabe zugewiesen ist, sieht Emmerich in denselben nach seinen heutigen Worten nur einen Irrthum der Natur, und Behring findet sich mit den Zellen kurz mit dem Goetheischen Satze ab, dass Blut ein ganz besonderer Saft sei. Das Blut ist, wie Virchow zuerst hervorhob, ein lebendes Gewebe, und dies muss jetzt sogar noch dahin erweitert werden, dass das Blut auch durch sein lebendes Eiweiss wie alle Gewebssäfte Wirkungen ausübt. Durch die Immunisirung der Thiere gewinnt sogar der Saft, d. h. eben das lebende Eiweiss, neue Eigenschaften antiparasitärer und antitoxischer Art. Aber spricht dies denn gegen die Mitbetheiligung der Zellen? Ich denke Nein, und die Zellen können ruhig diese humorale Phase über sich ergehen lassen und warten und sie werden dann wieder hervorgeholt werden müssen, wie auch schon früher. Die normalen Eigenschaften des Blut- und Gewebssaftes und ihres lebenden Eiweiss sind in ihrer relativen Constanz abhängig von der Constanz der festen Bestandtheile, der Zellen, welche als Ernährungseinheiten sich aus dem Nährsaft nehmen, was sie brauchen, und dies *specifisch* verarbeiten. Darin allein liegt es, dass die Säfte specifische, ev. also auch antiparasitäre und antitoxische Wirkungen *besitzen*. Bei der Immunisirung sind es die für die jeweilige Infektionskrankheit specifisch in Betracht kommenden Organe, Geweb., Zellterritorien und Zellen, welche es erst vermitteln, dass das Blut ev. neue, relativ dauernde antiparasitäre und antitoxische Eigenschaften *annimmt*. Ohne diese Intercurrenz der Zellen müsste die Immunisirung viel schneller eintreten, als dies thatsächlich geschieht, und sie könnte keine Dauer haben, die manchmal doch so lange nachweisbar ist. Das Resultat eines Einflusses auf Säfte allein ist stets die *Mischung*, d. h. die Aufhebung specifischer localisirter Eigenschaften und das Eintreten gleichförmiger Verhältnisse überall. Das ist aber das gerade Gegentheil dessen was wir bei der natürlichen Immunität

finden und bei der Immunisirung künstlich hervorrufen. Jede Immunisirung schafft etwas specifisch neues und dauerndes, so dass stets hinter den an sich labilen und unbeständigen Säften die stabilen, relativ dauernden und zwar specifisch dauernden Zellen stehen *müssen*. Die Zellen bleiben den Säften übergeordnet und jeder therapeutische Fortschritt muss ein zellulärtherapeutischer sein, für den ich an anderer Stelle im Stande war bereits 4 führende Gesetzmässigkeiten zu entwickeln, denen sich auch die Immunisirung durch Säfte als Specialfall untergeordnet erweist. Wenn man meint, dass therapeutische Fortschritte sich erst aus der Kenntniss der Immunisirungs-Möglichkeit durch Flüssigkeiten ergeben und deshalb die Säfte wichtiger sind, so ist dies ein vollständiges Verkennen der Sachlage. Gerade für diese Flüssigkeiten lässt sich experimentell zeigen, dass ihre Wirkung in erster Linie die von nutritiven und formativen Reizen auf fixe und mobile Zellen ist, d. h. dass thatsächlich *die Wirkung der Säfte nur auf dem Umwege der Zellen manifest wird*. Weit entfernt gegen die Zellen zu sprechen, beweisen bei genügend weitgehendem und nicht vorzeitig abgebrochenem Experimente die Säfte selbst nur, dass sie den Zellen untergeordnet sind und von diesen erst in ihrer Wirkung und deren Constanz bestimmt werden.

Bei den Säften selbst müssen wir wieder die Fähigkeit specifisch zu Heilen und zu Immunisiren von der Fähigkeit trennen specifische Giftwirkung zu entfalten. Schon 1887 wies ich nach, dass total abgeschwächte, also keiner specifischen Giftwirkung fähige Bakterien doch immunisiren können, was später auch anderweitig bestätigt wurde. Ebenso kann man mit Culturen, deren specifische Giftwirkung zerstört ist, noch immunisiren, resp. heilen, und Prudden und Hodenpyl realisirten gewissermassen ein Zwischenstadium, indem sie nachwiesen, dass auch todte Tuberkelbacillen im Körper ihre nutritive und formative Reize entfalten. Nur die Wahrnehmung, dass specifische Infectionszellen (unabhängig von ihren giftigen und ungiftigen Stoffwechselproducten) durch ihr specifisches Protoplasma specifische Reize auf specifische Zellterritorien der Wirthe ausüben, erklärt einigermassen, weshalb jede Immunität und Immunisirung *specifisch* ist.

**Professeur Arloing** (Lyons) dit:--Dans l'exposé des travaux relatifs à la théorie de l'immunité, M. Roux a oublié de citer ceux qui attribuent un certain rôle à l'accoutumance des éléments des tissus et notamment de ceux du système nerveux aux produits solubles fabriqués dans l'organisme par les microbes pathogènes, au cours d'une maladie développée accidentellement ou artificiellement.

En 1890, j'ai publié dans les Archives de Médecine expérimentale un court mémoire où j'établis que l'immunité *naturelle* résulte quelquefois d'une indifférence de l'organisme aux toxines microbiennes, tandis que la susceptibilité de certaines espèces animales à quelques maladies virulentes répond à une grande aptitude de ces espèces à servir de milieu de culture aux microbes producteurs des dites maladies.

Dans le premier cas, les organismes indifférents aux toxines peuvent néanmoins se prêter parfois à l'implantation et à la pullulation des microbes producteurs de ces dernières. De sorte que ces organismes servent de *porte-virus* sans qu'on les soupçonne de cette aptitude, attendu qu'ils ne présentent pas les symptômes de la maladie dont ils recèlent le microbe. N'est-ce pas la reproduction des faits qui se passent dans l'immunité artificiellement provoquée, lorsqu'on veut s'assurer de son existence par une inoculation d'épreuve ?

L'immunité ne dépend donc pas d'une cause unique et toujours la même. Elle est probablement la résultante d'influences diverses parmi lesquelles l'inaptitude des organismes, par suite de l'accoutumance, à ressentir les effets des produits sécrétés par les microbes doit prendre place.

L'immunité se présente à des degrés variés. Elle croît à partir d'une certaine période de la maladie, et elle persiste plus ou moins longtemps après la guérison, en dépit de la rénovation de la partie liquide de l'économie. L'accoutumance des éléments aux effets d'une toxine rend parfaitement compte de ces particularités. Au surplus, dès l'instant qu'on l'admet pour les phagocytes, je ne vois pas la raison pour laquelle on se refuserait à l'étendre à d'autres éléments fixes de l'économie.

**Professor Fodor** (Budapest) sagte:—Ich glaube zum ersten Male experimentelle Beweise geliefert zu haben, dass die Theorie von Metschnikoff zur Erklärung des Kampfes des Körpers gegen Bacterien nicht im Allgemeinen angenommen werden kann. Ich wies nach, dass Bacterien (Anthrax) aus dem Blute, und zwar auch ausserhalb des Körpers, schnell verschwinden, ohne dass man dieselben in den Blutzellen (lebend oder todt) auffinden könnte. Buchner wies nach, dass selbst Serum des Blutes diese Wirkung ausübt. Ich habe diese *Tödtung* gewisser Bacterien entgegen des *mechanischen Phagocytismus* einer chemischen Wirkung des Körpers—einem *Cytochemismus*—zugeschrieben.

Ich glaube, dass die Berechtigung dieser Auffassung derzeit hinlänglich bekräftigt ist.

Meine weiteren Untersuchungen sprechen auch für diese Auffassung. Ich konnte durch Erhöhung der Alkalinität des Blutes im lebenden Thiere selbst (wie es nach den Versuchen von Behring als wahrscheinlich erschien) die Widerstandskraft des Thieres gegen Anthrax erhöhen. Zu diesen will ich heute nur noch hinzufügen, dass die Erhöhung oder Verminderung der Alkalinität des Körpers gegen *verschiedene* Bacterien eine *verschiedene* Einwirkung aus zu üben scheint; während bei Anthrax die Alkalisierung die Widerstandskraft erhöht, scheint dieselbe nach meinen bisherigen Erfahrungen bei Schweinerothlauf und auch bei Sepsis die Widerstandskraft zu vermindern.

**Professor Ehrlich** (Berlin) spricht über die durch Ricin und Abrin erzeugte Immunität, die durch die Anwesenheit antitoxischer Substanzen bedingt ist. Specieller bespricht er die Vererbungsfrage. Nachkommen hochimmuner Väter sind nicht immun. Dagegen sind Nachkommen immuner Mütter (in der 4-8 Woche geprüft) relativ immun, allerdings erheblich geringer als die Mutter. Es scheint sich hier nicht um eine wahre (auf Modification des Keimplasmas beruhende) Vererbung zu handeln, sondern nur um die intrafoetale Uebertragung von Antiricin und Antiabrin.

**Dr. Kitasato** (Tokio) sagte:—Wie ich im vorigen Jahre mit Herrn Behring gemeinschaftlich publicirt habe, macht das mit Jodtrichlorid gegen Tetanus künstlich immunisirte Kaninchen-Blut die Mäuse nicht nur für Tetanus refractär, sondern es bringt schon ausgebrochenen Tetanus zur Heilung. Diese Thatsache beweist also, dass das *künstlich* immunisirte Blut gegen eine acut verlaufende Krankheit wie Tetanus wirksam ist.

Dagegen hat es sich herausgestellt, dass von Haus aus gegen Tetanus immunes Hühnerblut andere Thiere weder immunisirt, noch die ausgebrochene Krankheit zur Heilung bringt.

Es muss also zwischen dem Blute des künstlich für Tetanus refractär gemachten Kaninchen und von Haus aus gegen Tetanus immunen Huhnes irgend ein Unterschied sein.

**Professor Victor Babes** (Bucharest) :—*Experimente über Hundswuthimpfung.*—Meiner Meinung nach ist die Frage der Ursache der Immunität noch nicht aufgeklärt, eben deshalb haben Thatsachen zur Klärung derselben grossen Werth. Die Resultate, über welche ich berichten will, haben noch insoferne Interesse als es sich kaum um eine bacterielle Erkrankung handelt.

(1.) Zunächst habe ich versucht, Hunde und Kaninchen durch Impfung mit albuminösen Substanzen, oder mit den precipitirten löslichen Fermenten, welche aus Gehirn an Wuth verstorbenen Thieren gewonnen wurden, immun zu machen. Dies gelingt aber nicht. Diese Substanzen erzeugen ein eigenthümliches Fieber.

(2.) Virulente Substanzen auf 80° C. erwärmt, verlieren ihre Virulenz, sind in grossen Dosen aber noch wirksam zur Impfung. Auf Temperaturen über 90° C. erwärmt, konnten wir nicht mehr schutzimpfen.

(3.) Die Lymphe der natürlich immunen Frösche zerstört ausserhalb des Froschkörpers in mehreren Stunden das Wuthgift.

(4.) Die virulente Substanz in den Lymphsack des Frosches gebracht, wahrt aber 14 Tage lang seine ganze Virulenz.

(5.) Das Blut hyperimmunisirter Hunde gegen Hundswuth besitzt vorzügliche immunisirende Wirkung bei Hunden. Dasselbe, ebenso wie jenes immunisirter Menschen, wurde in unserem Institute auch in gewissen Fällen neben den Pasteurischen Verfahren mit Erfolg beim Menschen verwendet.

**Mr. Adami** (Cambridge) said :—The opposition exhibited towards each other's views, by the adherents of the cellular and humoral theories of immunity respectively, gives the impression that these theories are incompatible. Is this the case? Undoubtedly the more one seeks to observe phagocytic action, the more one becomes impressed by the important part it must play in the resolution of zymotic disease; one has only to adopt satisfactory methods in order to determine how frequent is the phenomenon. On the other hand the contention of those supporting the humoral theory cannot be gainsaid. Outside the organism, serum and other body-fluids exercise a destroying action upon micro-organisms, and a relationship is capable of being made out in some cases between the extent of immunity possessed by the animal and the bactericidal power of the fluids obtained from it. Hence within the organism, also, the forces must be represented which render the extracted fluids bactericidal. Here, however, comes in the weak point of the humoral theory, or theories—the extracted fluids have a bactericidal power out of all proportion to that obtaining in the humours within the system. This weakness it is which indicates the way whereby the two theories are to be harmonised: there is a "via media." For, in my opinion, phagocytosis alone, though prominent, is not capable of covering the whole field of immunity and the cure of disease. It is difficult, for instance, in the light of the cellular theory to comprehend the resolution of disease by crisis.

If it can be shown that phagocytes and potential phagocytes elaborate substances which possess a well-marked power of destroying bacteria, then many of the difficulties of both theories are explained away. Mr. Metchnikoff's observations upon the existence of digestive fluids in phagocytes and Mr. Hankin's researches upon the bactericidal substances

to be extracted from lymphatic glands show that this is no mere supposition. It is therefore wise to steer a middle course and to accept facts elucidated by the upholders of both theories, to acknowledge that certain cells of the body act as phagocytes, incepting and destroying bacteria, that they accomplish the destruction by means of special substances elaborated for the purpose, that the bacteria-killing substances may, under certain circumstances, be liberated, and when liberated, may—in the extracted blood-serum—be the sole bactericidal agents, or may—during the course of zymotic disease—become powerful auxiliaries to the more direct phagocytic action.

**Dr. Metchnikoff** (Paris) dit : — Vous comprendrez, Messieurs, l'état d'embarras dans lequel je dois me trouver. Plusieurs des orateurs qui vous ont entretenu ont apporté des objections contre la théorie des phagocytes ; dans le peu de temps qui peut m'être donné, il m'est impossible d'entrer dans de longues discussions sur chacun des points qui ont été soulevés. La difficulté pour moi est d'autant plus grande que je dois parler en une langue que je ne connais qu'insuffisamment. Je dois donc avant tout solliciter votre indulgence.

Plaçons nous dès le début sur le terrain des faits et pour faciliter notre tâche choisissons un exemple déterminé et recherchons qu'elle est celle des théories émises sur l'immunité qui l'explique le mieux. Nous n'arrêterons pas notre choix sur un cas favorable pour la théorie des phagocytes, comme par exemple sur les staphylococques de la suppuration, parce que de l'avis presque unanime des auteurs le pouvoir bactéricide des humeurs ne s'exerce pas sur eux. Nous prendrons un exemple où il ne s'agit ni d'une neutralisation de toxines, ni d'une atténuation de la virulence qui laissent encore le virus vivant, mais bien de la destruction complète des microbes pathogènes. Et encore nous choisirons cet exemple parmi les cas d'une propriété bactéricide des humeurs la plus manifeste. MM. Behring et Nissen dans un travail très important exécuté à l'Institut hygiénique de Berlin, ont fait la découverte remarquable du pouvoir bactéricide du sérum des cobayes, vaccinés contre le *Vibro Metchnikovi*, vis-à-vis de ce microbe. Ils ont démontré que tandis que ce vibron se développe sans la moindre entrave dans le sérum des cobayes sensibles à la maladie, il est au bout de trois à cinq heures de séjour déjà totalement détruit dans celui des cobayes vaccinés. MM. Behring et Nissen sont persuadés qu'il s'agit ici d'un cas d'immunité due exclusivement à la propriété bactéricide du sérum des cobayes vaccinés. L'élimination des phagocytes dans ce cas serait d'autant plus parfaite que M. Pfeiffer n'a jamais pu réussir de retrouver des vibrions inoculés à des cobayes vaccinés dans l'intérieur de toutes les catégories de ces cellules (macro- ou microphages).

Le fait constaté dans sept cas par MM. Behring et Nissen est—comme il fallait du reste s'y attendre—parfaitement exact. Le sérum du cobaye vacciné tue les vibrions au bout de peu de temps, tandis que le sérum du cobaye sensible non vacciné leur permet un développement très abondant. Dans une expérience, où les vibrions ensemencés provenaient d'un cobaye mort de la septicémie vibrionienne, ces microbes étaient détruits déjà une heure après leur introduction dans le sérum d'un cobaye vacciné. Dans le sérum du cobaye témoin ces mêmes vibrions se multiplièrent sans entrave.

Voyons maintenant comment se passent les phénomènes dans l'organisme des cobayes vaccinés et sensibles. Inoculons un peu de culture fraîche sur gélose sous la peau d'un cobaye vacciné et d'un autre,

temoin. Très peu de temps après l'endroit inoculé des deux animaux présentent un gonflement; la peau s'enflamme et devient chaude; il se forme un exsudat liquide, qui est presque totalement dépourvu de leucocytes chez le témoin et en renferme un plus ou moins grand nombre chez le vacciné. Quelques (4 à 5) heures après l'inoculation nous trouvons déjà des cas marqués de phagocytose chez le vacciné. Les leucocytes englobent les vibrions, dont un assez grand nombre se trouve encore libre dans le liquide de l'exsudat. Mais bientôt le nombre des leucocytes ainsi que la quantité des vibrions libres englobés augmente; les vibrions deviennent de plus en plus rares et vers quinze heures après l'inoculation on n'en trouve plus du tout. Dans l'exsudat retiré plus tard les vibrions ne se rencontrent qu'à l'intérieur des leucocytes. Chez le cobaye témoin les leucocytes font complètement ou presque complètement défaut dans l'exsudat, dans lequel les vibrions pullulent librement comme dans un liquide de culture artificiel. L'animal ainsi infecté ne tarde pas à mourir.

Si l'on introduit le virus dans la chambre antérieure de l'œil les phénomènes revêtent le même caractère, avec la différence que chez le cobaye vacciné les vibrions libres se retrouvent beaucoup plus longtemps qu'après l'injection sous-cutanée.

Le fait de la phagocytose chez les cobayes vaccinés, nié par M. Pfeiffer, existe incontestablement. Mais peut-être ces phagocytes ne renferment-ils que des vibrions morts, tués préalablement par l'humeur de l'exsudat? Il est facile de se convaincre que ce n'est point le cas. L'exsudatensemencé dans des milieux nutritifs (bouillon ou gélose) donne des cultures au bout de plus de 48 heures s'il s'agit d'une inoculation sous-cutanée, et encore au bout de huit jours si on a affaire avec la chambre antérieure de l'œil. La propriété bactéricide si remarquable dans les expériences avec le sérum préparé et traité d'après la méthode adoptée par MM. Behring et Nissen, fait complètement défaut dans le liquide de l'exsudat. Pour s'en assurer d'une façon tout à fait précise on peut procéder de la façon suivante. Retirons une goutte d'exsudat sous-cutané douze heures après l'inoculation des vibrions et mettons la en goutte suspendue sur une lamelle que nous préserverons contre la dessiccation et que nous soumettrons à une température convenable (25-38°). Nous verrons infailliblement que les rares vibrions libres, encore mobiles, commenceront à se multiplier dans l'exsudat et finiront par envahir la goutte suspendue de celui-ci. Les vibrions peuvent donc vivre et se diviser au moins pendant douze heures dans les humeurs inflammatoires.

Si nous retirons l'exsudat sous-cutané de 15 à 48 heures après l'inoculation du cobaye vacciné, nous ne trouverons que des vibrions emprisonnés dans les leucocytes et cependant encore vivants. Les gouttes suspendues faites avec cet exsudat nous permettront d'observer un phénomène très remarquable. Les leucocytes qui meurent dans la goutte suspendue de l'exsudat en dehors de l'organisme, mais qui renferment des vibrions dans leur intérieur deviennent le siège d'une multiplication rapide. Les vibrions remplissent d'abord tout le contenu du leucocyte qui gonfle d'une façon surprenante et qui finit par éclater. Les vibrions débarrassés de cette façon forment des amas considérables qui continuent leur développement dans le liquide d'exsudat. Je ne connais point d'exemple où le fait d'englobement des microbes vivants pourrait être plus sûrement et plus facilement prouvé que dans ce cas de vibron chez le cobaye vacciné.

Il est donc tout à fait démontré que dans l'exsudat inflammatoire des cobayes vaccinés se ne sont point les humeurs mais les phagocytes qui détruisent les vibrions. La propriété bactéricide du sérum n'est donc pour rien dans cette lutte dans le point lésé. Mais peut-être, dira-t-on, cette propriété bactéricide du sérum entrera en fonction lorsque le microbe pour se généraliser entrera dans le sang? Cette supposition doit être rejetée pour deux raisons. D'abord parce que dans les phagocytes nous voyons le facteur qui détruit les vibrions sur place; ensuite parce que le vibron qui vit dans l'exsudat du cobaye vacciné s'adapte très facilement dans le sérum du cobaye vacciné. Il y croît même mieux que dans le sérum du non vacciné, comme le démontre l'exemple suivant:

Nombre des colonies sur plaque de gélatineensemencées par une anse de platine du sérum:

|                                                                   | Sérum du<br>cobaye vacciné. | Sérum du<br>cobaye témoin. |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Immédiatement après l'introduction des<br>vibrions dans le sérum. | 10,488                      | 6,720                      |
| 1 heure plus tard - - - - {                                       | 1,320<br>440                | 21<br>15                   |
| 3 heures plus tard - - - - {                                      | 302<br>256                  | 47<br>52                   |
| 23 heures plus tard - - - - {                                     | 5                           | 5                          |

*La propriété bactéricide du sérum des cobayes vaccinés ne contribue donc nullement à la destruction des vibrions dans leur organisme, qui se fait par des phagocytes.*

Nous n'avons pas de temps pour analyser ce cas de façon à donner l'explication de ce résultat paradoxal, et je me contenterai seulement de citer ici les expériences de MM. Buchner, Ibener, et Roeder, qui vous ont été communiqués aujourd'hui et qui peuvent expliquer la différence du pouvoir bactéricide dans un tube rempli de sérum et renfermant des rares vibrions et dans le tissu soucutané dans lequel on a introduit une goutte épaisse de culture du même vibron.

Mais peut être, englobé vivant et digéré ensuite par les phagocytes, le vibron a été atténué préalablement dans sa virulence par une action atténuatrice de l'exsudat inflammatoire?

En ce qui concerne cette question importante je dois me borner à dire que dans mes expériences à quelques exceptions près cet exsudat ainsi que les cultures dans le sérum des vaccinés inoculés directement sous la peau de cobayes ou dans le muscle des pigeons leur a donné la septicémie mortelle. Puisque cet exsudat n'est retiré qu'en quantité de quelques gouttes, qu'il renferme déjà un grand nombre de vibrions englobés par les phagocytes, les conditions pour donner la mort sont bien défavorables et pourtant les vibrions se sont montrés virulents. Vu que ces microbes s'atténuent avec une grande facilité dans le bouillon de veau ordinaire, je me suis servi souvent de ces cultures pour inoculer les cobayes. L'exsudat retiré même après un séjour prolongé dans l'organisme du cobaye vacciné a fourni des cultures plutôt plus virulentes

que les cultures originales. *Ainsi les cultures faites avec l'exsudat de la chambre antérieure, retiré cinq et huit jours après l'inoculation de l'animal, ont tué les cobayes en 9 heures, 6 heures et demie et 7 heures, c'est-à-dire ont manifesté la virulence la plus considérable.*

On ne peut donc point appliquer la théorie de l'influence atténuatrice des humeurs pour expliquer l'immunité dans notre cas.

Il reste encore le pouvoir toxicoïde. Mais on peut d'autant moins invoquer ce facteur que c'est justement dans cette maladie vibrionnienne qu'a été démontré pour la première fois le fait remarquable que les animaux complètement vaccinés contre l'infection sont aussi sensibles aux doses toxiques des cultures stérilisées que les animaux non vaccinés. Cette sensibilité se manifeste dans la mort qui survient après les mêmes doses pour les cobayes vaccinés et non, ainsi que dans les phénomènes inflammatoires et fébriles. Ce fait, découvert par M. Gamaleia, a été confirmé par M. Pfeiffer et par moi-même.

*La septicémie vibrionnienne des cobayes nous présente donc une maladie infectieuse dans laquelle de tous les facteurs connus de l'immunité ce sont certainement les phagocytes qui jouent le rôle le plus important. Le fait de la propriété bactéricide du sérum, si remarquable qu'elle soit, ne sert pour rien dans l'acquisition de l'immunité tout à fait comme la même propriété du sang des rats blancs vis-à-vis la bactérie, ainsi qu'il vous a été exposé par M. Roux.*

*L'analyse des faits nous montre donc que dans cette confrontation des différentes théories de l'immunité pour expliquer le cas choisi le plus défavorablement pour la théorie des phagocytes que c'est encore cette dernière qui rend le mieux compte des phénomènes réels, observés sur l'animal réfractaire.*

La théorie du pouvoir microbicide des humeurs, dont l'insuffisance a déjà été reconnue par l'un de ses fondateurs principaux—M. Behring lui-même (D. med. Woch. 1891, No. 19, p. 655), ne peut donc point servir même pour les deux exemples qui paraissaient être les plus probants—le charbon des rats et la septicémie vibrionnienne des cobayes.

La théorie de la propriété atténuatrice des humeurs n'a que peu de faits dans son actif. Dans le premier exemple, découvert par M. Grohman et qui concerne l'atténuation de la bactériémie par le plasma sanguin de cheval la discordance avec l'immunité est évidente, le cheval étant un animal sensible au charbon. Dans d'autres cas cette théorie ne repose que sur des expériences avec les cultures dans du sérum. Quelquefois, il est vrai, le sérum des animaux vaccinés contre le charbon, le bacille pyocyanique, et d'après M. Roger celui de l'erysipèle fournit des cultures de microbes qui ne tuent pas les animaux sensibles. Mais d'abord ces faits sont loin d'être constants, et puis avec ces cultures on introduit non seulement le microbe, mais encore le sérum. Or ce liquide possède quelquefois une propriété d'attirer les leucocytes, comme l'ont démontré MM. Massart et Bordet pour le sérum des lapins vaccinés contre la maladie pyocyanique et M. Roux et moi-même pour le sérum des rats. Cela complique la question et nécessite dans tous les cas une étude plus approfondie. J'ai échoué dans mon intention d'atteindre ce but par la simple raison que les lapins vaccinés contre le charbon et la pneumonie, ainsi que les cobayes vaccinés contre le *Vibrio Metchnikovi* m'ont fourni un sérum qui ne manifestait point de propriété atténuatrice vis-à-vis des microbes mentionnés. Mais ce qui est surtout important dans cette question, c'est que dès qu'au lieu d'expérimenter avec des cultures préparées avec du sérum en dehors de l'organisme, nous nous adressons aux phénomènes qui se passent dans l'organisme réfractaire même, nous

verrons des faits en contradiction avec la théorie atténuatrice. L'exsudat soucutané, ainsi que celui de la chambre antérieure de l'œil des lapins vaccinés contre le charbon, introduit directement sous la peau des cobayes et des lapins, à une époque où la phagocytose est déjà très prononcée donne à ces animaux le charbon mortel.

Il ne faut pas non plus perdre de vue les faits de l'accroissement de la virulence dans l'organisme des animaux réfractaires qui vous ont été communiqués par M. Roux.

M. Behring, le véritable fondateur de la théorie du pouvoir toxinique du sang, a reconnu lui-même que cette théorie ne s'applique facilement que pour des maladies exceptionnelles comme le tétanos et la diphtérie, qui se distinguent par leur caractère essentiellement toxique et par l'absence d'une généralisation des microbes. Comme l'ont prouvé MM. Vaillart et Vincent pour le tétanos, les animaux qui pènnent cette maladie sont déjà naturellement réfractaires contre le microbe. Dans cette immunité contre le microbe ce sont encore les phagocytes qui jouent le rôle important. La propriété toxinique du sang si manifeste, joue son rôle dans l'immunité spéciale contre la toxine.

Si nous faisons toutes les avances à cette théorie et si nous acceptons (à titre purement hypothétique) que le désiratum exprimé par M. Ehrlich est réalisé, c'est-à-dire que la crise dans les maladies infectieuses est réellement due à la formation toute brusque de l'antitoxine, nous verrons même alors que le rôle réservé aux phagocytes sera encore très important. Parmi les maladies à crise citons les fièvres récurrente et paludique comme les mieux étudiées. Admettons que la crise est réellement provoquée par la destruction de la toxine dans l'organisme; mais une fois que le microbe reste vivant il peut se multiplier de nouveau et occasionner une rechute plus grave que la première. Nous savons à présent que chez le singe les spirilles sont détruits par les cellules et la maladie se termine avec le premier accès; chez l'homme, où les phagocytes n'ont pas dans la plupart des cas été capables de détruire complètement les spirilles, il se produit un second accès, malgré la formation de l'antitoxine. De même pour la fièvre intermittente. *Il est évident que ce n'est que lorsque le microbe est vraiment détruit, privé de vie, que l'organisme peut être considéré comme débarrassé. Eh bien, dans cet acte de la destruction des microbes ce sont justement les phagocytes qui accomplissent le rôle le plus marqué, comme il a été prouvé pour la maladie charbonneuse, un certain nombre d'autres maladies et aujourd'hui encore pour le vibrion de la septicémie vibrionnienne des cobayes, argument qui paraissait au début le plus favorable à la théorie du pouvoir bactéricide des humeurs.*

Depuis que la théorie des phagocytes a été énoncée, elle a soulevé des nombreuses objections basées sur des réflexions théoriques, ainsi que sur des recherches très variées. On a fait la découverte d'un grand nombre de faits très importants et émis plusieurs théories de l'immunité. Mais plus on approfondit la question, plus il devient évident que l'armée des cellules phagocytaires est véritablement une force salutaire qui s'est formée dans la lutte pour l'existence de l'organisme animal. Dans la multiplicité des phénomènes de la guérison et de l'immunité on rencontre une variété de combinaisons très grande. Tantôt les phagocytes agissent seuls, tantôt ils s'associent avec d'autres facteurs qui facilitent leur action. Mais dans tous ces cas nous voyons ces cellules entrer en lutte contre les parasites. Lorsque les phagocytes sont inactifs, c'est un signe ou d'une innocuité absolue du microbe ou au contraire de sa virulence extraordinaire.

Cette théorie des phagocytes, basée sur les principes de transformisme de Darwin et Wallace, peut à son tour rendre des services dans l'étude des phénomènes de l'évolution organique. Les maladies et la résistance de l'organisme contre elles nous présentent l'exemple d'un équilibre encore incomplet. Nous assistons, pour ainsi dire, aux actes de la lutte, et nous voyons devant nos yeux les phénomènes de la sélection naturelle mêmes.

Il serait à désirer que cette association de la science médicale avec la biologie pure soit définitive. Je pense que toutes deux en retireraient de grands bénéfices.

**Dr. Hans Buchner.**—Anschliessend an die Worte von Hüppe möchte ich nur, um Missverständnissen vorzubeugen, bemerken, dass die Thätigkeit von Zellen bei der Immunität auch nach meiner Auffassung keineswegs ausgeschlossen sein soll, da die ursprüngliche Erzeugung der schützenden Stoffe jedenfalls auf die Function der Zellen zurückzuführen ist. Was ferner die Darlegungen des Herrn Metschnikoff betrifft, so fehlt es wohl an Zeit, um nochmals ausführlicher auf das Thema einzutreten. Andererseits gestehe ich gerne zu, dass die ganze Frage schwierig und complicirt genug ist, um auch einen von dem meinigen abweichenden Standpunkt begreiflich erscheinen zu lassen. Ueberhaupt gehört es zu den wenig dankbaren Aufgaben, in einem Gebiete zu theoretisiren, wo beinahe täglich neue Thatsachen entdeckt werden, die vielleicht im Stande sind, die eben aufgestellte Theorie wieder über den Haufen zu werfen. Nachdem mir die ehrenvolle Aufgabe eines Referates zu Theil geworden war, musste ich eine bestimmte theoretische Ueberzeugung aussprechen und vertreten; ich füge aber schliesslich den Wunsch und die Hoffnung hinzu, es möge uns bis zum nächsten Congresse gelingen, so gewaltig an neuen thatsächlichen Erkenntnissen voranzuschreiten, dass wir dann mit wesentlich grösserer Klarheit auf die heute uns bewegenden Fragen zurückzublicken im Stande sind.

---

**Thursday, 13th August 1891.**

DISCUSSION ON TUBERCULOSIS  
(conjointly with Section III.).

---

The Chair was occupied by  
The President, SIR JOSEPH LISTER, Bart., M.D.

---

**Introductory Paper on the *Ætiology* of Tuberculosis in all its  
Relations.**

BY

J. BURDON SANDERSON, M.D., F.R.S., Waynflete Professor of  
Physiology, University of Oxford.

---

THE subject which I have undertaken to bring under your notice for discussion is one of the gravest importance, for there is no disease, acute or chronic, which is so productive of human suffering or so destructive of human life as tuberculosis.