

Il honora la profession médicale par la dignité d'une vie féconde de travail, de dévouement, de désintéressement; il honora l'Université de Bruxelles, dont il répandit au loin le renom, l'Académie dont il agrandit l'autorité au dehors des frontières, le pays dont il fut, dans la sphère de son activité, un citoyen dévoué, un citoyen d'élite. (*Applaudissements.*)

M. LE PRÉSIDENT. — Je remercie M. le docteur Cousot d'avoir si finement fait revivre devant nous le souvenir de notre regretté Collègue van den Corput. Comme vos applaudissements en témoignent, l'Académie s'associe tout entière à l'hommage que M. Cousot a rendu à sa mémoire.

2. SUR la vaccination antituberculeuse par bacilles morts enfermés dans des sacs de roseau; par M. J. F. HEYMANS, Correspondant.

Il y a déjà plus de deux ans que je ne vous ai plus entretenus de la vaccination antituberculeuse; veuillez croire que dans cet intervalle je n'ai pas été inactif, car j'ai fait de très nombreuses expériences et recueilli de très nombreux faits; en ajoutant ces derniers à ceux enregistrés pendant les années antérieures, et en les soumettant tous à une analyse et à une critique sévères, il s'en dégage des conclusions générales qui nous indiquent le chemin à suivre pour aboutir à des résultats plus pratiques, et cela à l'aide de bacilles tuberculeux morts enfermés à l'intérieur de ces membranes dialysantes, dont je vous ai encore parlé dans la précédente séance.

La technique de l'opération de la vaccination ou du placement du sac de roseau sous la peau a été du premier coup rendue si facile et si simple qu'elle est à la portée de tout opérateur.

Il en a été tout autrement pour la confection du vaccin lui-même; je l'ai redit bien des fois, je n'ai jamais été complètement fixé sur le meilleur choix du contenant, c'est-à-dire de la membrane ultrafiltrante ou dialysante, et sur le meilleur choix des bacilles à y mettre; après une très longue étude de ces deux questions, sans prétendre les avoir résolues complètement, j'ai pourtant réalisé des progrès sérieux, comme vous pourrez en juger vous-mêmes par les résultats exposés plus loin.

Au point de vue du contenant, après avoir examiné toutes les membranes artificielles, j'en suis toujours revenu au produit naturel, c'est-à-dire au tube membraneux de roseau, qui nous permet si facilement de préparer des sacs, dans lesquels on peut enfermer les microbes

vaccinants. Seulement, peut-être par défaut de croissance, en tout cas par la manipulation et par la conservation, cette membrane peut présenter des pertuis ou des trous qui laissent facilement passer les microbes y enfermés; de là il a fallu d'abord élaborer une méthode et un dispositif approprié pour mettre tous les sacs, avant de les employer, sous une pression suffisante d'air sous l'eau; dès que les pores atteignent un certain diamètre, ou si la ligature est mal faite, des bulles d'air passent et de tels sacs doivent être rejetés.

Les sacs, tout en étant ainsi triés, peuvent encore parfois laisser passer *in vivo* les bacilles de la tuberculose et cela sans présenter de déchirures, car un nouveau contrôle sous eau par de l'air sous pression est d'ordinaire négatif, de sorte que je me demande si les bacilles de la tuberculose, qui *in vitro* se développent exclusivement à la surface du bouillon et à l'intérieur du sac de roseau, ne peuvent quand même pas *in vivo* passer également à travers cette membrane dialysante, comme les autres microbes, et cela parce que *in vivo* les bacilles ne se développent plus en surface, mais uniquement en profondeur, et qu'ainsi la tension superficielle est supprimée; là où les bacilles tuberculeux se multiplient en profondeur, ils posséderaient donc un pouvoir ultradiapédésique analogue à celui des autres microbes. C'est peut-être grâce à cette diapédèse ou émigration que les bacilles tuberculeux enfermés dans un tubercule parviennent à s'en échapper et à former dans le voisinage du premier de nouveaux tubercules, d'où résultent les agglomérats de tubercules dont la coalescence et la nécrose ultérieures déterminent la formation des abcès et des cavernes tuberculeux.

Quoi qu'il en soit de la nature de cette diapédèse ou de ce passage des bacilles même à travers la membrane apparemment intacte du sac de roseau, j'ai été ainsi amené à étudier les différents moyens qui nous permettent de renforcer cette membrane et de la rendre plus étanche; parmi tous ces moyens, c'est encore le collodion qui remplit le mieux ce but; en l'employant en solution plus ou moins concentrée, en y plongeant le sac de roseau après la pre-

mière ligature et aussi après la seconde ligature un nombre de fois croissant, on peut rendre la paroi de plus en plus épaisse et, par conséquent, de plus en plus résistante contre les déchirures, et en même temps on peut diminuer à son gré la perméabilité et cela au point de rendre la paroi absolument *semipermeable*, c'est-à-dire ne laissant plus passer que l'eau et pas même les ions des cristalloïdes. En un mot, en employant la membrane de roseau comme telle, ou en la collodionnant de plus en plus, nous pouvons préparer des sacs ayant tous les degrés possibles de perméabilité. Au point de vue de la vaccination, la question à résoudre est celle de déterminer quelle paroi perméable donne les meilleurs résultats. Et cela ne se fait pas en un tour de main par les expériences toujours si longues sur la vaccination antituberculeuse. Il n'en reste pas moins acquis dès maintenant que le sac de roseau, comme tel ou collodionné, nous permet de réaliser tous les degrés de perméabilité aux produits dérivants des bacilles tuberculeux y enfermés, comme aussi aux produits de l'organisme qui doivent diffuser à l'intérieur du sac-vaccin.

Nous en venons maintenant à la question si importante du choix des bacilles tuberculeux à introduire dans le sac plus ou moins perméable. Rappelons d'abord que les résultats que je vous ai exposés dans trois communications antérieures (1) ont été obtenus à l'aide de sacs de roseau non collodionnés et contenant le bacille humain, qui fut également employé, mais en injection intraveineuse, par Behring et Koch.

Ces résultats favorables ont été fidèlement observés et décrits, et ils restent acquis. Néanmoins, je n'ai pas continué à employer le bacille humain, et cela parce que depuis des années, me laissant guider par les faits signalés par d'autres et observés par moi, je suis arrivé peu à peu à cette conviction, qui devient de plus en plus intime, que le bacille humain est différent du bacille bovin et qu'il ne se laisse pas transformer dans ce dernier; je me sépare

(1) Cf. ces bulletins ainsi que *Archives internationales de pharmacodynamie et thérapie*, vol. XIV, XVII, XVIII, XIX et XX.



ainsi de la plupart des auteurs qui ont spécialement étudié la tuberculose pour me rallier à l'opinion de Koch, qui était encore presque seul à la défendre au Congrès de Washington, ce qui n'exclut évidemment pas, comme Koch lui-même l'admettait, que le bacille bovin peut parfois déterminer la tuberculose de l'homme. Je poursuis depuis des années des expériences en ce sens et dès qu'elles seront terminées, je vous exposerai les faits, ainsi que les conclusions qui en découlent.

Ayant acquis cette conviction, j'étais naturellement amené à essayer pour la vaccination les deux autres types voisins du bacille tuberculeux humain, à savoir le bacille aviaire et le bacille bovin. J'ai consacré des années à cette nouvelle étude, surtout à celle de la vaccination par des bacilles bovins, réalisant, d'après les résultats obtenus, toutes les modifications techniques possibles. Alors que j'espérais ainsi perfectionner la méthode et obtenir ainsi une immunité plus manifeste, c'est le contraire qui s'est produit, et cela pour des raisons que partiellement j'ai pu élucider, mais qu'il est inutile d'exposer puisque provisoirement la méthode de vaccination antituberculeuse par bacille bovin comme aussi celle par bacille aviaire ne sont pas à recommander.

J'ai alors abordé le problème de la vaccination antituberculeuse, toujours en employant les mêmes sacs de roseau, par un tout autre côté, à savoir en me basant sur des faits et un raisonnement d'un tout autre ordre. Il est connu que les bacilles, même morts, persistent très longtemps comme tels, dans l'organisme, en d'autres mots leur bactériolyse ou autolyse est excessivement lente. D'autre part, les bacilles vivants enfermés dans des sacs mis à l'étuve et transportés successivement dans différents bouillons nouveaux se développent aussi longtemps qu'ils trouvent place, sans se bactériolyser entre-temps; aussi longtemps qu'ils se développent et se multiplient, et pas plus longtemps, ils sécrètent de la tuberculine; en d'autres mots, les bacilles qui sont vivants et virulents, mais ne se divisent pas, ne donnent plus de produits de sécrétion; celle-ci est liée à la multiplication et à la croissance du

bacille. Conséquemment, en vaccinant à l'aide de sacs complètement remplis de bacilles morts, l'effet immunisant sera égal, si pas supérieur, à celui obtenu par des sacs contenant 0,001-1.0 milligramme de bacilles vivants. En effet, ceux-ci ne se multiplient jamais au point de remplir les sacs. D'autre part, il est établi que les corps bacillaires sont riches en tuberculine.

Examinons ensuite quelle quantité de bacilles se trouve dans une masse tuberculeuse donnée; elle peut, d'après les expériences faites, être évaluée au maximum à 1 pour 40000, c'est-à-dire qu'un gramme de bacilles est capable de former dans l'organisme quarante kilos de tubercules, quantité qui ne se trouve dans aucun homme ou dans aucun bovin qui meurt de tuberculose.

Enfin, on sait depuis longtemps que les bacilles morts, à part la généralisation de l'affection, tuberculisent comme les bacilles vivants; injectés sous la peau en quantité suffisante, ils déterminent localement et dans des organes éloignés la formation de nodules et abcès tuberculeux. Ayant tous ces faits devant l'esprit, je me suis demandé ce que feraient les bacilles tuberculeux tués d'abord et enfermés ensuite en grande quantité dans un sac de roseau, lorsque ce dernier est placé sous la peau ou dans la cavité péritonéale d'un animal sain ou atteint de tuberculose. Avant de vous exposer ce qu'ils y font, disons d'abord comment je les tue. Au lieu de le faire par la chaleur, j'ai directement donné la préférence aux agents chimiques les plus inoffensifs, entre autres à l'alcool qui, Koch l'a déjà prouvé, précipite la substance active de la tuberculine brute et cela sans l'altérer. Les bacilles tués ainsi par l'agent chimique sont ensuite introduits à l'état humide ou sec dans des sacs de roseau, à des quantités allant de quelques centigrammes jusqu'à un gramme par sac. Ces sacs pleins de bacilles peuvent être placés sous la peau ou dans la cavité péritonéale d'animaux sains sans altérer leur santé. Le poids de cobayes et de lapins ayant reçu un sac avec gr. 0.5 et plus de bacilles peut augmenter normalement. Nous décrirons plus tard les réactions tissulaires qui se produisent autour du sac; je vous pré-

sente seulement un tel sac ayant séjourné cinq mois sous la peau d'un bovin et qui s'est entouré d'une coque conjonctive très dense. Contentons-nous pour le moment d'enregistrer ce premier fait intéressant que les sacs renfermant une quantité de bacilles capables de former 20-40 kilos de tubercules peut être supporté par les petits animaux, et à fortiori par les bovins, et demandons-nous donc si les sacs renfermant une telle quantité de bacilles, contrairement à ceux tués par la chaleur et injectés en plus petite quantité sous forme d'émulsion, modifient la résistance de ces animaux à une infection ultérieure par bacilles vivants, et ensuite ce qu'ils font chez un animal déjà tuberculeux.

D'abord, un mot sur les conditions différentes sous lesquelles, par exemple, un gramme de bacilles sont présentés à l'organisme d'après qu'ils sont injectés en émulsion sous la peau ou placés en ce même endroit à l'intérieur d'un sac de roseau. Celui-ci représente une membrane dialysante, par laquelle tout doit passer pour entrer ou sortir, et qui mesure seulement de 2 à 4 centimètres carrés de surface; le bacille tuberculeux est épais de moins de  $1\mu$  et long de  $5\mu$ ; il possède une densité voisine de celle de l'eau; le calcul démontre que la surface totale de la masse des bacilles pesant 1 gramme et ayant le volume de 1 centimètre cube est environ 10000 fois plus grande que celle de la membrane du sac; en d'autres mots, le développement de surface d'un gramme chez les bacilles isolés est environ 10000 fois plus grande chez les mêmes bacilles enfermés dans un sac de roseau; conséquemment la surface de réaction, de dissolution et d'absorption pour les bacilles enfermés peut être réduite jusqu'à 10000 fois et même plus, et être prolongée dans le temps dans la même proportion.

Cette considération nous permet immédiatement de comprendre pourquoi 0.1 et même 1.0 gramme de bacilles tués et enfermés dans des sacs de roseau sont parfaitement supportés même par les animaux tuberculeux, alors qu'une émulsion de ces mêmes bacilles les tue inévitablement.

Ceci dit, nous reprenons l'étude de l'immunisation préventive et curative des animaux à l'aide de bacilles morts enfermés dans des sacs de roseau. Tous les auteurs qui ont étudié la tuberculose et la vaccination antituberculeuse savent combien le cobaye et le lapin sont sensibles au bacille et combien il est difficile d'augmenter leur résistance, non seulement vis-à-vis de l'infection tuberculeuse, mais également contre l'intoxication ou infection diphtérique, charbonneuse, etc. J'ai fait de nombreuses tentatives de vaccination antituberculeuse chez le cobaye, à l'aide de bacilles morts, enfermés dans des sacs de roseau; les résultats sont peu marqués au point de vue préventif et curatif; tout ce que je retiens pour le moment de ces expériences faites, c'est que les cobayes vaccinés depuis des mois et infectés ensuite, ou seulement vaccinés deux à quatre semaines après l'infection, ne meurent au moins pas plus vite que les cobayes non vaccinés; dans certaines séries d'expériences, ils semblent même survivre un peu plus longtemps que les témoins.

Au contraire chez le lapin, la différence de survie entre les vaccinés et les témoins peut devenir très manifeste. Pour le prouver, je cite une expérience sur dix lapins dont six sont vaccinés préventivement une seule fois par des sacs renfermant des bacilles morts, et quatre conservés comme témoins; les dix animaux sont infectés ensemble par 0.01 gramme de bacilles bovins; les quatre témoins meurent après 17, 21, 34 et 36 jours; par contre, les six vaccinés respectivement après 53, 54, 61, 62, 63 et 97 jours. Donc, à la même infection, les témoins ont survécu en moyenne pendant 26 jours; par contre, les vaccinés pendant 64 jours; cette expérience, comme d'autres, démontre une différence certaine en faveur des vaccinés; il y a une action préventive.

Voyons maintenant quelle est l'action curative de la vaccination à l'aide de ces mêmes sacs renfermant des bacilles morts.

Pour démontrer qu'elle peut être réelle, je résume l'expérience suivante: le 4 janvier 1911, 14 lapins-neufs sont infectés ensemble par 0.01 gramme de bacilles bovins. Les



neufs lapins qui n'ont pas été vaccinés par la suite meurent respectivement après 11, 20, 21, 21, 39, 47, 47, 51 et 54 jours, soit en moyenne après 35 jours. Les cinq lapins restants furent vaccinés trois fois après l'infection; quatre des vaccinés meurent respectivement après 66, 88, 168 et 177 jours, le cinquième vit encore après plus d'un an. Comme c'est un unicum, je vous le présente en personne, il pèse actuellement 3,300 grammes et vous constaterez avec moi qu'il a un aspect splendide, malgré son infection par 0.01 gramme de bacilles bovins et sa triple vaccination. Cet exemple suffit pour montrer qu'on peut à l'aide de la vaccination curative par bacilles morts enfermés dans des sacs de roseau, retarder considérablement la mort et même l'empêcher. Ce qui est possible une fois doit être la règle quand l'expérience est répétée absolument dans les mêmes circonstances, et pourtant jusqu'ici je me suis efforcé en vain à obtenir au même degré les résultats de l'expérience précitée. En d'autres mots, certaines conditions expérimentales, probablement de la part du vaccin, m'échappent encore.

Si les lapins profitent déjà de l'action curative de cette vaccination, il n'est pas étonnant qu'il en soit de même pour les bovins; chez ceux-ci, allant pour diverses raisons au plus intéressant, je me suis attaché à démontrer également l'influence favorable sur l'infection tuberculeuse déjà existante.

Dans une première étable, sur quatre bêtes à réaction positive, donc tuberculeuses, et vaccinées ensemble, le résultat de la retuberculation pratiquée après sept mois donne 2 R —, 1 R + et 1 R ? Dans une deuxième étable, un premier lot de onze bêtes, ayant réagi et vaccinées ensuite, donne cinq mois plus tard 3 R —, 5 R + et 2 R ? Un deuxième lot de vingt bêtes qui ont réagi sont vaccinées ensuite; le résultat de la retuberculation faite cinq mois plus tard donne 12 R — et 8 R +. Dans une troisième étable, un lot de neuf bêtes tuberculeuses et vaccinées, fut retuberculiné cinq mois et demi plus tard, le résultat fut 7 R —, 1 R + et 1 R ?.

La vaccination par bacilles morts augmente donc d'une

manière notable le nombre des bêtes tuberculeuses qui, à la retuberculation, cessent de réagir. Jusqu'ici, j'ai eu l'occasion de pratiquer l'autopsie d'une quinzaine des animaux vaccinés ci-dessus et l'impression qui s'en dégage est certainement favorable, tant au point de vue de l'étendue que de la nature des lésions.

Voilà les résultats obtenus jusqu'à présent par la vaccination à l'aide de sacs de roseau remplis de bacilles morts; je sais bien qu'ils n'entraîneront pas directement votre conviction; j'ajouterai encore que je me tiens moi-même sur l'expectative; je le puis d'autant mieux qu'actuellement j'ai en cours des expériences nombreuses qui m'apporteront des éléments nouveaux d'appréciation. Comme je puis actuellement expérimenter sur des petits animaux et me renfermer ainsi dans mon domaine, le laboratoire, je puis tranquillement attendre les événements. Toutefois, comme l'espoir fait persévérer, comme tant d'agriculteurs et de pauvres tuberculeux espèrent, sans vous garantir que je pourrai tenir ma promesse, j'ajouterai quand même que je ne désespère pas de pouvoir, dans un avenir pas trop éloigné, vous présenter non pas un, mais vingt, voire cent lapins qui auront échappé à une mort certaine par infection tuberculeuse, et vous démontrer qu'il en est de même chez les bovins.

Dans ces derniers temps, la vaccination antityphique par bacilles tués rencontre de plus en plus de crédit et enregistre des résultats de plus en plus encourageants; je me demande si ces bacilles morts, enfermés dans des sacs de roseau et placés ainsi en bien plus grande quantité sous la peau, n'amèneraient pas une immunité antityphique notablement plus grande; il me semble que toute la vaccinothérapie pourrait donner des résultats bien meilleurs en appliquant les microbes morts sous une forme qui empêche la réaction violente immédiate et qui permet une diffusion lente et une imprégnation successive, car il n'est pas démontré, que je sache, qu'il faille nécessairement, pour immuniser, provoquer une forte réaction locale ou générale, pas plus qu'il ne faut s'enivrer pour devenir

alcoolique; des alcooliques invétérés peuvent ne jamais avoir été ivres.

Qu'il suffit, pour supprimer leur action violente, d'enfermer les microbes morts dans un sac de roseau avant de les porter sous la peau, cela est déjà démontré par les expériences signalées plus haut, à savoir que les cobayes, les lapins et les bovins, tuberculeux ou non, ne présentent pas la réaction que ces mêmes doses de bacilles en injection provoqueraient chez eux. Il en est de même chez l'homme tuberculeux; les bacilles tuberculeux injectés à un malade tuberculeux par exemple sous forme de l'émulsion de la poudre bacillaire de Koch, déterminent déjà une réaction à la dose de 0.01 à 0.001 milligramme, tandis que des sacs de roseau renfermant 1 milligramme et même 1 centigramme de bacilles tués ont pu être placés chez des malades tuberculeux sans qu'une observation minutieuse ait noté aucun des symptômes si bien connus de la réaction caractéristique de la tuberculine ou de la poudre bacillaire, ce qui n'étonne plus si l'on se rappelle, ce que je disais plus haut, à savoir que la surface de contact direct est réduite de 10000 fois. A l'observation ultérieure de démontrer ce qu'inversement une durée d'absorption 10000 fois plus longue donnera chez l'homme tuberculeux comme effet thérapeutique curatif, en tout cas, sera-t-il supérieur à celui des tuberculines injectées à petites doses croissantes?

## DISCUSSION.

M. BORDET. — Messieurs, je n'envisagerai pas dans les détails les faits que M. Heymans a notés en ce qui concerne l'action des microbes tués renfermés dans des sacs de roseau. On sait depuis longtemps (il convient de le signaler) qu'on peut, dans une certaine mesure, augmenter la résistance des animaux en expérience en leur injectant, à titre préventif, des microbes tués. Cependant, l'immunité ainsi obtenue est fugace et très incomplète.

Il me paraît que, dans ses expériences, M. Heymans n'a obtenu que des résultats assez comparables à ceux qui ont été consignés depuis longtemps.

A vrai dire, ce n'est pas sur l'action des microbes tués que je voudrais aujourd'hui attirer l'attention de l'Académie; c'est sur la question des sacs en général. Il n'est pas mauvais que l'Académie sache ce que vaut cette technique, ce qu'elle a pu donner et ce qu'on peut en espérer.

La technique des sacs a été inaugurée et appliquée il y a une quinzaine d'années à Paris par Roux, Metchnikoff, Salimbeni, etc. On a, comme il fallait s'y attendre, songé à l'utiliser en vue d'immuniser contre la tuberculose. Borrel a réalisé à ce propos beaucoup de tentatives, fort analogues à celles de M. Heymans, mais sans résultat appréciable. Jamais l'insertion d'un sac contenant des bacilles tuberculeux n'a protégé les animaux contre l'inoculation du bacille. M. Heymans n'est pas parvenu davantage, par ce procédé, à réaliser l'immunisation. Il n'a pas, semble-t-il, été enchanté de ses premiers essais, consistant à insérer des sacs renfermant des bacilles vivants, puisqu'il éprouve maintenant le besoin de les modifier, en recourant cette fois aux bacilles morts. Et cependant, M. Heymans vient de nous dire, avec une insistance qui n'a échappé à personne, que ses premiers résultats étaient acquis et resteraient acquis. Je considère comme un devoir de faire connaître à l'Académie que cette conclusion n'a pas été confirmée par la Commission chargée de vérifier les résultats des expériences de M. Heymans. Avec mon