

σονται ἀπὸ τῆς πειραματικῆς μολύνσεως. Ὁ ἐρευνητὴς περαιτέρω ἀνεζήτησεν, ἀκολουθῶν νέαν τεχνικὴν, τὴν ἐπίδρασιν in vitro τοῦ ὁροῦ αἵματος τῶν ἀναρρωσάντων ἐπὶ τοῦ ἰοῦ τῆς νόσου. Κατὰ τὰ πειράματα αὐτοῦ ἐπὶ τοῦ ζητήματος τούτου ὁ ὁρὸς ἐξ αἵματος ἀσθενῶν παλαιῶν δὲν δρᾷ θεραπευτικῶς δι' ὑποδορείου ἢ ἐνδοφλεβίου ἐνέσεως ἢ καὶ loco dolenti κατ' ἀμφοτέρας τὰς ἐντοπίσεις τῆς νόσου.

Ἐπὶ πλέον ἢ ἀναζήτησις ἐξουδετερωτικῶν οὐσιῶν εἰς τὸ αἷμα, ἐρευνηθεῖσα εἰς σημαντικὸν ἀριθμὸν ἀσθενῶν, ἀπέδειξεν ὅτι αἱ οὐσίαι αὗται εὐρίσκονται εἰς ἐλαχίστην ποσότητα, καὶ ὅτι διὰ τὰ ἐπιτευχθῆ ἢ ἐξουδετέρωσις τοῦ ἰοῦ, ἔστω καὶ λίαν ἤραιωμένου, ἀπαιτοῦνται μεγάλα ποσὰ ὁροῦ.

Τὰ νέα ταῦτα γεγονότα, ἐν συνδυασμῷ μὲ τὸ διάφορον τῆς ρηθείσης ἀντιδραστικότητος τῶν ἰσθῶν, ἀποδεικνύουσι κατὰ τὸν ἐρευνητὴν τὸ οὐχὶ σμικρᾶς σημασίας γεγονός, ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ἀνοσίαν, ὅτι δηλαδὴ οἱ χαρακτηριστῆρες καὶ ἡ ἐν γένει ἐξέλιξις τῆς φλεγμονῆς ἐξαρθῶνται ἐκ τῆς ἰδιαζούσης ἀντιδραστικότητος ἐκάστου ἰστοῦ καὶ οὐχὶ ἐκ τῆς παρουσίας ἀντισωμάτων, διότι ταῦτα κατὰ τὴν νόσον ταύτην εἶναι μικροῦ βαθμοῦ καὶ ἀνενεργῆ ὡς πρὸς τὴν προφύλαξιν καὶ θεραπείαν. Ἀκριβῶς δὲ ὡς ἀποτέλεσμα τῆς δράσεως τοῦ ἰοῦ τῆς νόσου δέον νὰ θεωρηθῆ καὶ ἡ ἀνοσοποιία, ἣτις ἐπέρχεται, ὡς ἀνωτέρω ἐλέχθη, κατὰ τὴν ἐξέλιξιν τῆς ἀδενίτιδος, εἰς τοὺς λοιποὺς ἀπομεμαρυσμένους τῆς λοιμώξεως ἰστούς. Τελικῶς ὁ κ. Καμινόπετρος ὑποστηρίζει ὅτι τὸ νέον τοῦτο γεγονός, ὅτι δηλαδὴ ἡ λοιμώξις καὶ ἄρα ἡ ἀνοσία ἐξαρθᾶται ἐκ τῆς ἰδιαζούσης ἀντιδραστικότητος ἐκάστου εὐπαθοῦς ἰστοῦ, θὰ ἐφαρμόζηται ὄχι μόνον εἰς τὴν νόσον Nicolas-Favre ἀλλὰ καὶ πιθανώτατα καὶ εἰς ὅλας τὰς νόσους, μόνον δὲ κατὰ βαθμὸν θὰ ὑπάρχῃ διαφορά.

ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑ.—Nouvelles recherches sur l'immunité dans la lymphogranulomatose vénérienne. Existence d'une réactivité particulière propre à chaque groupe de tissus réceptifs, déterminant l'évolution de l'infection, par J. Caminopetros.

Ἀνεκοινώθη ὑπὸ κ. Α. Κούζη.

Nos recherches antérieures sur l'immunité de la lymphogranulomatose vénérienne nous ont permis de constater certains caractères qui lui sont particuliers tels que l'indépendance de l'infection inguinale et de l'infection rectale, la très longue durée de l'évolution de l'infection rectale et l'apparition d'un état réfractaire des autres groupes de tissus réceptifs, créé par l'infection déjà installée rectite ou adénite¹. Ces faits ajoutés à ceux

¹ J. CAMINOPETROS, L'immunité et ses caractères particuliers dans la lymphogranulomatose vénérienne, *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1938, 120, N° 27, p. 114.

déjà connus c.à.d., la réaction allergique de la peau à l'injection intradermique d'antigène spécifique et la présence de substances neutralisantes du virus dans le sérum des malades, nous ont amenés à soutenir que l'évolution différente et l'issue contraire de l'infection dans le cas de rectite et dans le cas d'adénite sont dues plutôt à la différence de réactivité de ces tissus qu'à la présence des substances neutralisantes du virus dans le sang ou qu'à l'action de l'immunité générale.

Des expériences que j'ai faites récemment confirment tout à fait cette conception importante au point de vue de l'immunologie. De plus elles nous incitent à attribuer l'état allergique cutané ainsi que l'état réfractaire général à l'action directe du virus vivant, qui est toujours présent dans le sang au début de l'adénite comme nous l'avons montré (loc. cit.).

Il nous a été facile par l'injection d'antigène spécifique ou de virus dans les tissus lésés d'observer la différence de réaction de ces tissus. En effet alors que l'injection à la dose de 1 à 2 cc. d'antigène ou de virus dans l'épaisseur du bubon est suivie quatre heures après de fièvre élevée, d'une durée de 48 heures, accompagnée d'augmentation très grande du volume du bubon et d'infiltration de la peau sous-jacente, la même dose dans le cas de rectite, injectée dans la muqueuse rectale ou dans la masse d'une végétation périanale ne produit pas de réaction appréciable. Déjà en 1935 nous avons rapporté que la réactivité de la région balano-préputiale est de beaucoup inférieure à celle de la peau; il faut également rapprocher de ce fait la présence et persistance de virus dans les organes génitaux de la femme et de l'homme sans lésions apparentes ainsi que la rareté de l'apparition du chancre lymphogranulomateux. Depuis la fin du mois d'Août de l'année courante nous avons pu éprouver plusieurs séries de malades, atteints d'adénite ou de rectite par injection d'antigène ou de virus, d'une part dans le tissu ganglionnaire et d'autre part dans la muqueuse rectale et dans les végétations périanales. Ces expériences ont été chaque fois complétées par l'épreuve de l'inoculation de virus et par la recherche des substances neutralisantes du virus dans le sérum des malades.

Nous avons aussi recherché si l'antigène spécifique injecté dans la veine ou sous la peau à de sujets neufs, plusieurs fois par semaine et pendant une longue période peut provoquer l'apparition dans le sang de substances neutralisantes du virus ou de l'allergie cutanée et si enfin par ce procédé on peut protéger l'organisme contre l'infection expérimentale.

En même temps nous avons étudié d'une part l'action préventive du sérum de convalescents d'adénite ou de malades atteints de rectite contre l'infection expérimentale du cobaye, provoquée par l'injection de virus dans les tissus de la région inguinale et d'autre part l'action curative d'un tel sérum dans les cas de rectite ou d'adénite, en différentes périodes de leur évolution, par injection sous-cutanée, intraveineuse ou enfin dans les tissus lésés.

1.—*Epreuve de l'injection d'antigène ou de virus dans les tissus lésés chez des malades atteints d'adénite.*

Nous avons pu éprouver jusqu'ici plusieurs malades atteints d'adénite au total 22 dont la maladie dans la majorité des cas se trouvait en pleine période d'état. Voici leur numéro dans notre fichier avec la date de leur maladie au moment de l'épreuve.

1. b., N° 19, 8^e jour.—2. Bol., N° 8, 11^e jour.—3. Clal., N° 64, 8^e jour.—4. Com., N° 14, 5^e mois.—5. Man., N° 18, 7^e mois.—6. Bac., N° 26, 11^e mois.—7. Casc., N° 16, 2^e mois.—8. Const., N° 1, 13^e jour.—9. Cas., N° 72, 16^e jour.—10. Syr., N° 36, 38^e jour.—11. M^{lle} Mor., N° 40, 30^e jour.—12. M^{lle} Git., N° 75, 10^e jour.—13. Bout., N° 77, 10^e jour.—14. Tap., N° 80, 14^e jour.—15. Carart., N° 79, 17^e jour.—16. Pal., N° 83, 6^e mois.—17. Bén. N° 84, 13^e jour.—18. Cyr. N° 95, 17^e jour.—19. Kyr., N° 97, 18^e jour.—20. Anast., N° 98, 45^e jour.—21. Dam., N° 103, 50^e jour.—22. Const., N° 101, 40^e jour.

Chaque malade reçoit en même temps une injection de virus ou d'antigène dans la masse du bubon à la dose de 1 à 2 cc. et une autre dans la peau du bras de 0,4 cc., afin de pouvoir juger chaque fois de l'activité de l'antigène employé. Or, l'injection intraganglionnaire est constamment suivie d'augmentation très grande du volume du bubon et d'infiltration de la peau sus-jacente sur une très grande étendue. Ces phénomènes inflammatoires sont précédés par l'apparition de fièvre élevée avec frissons et sueurs; elle débute 4 à 5 heures après l'injection pour persister jusqu'au surlendemain tandis que les phénomènes locaux ne regressent que très lentement. Si on répète l'injection d'antigène ou de virus à la même dose, à intervalles de 3 à 4 jours on voit survenir après la seconde ou la troisième piqûre un ramollissement du bubon plus ou moins étendu. Chaque fois nous avons eu soin de ponctionner le bubon à l'endroit ramolli et nous avons toujours retiré du pus épais visqueux. Avec ce pus nous avons obtenu constamment l'infection de la souris blanche par inoculation dans le cerveau et la préparation d'un antigène toujours très actif même dans les cas anciens.

2.— *Epreuve de l'injection d'antigène ou de virus dans les tissus lésés, muqueuse rectale et végétations périanales, chez des malades atteints de rectite sténosante et végétante.*

L'injection dans la muqueuse rectale à la dose de 1 à 2 cc. est suivie d'une réaction fébrile élevée au bout de 4 à 6 heures et qui peut persister jusqu'à 48 heures, quelquefois trois jours, mais sans aucune réaction locale appréciable à l'examen rectal. Le malade lui-même d'ailleurs n'accuse aucune gêne du côté du rectum. Dans le cas de végétations périanales, le virus ou l'antigène, injectés à la dose de 1 à 2 cc. profondément dans la masse de chaque végétation, est aussi rapidement résorbé sans apparition de phénomènes inflammatoires locaux appréciables. Néanmoins en répétant les injections dans la masse de la végétation la fièvre cesse d'apparaître après la 4^e ou 5^e piqure et à la fin survient la regression nette de son volume. Ce fait nous a amené à appliquer les injections d'antigène dans la masse des végétations à titre curatif dans 9 cas de rectite végétante et sténosante. Ce procédé peut être également employé pour le traitement de l'adénite; Trois à quatre injections suffisent à produire la suppuration massive du bubon qui regresse à la suite de ponctions évacuatrices de pus ainsi que nous l'avons constaté dans 12 cas d'adénite. A côté de la réactivité de la muqueuse rectale nous avons recherché de connaître aussi celle des tissus des organes génitaux de la femme. Or, l'injection d'antigène ou de virus à la dose de 0,5 c.c. dans les tissus de la fourchette ou du vagin provoque une réaction à peine perceptible; Elle n'égale point celle que provoque la même dose d'antigène injectée dans la peau.

3.— *Epreuve d'inoculation de virus chez des sujets, exempts de lymphogranulomatose, soumis pendant longtemps à des injections intraveineuses et sous-cutanées d'antigène.*

Quatre malades, atteints de maladies mentales judiciaires de pyrétothérapie ont reçu des injections d'antigène par voie sous-cutanée et intraveineuse trois fois par semaine pendant une période plus ou moins longue. Pendant 3 mois chez l'une, 7 mois chez l'autre, 9 mois chez l'avant-dernier et un an et demi chez le dernier. Tous les quatre éprouvés en même temps ont réagi par une maladie manifeste typique. Le premier fut inoculé simultanément au prépuce avec 0,5 c.c. de l'émulsion de la pulpe d'un bubon humain et sous la peau du bras droit avec 1 c.c. Au bout de 17 jours un ganglion de la région inguinale gauche et deux de la région axillaire droite

ont commencé à grossir avec des symptômes généraux très accentués, frissons, fièvre élevée, sueurs profuses.

Le second a reçu sous la peau du bras droit 0,5 c.c. et 20 jours plus tard a présenté une adénite axillaire accompagnée de fièvre etc. Le troisième et le quatrième malade ont été inoculés sous la peau au bord externe gauche du fourreau avec 0,50 c.c. de l'émulsion et l'un au bout de 22 jours et l'autre au bout de 25 jours ont présenté une adénite inguinale gauche.

Chez les quatre malades nous avons alors poursuivi les injections d'antigène par voie intraveineuse et sous-cutanée à titre curatif et nous avons obtenu chez tous la regression de l'adénite en une vingtaine de jours.

Il est intéressant de faire remarquer que chez les 4 sujets la recherche des substances neutralisantes du virus dans leur sérum et la réaction de Frei, pratiquées avant leur épreuve, sont trouvées entièrement négatives. De même la séroflocculation faite à la même époque avec les solutions colloïdale d'or ou d'argent (Lopion Bayer, Collargol Heyden) ou avec l'uréo-stibamine a donné de résultats négatifs.

Le Docteur Wassén a constaté déjà en 1935 l'absence de réaction de Frei positive et la réceptivité à l'infection expérimentale dans une expérience comprenant deux sujets, qui ont reçu des injections répétées de virus tué, antigène de Frei, dans la peau, l'un 5 et l'autre 10 injections et qui furent ensuite éprouvés par inoculation dans la peau avec de l'émulsion cérébrale de souris infectées¹.

4.—*Nouvelles recherches sur la présence de substances neutralisantes du virus dans le sérum des malades, atteints d'adénite ou de rectite, avant et après des injections d'antigène ou de virus.*

Nous avons réalisé trois séries d'expériences, dans lesquelles sont compris tous les malades des expériences précédentes au total 32; l'une en utilisant comme virus l'émulsion au $\frac{1}{20}$ de la pulpe de deux bubons humains et les deux autres l'émulsion au $\frac{1}{10}$ de cerveaux de souris blanches infectées avec une souche de virus, isolé à Paris au mois d'Août 1938 d'un cas d'adénite, en période d'état (souche Tzanck)². Dans tous les cas le sérum à

¹ ERIK WASSÉN, Studies of Lymphogranuloma inguinale from Etiological and Immunological points of view, Lund, 1935.

² Il s'agit d'un malade du service du Dr Tzanck à l'hôpital Saint-Louis et qui a été opéré par le Dr Blondel; nous leur exprimons nos vifs remerciements pour l'intérêt qu'ils ont porté pour nos recherches.

examiner était additionné à l'émulsion virulente dans la proportion de 4 c.c. de sérum et de 0,5 c.c. de l'émulsion. Le mélange après 24 heures de séjour à la glacière était éprouvé d'une part sur Cobaye, par inoculation de 2 c.c. dans les tissus de la cuisse et d'autre part chez des malades atteints d'adénite ou de rectite, par injection intracutanée de 0,4 c.c. Dans nos expériences antérieures nous avons eu soin de centrifuger ou de laisser déposer le mélange et d'utiliser pour les inoculations seulement la partie surnageante en évitant d'aspirer le dépôt de l'émulsion virulente (pulpe de bubons humains).

Or, dans ces trois nouvelles expériences nous n'avons qu'irrégulièrement obtenu la neutralisation sans qu'on puisse faire de distinction entre les cas anciens ou récents d'adénite ou de rectite ou des cas, soumis déjà depuis un certain temps au traitement spécifique par injections sous-cutanées ou intraveineuses d'antigène ou encore les cas, ayant reçu des injections de virus. La lecture détaillée des expériences sur cobaye, en comparaison avec celles antérieurement réalisées, présente un seuil très bas pour les substances neutralisantes du virus. Pour obtenir la neutralisation apparente de virus à la suite de l'injection du mélange dans les tissus de la région inguinale avoisinants avec un groupe ganglionnaire c'est-à-dire avec de tissus très réceptifs il est nécessaire de procéder à des dilutions élevées de virus, celles qu'on réalise par la centrifugation préalable de mélange de l'émulsion virulente et du sérum à examiner.

Aux résultats précédents nous devons rapprocher ceux obtenus par la séroflocculation avec le Collargol (Heyden) solution au $\frac{1}{6000}$ préparée la veille de l'examen ou l'uréostibamine au $\frac{1}{1000}$. En règle générale la flocculation totale avec dépôt volumineux et clarification de la colonne, sus-jacente du liquide s'observait à la période d'état de l'adénite. Au contraire elle devenait imparfaite à la fin de la maladie ainsi que dans les cas, soumis au traitement spécifique, de même que chez ceux qui ont reçu des injections de virus.

5.—*L'action préventive du sérum ou du sang total des anciens malades contre l'infection expérimentale du cobaye et l'action curative de ce sérum dans le cas de rectite ou d'adénite.*

Dans une expérience comprenant 14 cobayes qui ont reçu dans la cuisse ou dans le péritoine du sérum ou du sang total, prélevé chez 17 malades, 12 atteints d'adénite et 4 de rectite et qui furent éprouvés le lendemain

après 24 heures, par l'inoculation dans la cuisse d'une émulsion cérébrale de souris infectées, les résultats furent tels qu'il est impossible de soutenir l'existence d'une action préventive du sérum ou du sang. Ces cobayes sont sacrifiés le 10^e jour après l'épreuve et nous avons trouvé chez tous du côté de l'injection du virus une adénite inguinale d'évolution normale tandis que chez un certain nombre d'eux les tissus de la cuisse opposée présentaient de lésions, dues à l'inoculation du sang.

Dans nos essais sur l'action curative du sérum, injecté à la dose élevée de 20 c.c. simultanément sous la peau et dans la veine ou encore dans la masse de bubons, nous n'avons constaté aucune influence immédiate ou tardive sur l'évolution de l'infection inguinale et rectale.

Ce traitement fut appliqué à de nombreux malades, 11 atteints d'adénite au début ou en période d'état de la maladie et 6 atteints de rectite, avec deux cas récents sans sténose.

Or tous ces malades, restés sous notre observation assez longtemps n'avaient tiré aucun bénéfice du traitement institué.

6.—*Épreuve de l'inoculation de virus dans les autres tissus réceptifs chez des malades atteints de rectite ou d'adénite.*

Dans ces nouvelles expériences nous avons éprouvé 32 malades, atteints d'adénite et 9 de rectite. L'inoculation de virus, chez des malades atteints d'adénite, faite dans la peau du fourreau et dans les tissus du sillon balano-préputial ou enfin dans la peau du bras, n'a jamais provoqué la réinfection inguinale ou l'infection des ganglions axillaires. De même par les mêmes voies d'inoculation nous n'avons jamais obtenu l'infection inguinale ou axillaire chez 9 malades atteints de rectite, éprouvés avec un virus qui a provoqué chez un sujet judiciable de pyrétothérapie, par l'injection dans la peau du fourreau une adénite inguinale typique.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des expériences rapportées ci-dessus nous pouvons conclure ainsi: Dans la lymphogranulomatose vénérienne chaque tissu réceptif possède une réactivité à l'infection qui lui est particulière et qui détermine les caractères et l'évolution de l'infection: Guérison dans les cas d'adénite, au bout de 6 à 8 mois, persistance très longue et évolution de l'infection dans les cas de rectite; enfin rareté des lésions dans les tissus des organes génitaux de la femme malgré la longue persistance de virus.

L'immunité générale, conférée à l'organisme aussi bien par l'adénite que par la rectite, n'exerce aucune répercussion sur l'infection locale elle-même. Cette immunité qui est manifestée par la réaction allergique cutanée et l'état réfractaire des autres tissus réceptifs (groupes ganglionnaires), éloignés du foyer de l'infection, doit être attribuée à l'action directe sur ces tissus du virus circulant dans le sang au début de l'infection. Au contraire l'inoculation de virus tué c'est à dire d'antigène, injecté plusieurs fois par semaine et pendant une longue période, soit par voie sous-cutanée soit par voie intraveineuse, ne peut pas produire l'apparition d'état réfractaire général ni de réaction allergique cutanée et ne peut pas non plus protéger l'organisme contre l'infection expérimentale.

Dans la recherche des substances neutralisantes du virus dans le sang nous avons régulièrement trouvé qu'elles ont un « seuil très abaissé » aussi bien dans la rectite que dans les cas anciens d'adénite même à la suite d'inoculation de virus ou d'antigène. La séroflocculation n'est nettement positive que durant la période d'état de l'infection inguinale.

De plus le sérum des anciens malades, injecté par voie sous-cutanée et péritonéale se montre sans action préventive contre l'infection expérimentale du cobaye. L'injection intraveineuse, sous-cutanée ou encore dans les tissus lésés, d'un tel sérum paraît être également sans aucune influence sur l'évolution de l'adénite ou de la rectite.

Au contraire l'injection d'antigène dans les tissus lésés d'adénite et de rectite exerce une action curative manifeste et peut être appliquée dans leur traitement.

Il est évident que la notion de réactivité particulière propre à chaque tissu réceptif à l'infection, si manifeste dans la lymphogranulomatose vénérienne, doit exister aussi dans toute autre infection.

(Institut Pasteur Hellénique)

ΓΕΩΛΟΓΙΑ.— **Kurzer Bericht über meine geologischen Studien auf Chalkidike***, von **G. Th. Oekonomidis**. Ἀνεκρινώθη ὑπὸ κ. Κ. Μαλτέζου.

Chalkidike zerfällt, nach meinen geologischen Untersuchungen dortselbst, in zwei tektonische Hauptzüge:

I.— In die, den westlichen Teil der Halbinsel aufbauende, autochthone, endodinarische Subzone, bestehend aus mesozoischer, ophiolitischer Erup-

* Γ. Θ. ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΟΥ. Προκαταρκτικαὶ γεωλογικαὶ μελέται ἐπὶ τῆς Χαλκιδικῆς.