

**ÉTUDES SUR LE RÔLE DE LA BARRIÈRE
HÉMATO-ENCÉPHALIQUE DANS LA GENÈSE ET
LE TRAITEMENT DES MALADIES INFECTIEUSES**

PAR

LE PROFESSEUR C. SCHLOSSMANN

TARTU (ESTONIE) 1928

Nous savons actuellement que, dans les conditions normales, le liquide céphalo-rachidien présente une composition moyenne sensiblement différente de la composition du plasma sanguin. Un certain nombre de substances circulant dans le sang n'apparaissent jamais dans le liquide céphalo-rachidien. Il est évident qu'une adaptation doit servir à garder la constance du liquide céphalo-rachidien et l'on parle d'une barrière hémato-encéphalique (Sicard et Stern) constituée entre le sang et le milieu ambiant du cerveau. On sait aussi que certaines substances toxiques circulant dans le sang s'arrêtent devant cette barrière défensive tandis que d'autres pénètrent dans le cerveau en causant des manifestations de symptômes nerveux. Dans les méningites bactériennes, par exemple, on suppose une augmentation de la perméabilité méningée et on voit augmenter assez sensiblement la quantité totale d'albumine et d'autres substances plasmatiques qui ne pénètrent pas dans le liquide céphalo-rachidien dans des conditions normales.

Or, la barrière hémato-encéphalique est considérée comme une des particularités physiologiques du système nerveux central, qui sert à garder le système nerveux contre les substances nuisibles qui circulent dans le sang. D'autre part, cette adaptation remarquable peut devenir nuisible. Ainsi, nous savons que dans certaines maladies infectieuses les virus et les toxines bactériennes dépassent la barrière lésée et se fixent sur la substance cérébrale. Dans ces conditions-là les propriétés spécifiques des sérums antitoxiques et des substances chimiothérapiques se manifestent lorsque ces substances pénètrent jusqu'au sein du système nerveux central. La cause principale de l'échec de séro- et de chimiothérapie provient de ce que le passage des substances spécifiques à travers la barrière défensive est insuffisant ou impossible. Il faut, selon Speransky (Ann. Inst. Pasteur 1927, N° 10), détruire, pour un certain temps, la barrière par de moyens convenables, en favorisant ainsi la rencontre de substances spécifiques avec les toxines (virus).

L'existence d'une barrière hémato-encéphalique paraît incontestable, mais nous ne savons pas actuellement en quoi consiste cette barrière ni où elle est située. L'origine sécrétoire du liquide céphalo-rachidien au niveau des plexus choroïdes, selon Stern, Gautier et Monakow, est contestée par de nombreux physiologistes. Une simple filtration, une ultrafiltration ou une dialyse sélective ne pourraient pas expliquer l'imperméabilité des méninges aux protéines, aux anticorps et à un grand nombre d'autres substances. Selon Spatz, le filtre est constitué par les capillaires du cerveau et de la pie-mère. Spatz a constaté aussi que certaines conditions pathologiques des plexus choroïdes et de la pie-mère favorisent le passage de la barrière hémato-encéphalique. Zylberlast-Zand a constaté la présence de nombreux histocytes autour des capillaires de la pie-mère, de la dure-mère et dans les plexus choroïdes. D'après lui, les histocytes appartiennent au système réticulo-endothélial et constituent la partie appréciable de la barrière défensive. Speransky (Ann. Instit. Pasteur. 1928, t. XLH) suppose qu'il existe une „barrière périphérique“, dans la région des terminaisons nerveuses, qu'il faut distinguer de la „barrière centrale“ se trouvant dans la région du cerveau.

Nous possédons de nombreux travaux sur la question de la perméabilité des méninges. On sait, par exemple, que les virus neurotropes doivent infecter directement les cellules nerveuses sensibles pour assurer la transmission de la maladie. D'autre part, on a constaté qu'une irritation méningée obtenue par un agent chimique ou physique est capable de déterminer un traumatisme suffisant pour ouvrir le passage dans l'encéphale du virus neurotrope. Flexner et Amoss (Journ. of experim. Med. 1917, t. XXV) ont obtenu chez les animaux le passage du virus de la poliomyélite, Hayden et Silberstein (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1925, t. XLIV) d'un virus encéphalitique après l'injection dans le canal céphalo-rachidien d'une albumine étrangère (sérum de cheval). Calmette et Guérin, Camus, Levaditi et Nicolau (Ann. Inst. Past. 1923, t. XXXVII) ont obtenu les mêmes résultats avec le virus vaccinal. Verrati et Sala (Boll. d. Soc. med. chir. di Pavia 1923, t. XXXVI) réalisent des essais semblables sur un lapin, en lui lésant le cerveau par l'inoculation du bacille tuberculeux bovin. Les lapins préparés de cette manière contractent la maladie à la suite

de l'inoculation endoveineuse du virus herpétique, contrairement aux animaux témoins.

Le Fèvre de Arric et Millet (C. R. 1925, t. XCIII) ont pu constater qu'un choc sur la tête, d'une intensité qui peut se voir réalisée aisément au cours de la vie, est capable de modifier les conditions de résistance du sujet, et que celui-ci peut devenir réceptif pour un virus circulant dans le sang. Les auteurs cités ont montré que les lapins traumatisés contractent la maladie à la suite de l'inoculation endoveineuse de virus herpétique. Le liquide, obtenu par la ponction suboccipitale, contenait chaque fois du sang. Un traumatisme, quoique léger, est donc capable de déterminer des ruptures vasculaires au niveau des méninges. La barrière hémato-encéphalique rompue permet au virus présent dans le sang de se répandre dans le liquide encéphalo-rachidien et d'atteindre les cellules sensibles. Un mécanisme plus délicat tel qu'une seule ponction rachidienne, pratiquée avant l'inoculation intraveineuse de virus, est déjà suffisant à cet égard pour modifier la perméabilité méningée. De même, les injections d'eau distillée (1 c. c.) et de solution salée hypertonique (1 c. c.) par voie rachidienne favorisent le passage du virus du sang vers les centres nerveux.

Les mêmes auteurs ont expérimenté en injectant, soit dans la veine, soit sous la peau du lapin, des doses convenables d'une solution d'agents chimiques. Après un temps qui a varié de quelques minutes à 2 heures, on a injecté dans la veine 1 c. c. d'une émulsion à 1 p. 100 de cerveau virulent (virus herpétique). Les résultats obtenus permettent de séparer en deux groupes les produits étudiés. Ceux du premier groupe (urotropine, acides et sels biliaires, urée, salicylate de soude, bromure de potassium) ont agi de telle manière que, toujours, l'encéphalite herpétique s'est développée. Ceux du 2^e groupe (iodure de potassium, chlorhydrate de quinine, néosalvarsan) n'ont jamais favorisé l'éclosion de la maladie. Il s'ensuit que les substances qui sont capables de diffuser du sang dans le liquide céphalo-rachidien, sont aussi celles qui favorisent le transport du virus du sang dans l'encéphale. Il paraît vraisemblable que ces substances actives traumatisent les plexus choroïdes ou les méninges en augmentant la perméabilité de ceux-ci au virus.

Speransky, Ponomarev et Tchechkov ont été conduits au cours de leurs études sur le mécanisme des proces-

sus toxiques du cerveau à aborder la question de la barrière hémato-encéphalique dans des recherches sur la rage des chiens.

La thérapeutique anti-infectieuse et antitoxique réclame cependant des méthodes qui peuvent rendre perméables les méninges aux anticorps de la circulation générale, et aux remèdes chimiothérapeutiques.

Les expériences montrent que les anticorps des sérums spécifiques injectés dans la veine ne pénètrent pas dans le cerveau. La pénétration des anticorps est entravée par la barrière défensive. Ciuca, Balteanu, Ballif et Daniélopou ont démontré l'absence d'alexine et d'anticorps (agglutinines, lysines, précipitines) dans le liquide céphalo-rachidien chez les hommes qui présentent ces éléments à un taux élevé dans le sang. D'autre part, ils ont contrôlé la perméabilité des méninges à l'antitoxine diphtérique chez les malades nerveux atteints ou non d'inflammation chronique des méninges. Dans ce but les malades recevaient sous la peau 40.000 à 59.000 unités antitoxiques, et l'on cherchait la présence de l'antitoxine dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien prélevé de 7 à 48 heures après l'injection. On ne trouvait pas trace d'antitoxine dans le liquide céphalo-rachidien, tandis que le sang était riche en antitoxine. La barrière n'était pas ouverte aux anticorps ni chez les malades porteurs d'inflammation chronique des méninges, ni chez les personnes dont les méninges avaient subi une forte irritation par l'injection de 2 c. c. d'eau physiologique dans le canal rachidien.

Weil et Kafka ont constaté la présence d'hémolysines dans le liquide céphalo-rachidien des hommes atteints de la paralysie générale progressive et immunisés par l'injection d'hématies de mouton. Ces auteurs envisagent l'augmentation de la perméabilité méningée comme résultat de la lésion syphilitique des capillaires. Plaut (Wien. klin. Woch. 1927, N° 52) suppose que dans ces conditions-là les anticorps peuvent être élaborés dans la substance nerveuse. On constate un fait semblable chez les malades atteints de lésions syphilitiques des méninges et du cerveau, où le liquide céphalo-rachidien est riche en anticorps syphilitiques. Ransom nous a montré que les anticorps sont indifférents vis-à-vis du cerveau; s'il arrive qu'ils y apparaissent, ils en sont assez vite éliminés.

Plusieurs auteurs ont étudié, sur les animaux, la diffusibilité de produits chimiques par la barrière hémato-encéphalique (Stern,

Gautier, Cestan, Laborde et Riser etc.), tandis qu'il nous manque actuellement de méthodes exactes et convenables pour contrôler le même procès chez les hommes.

Walter (*Zeitschr. f. d. ges. Psych. u. Neur.* 1925, t. XCV) a montré qu'en donnant à un sujet du bromure de sodium par la bouche (l'optimum 6 cgr. par kgr. de poids pendant 5 jours) on trouve dans le sérum sanguin une concentration beaucoup plus forte de brome que dans le liquide céphalo-rachidien. Chez les sujets normaux le quotient serait 3, entre les deux concentrations. Dans la méningite, l'urémie, la paralysie générale, et dans certaines psychoses symptomatiques, on note une augmentation de la perméabilité méningée au bromure, et une diminution de celle-ci dans la schizophrénie. Dans des cas de la méningite syphilitique et de la paralysie générale progressive la perméabilité méningée augmente après le paludisme thérapeutique.

Hauptmann (*Zeitschr. f. d. ges. Psych. u. Neur.* 1926, t. C) a constaté l'augmentation de la perméabilité dans l'intoxication alcoolique aiguë et dans l'épilepsie.

Les recherches de Kolle-Jakob, de Ban-Prussak et de Dalma ont confirmé les constatations de Walter; les autres auteurs, par contre, contestent la justesse de ce procédé.

Garofeanu (*C. R.* 1927, t. XCVII) a recherché les variations de la perméabilité méningée, selon la méthode de Walter, sur un grand nombre de malades atteints de différentes maladies du système nerveux (alcoolisme chronique, paralysie pseudo-bulbaire, tumeurs cérébrales, paralysie générale progressive, tabès, maladie de Little, neurasthénie, syndrome parkinsonien etc.). Il a toujours trouvé une perméabilité méningée augmentée, même dans des maladies comme l'hystérie, la neurasthénie, où une telle augmentation est inexplicable. Le coefficient de perméabilité a varié dans des limites entre 1 et 1,95, et ce n'est que dans deux cas qu'il a atteint 2,41 et 2,76. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Stern et par Gautier sur des lapins.

Heilig, Hoff et Benda ont constaté l'augmentation de la perméabilité méningée pendant la menstruation. Benda (*Münch. med. Woch.* 1925, N° 40) a constaté l'augmentation de la perméabilité méningée pendant la deuxième moitié de la grossesse.

Garofeanu, Plaut et Ferwell supposent que la

méthode de Walter ne peut pas être employée pour diagnostiquer exactement une perméabilité augmentée ou diminuée dans les diverses affections nerveuses ou psychiques. Elle ne montre aucune différence appréciable entre la perméabilité normale et pathologique. La pénétration de brome dans le liquide céphalo-rachidien dépendrait plutôt, selon Garofeanu, de la richesse plus ou moins grande en lipoides cérébraux que d'une altération de la barrière méningée.

Comme nous avons déjà remarqué, on cherche à créer dans le but thérapeutique des conditions qui favoriseraient la perméabilité méningée. Ce problème, loin d'être résolu, présente un grand intérêt. Les données cliniques et expérimentales portent à admettre que dans certaines maladies infectieuses les toxines pénétrant au sein du système nerveux central, déterminent l'apparition des symptômes nerveux. La fixation des toxines par la substance cérébrale dépend de la nature des toxines et du caractère individuel de chaque cas. C'est aussi pourquoi le traitement par des sérums spécifiques nous donne des résultats très variés. Par exemple, le traitement par l'injection endoveineuse d'antitoxines spécifiques efficaces dans certaines maladies (diphthérie, dysentérie, scarlatine, rougeole etc.) n'exerce qu'une action insuffisante dans d'autres maladies (tétanos, méningite épidémique etc.). On sait que dans les maladies infectieuses provoquées par les ultra-virus neurotropes (rage, poliomyélite, herpès, encéphalite léthargique etc.) le sérum microbicide administré par voie endoveineuse n'exerce aucune action thérapeutique appréciable. Les expériences exécutées sur les animaux et les constatations cliniques montrent que l'introduction des anticorps spécifiques dans l'espace subdural ou subarachnoïdien n'assure pas, dans des conditions normales, leur pénétration dans le cerveau. L'action faible ou incertaine du sérum spécifique dépend de ce qu'il ne rencontre pas les toxines ou le virus. En créant des conditions qui favorisent le passage des anticorps à travers la barrière hémato-encéphalique, on assure l'action thérapeutique des anticorps.

Dans une série d'essais sur les hommes Ciuca, Balteanu et Ballif (C. R. 1927, t. XCVII) ont utilisé l'urotropine dans le but d'ouvrir la barrière hémato-encéphalique aux anticorps. Ces auteurs ont injecté sous la peau de 3 malades (démence précoce, épilepsie et encéphalite léthargique) le même nombre

d'unités antitoxiques, en administrant, d'autre part, en injections intraveineuses, de fortes doses d'urotropine (12 à 63,5 gr. par jour). Même avec ces fortes doses d'urotropine ils n'ont pas réussi à faire franchir à l'antitoxine diphtérique la barrière hémato-encéphalique. Par contre, cette même antitoxine, injectée directement dans le canal rachidien, passe en moins de 7 heures dans la circulation générale, et 38 heures après l'injection on ne trouve pas de traces d'antitoxine dans le liquide céphalo-rachidien. Chez l'homme normal l'urotropine ne rend pas les méninges perméables à l'antitoxine diphtérique de la circulation générale. Les lésions chroniques de méninges ne facilitent non plus le passage de l'antitoxine de la circulation générale dans le liquide céphalo-rachidien chez des malades injectés ou non avec de l'urotropine.

Plusieurs auteurs (Zylberlast-Zand, Le Fèvre de Arric et Millet, Speransky etc.) ont réalisé l'augmentation de la perméabilité méningée par les traumatismes de la pie-mère (ablation, congélation, choc). Notons, sans nous arrêter sur les détails, que Siengalewicz a observé l'augmentation de la perméabilité méningée sous l'influence d'intoxication aiguë par néosalvarsan, Hauptmann et Mahlapuu (Fol. Neuro-path. Estoniana 1927, vol. VII) ont constaté le même fait dans l'intoxication alcoolique aiguë. Stern (Arch. Suisse de Neur. et Psych. 1921 et 1925) a obtenu une augmentation de la perméabilité méningée par l'injection sous la peau des lapins des toxines bactériennes (diphtérique, tétanique, tuberculeuse).

Il faut noter que parmi les moyens cités ci-dessus et proposés dans le but de modifier, pour un certain temps, l'imperméabilité méningée aux sérums spécifiques et aux substances chimiothérapiques, les uns nous paraissent trop faibles, les autres sont nuisibles et n'ont pas d'importance pratique dans la clinique.

On ne saurait passer sous silence les résultats très importants, obtenus dans le traitement de la paralysie générale progressive (Wagner-Jauregg) et de la syphilis latente (Kyrle) par le paludisme thérapeutique. On sait déjà que la chimiothérapie spécifique (néosalvarsan, trépol, bismuth etc.) ce montre plus efficace sous l'influence du paludisme expérimental. Ce fait remarquable est susceptible de plusieurs explications. Si l'on admet que le paludisme expérimental augmente la permé-

abilité de la barrière hémato-encéphalique (le fait constaté pour le bromure de sodium), il est aisé de prévoir que cette méthode favorise la pénétration des substances chimiothérapeutiques jusqu'au sein du système nerveux central.

Divers auteurs ont pu constater que les résultats thérapeutiques obtenus dans des cas de syphilis des méninges et du cerveau par les remèdes spécifiques (néosalvarsan etc.) paraissent plus considérables, si l'on prépare les malades par l'inoculation sous la peau d'une assez forte dose du vaccin antityphique. Dans des conditions pareilles on suppose une augmentation de la perméabilité méningée déterminée par les réactions consécutives (fièvre), ou par les substances bactériennes.

Speransky et ses collaborateurs proposent de détruire, pour un certain temps, la barrière hémato-encéphalique par un procédé mécanique, désigné sous le nom de „pompage“. Dans ce but, on aspire une quantité du liquide céphalo-rachidien et l'on le réinjecte ensuite sans retirer la seringue de l'aiguille, puis on l'aspire de nouveau. En répétant cette manoeuvre, on obtient le liquide d'une coloration de plus en plus prononcée. Les vaisseaux du cerveau ne peuvent pas supporter sans altérer la perméabilité les brusques oscillations de la pression dans l'espace subdural et après une pareille destruction temporaire de la barrière défensive, l'accès du cerveau aux anticorps circulants dans le sang devient plus facile. Tchechkow et Ponomarev, en profitant de cette méthode, ont obtenu de bons effets curatifs dans le traitement de la rage, du tétanos, de la dysenterie et de la scarlatine par des sérums spécifiques injectés dans le sang.

Dans certaines maladies (méningite épidémique cérébro-spinale) le sang possède une petite quantité d'anticorps spécifiques, qui n'atteint pas le „seuil de pénétration“ en dedans du système nerveux central. Dans ces cas-là on peut faciliter le passage des anticorps à travers la barrière défensive par le procédé du „pompage“. Avec cette méthode Panferow a obtenu la guérison complète chez 4 enfants méningitiques.

Nous avons déjà remarqué que dans certaines maladies (tétanos, lyssa, méningite épidémique etc.), il est utile d'introduire le sérum spécifique sous la dure-mère. Ponomarev, Kotov et Kotliarenko ont constaté que les effets curatifs sont meilleurs si on y ajoute encore le „pompage“. Il est possible

qu'une hyperémie „ex vacuo“ modifie la circulation des liquides dans le cerveau et que dans ces conditions l'accès des parties profondes du cerveau aux anticorps, introduits dans l'espace subarachnoïdien, devient plus facile (Speransky).

Après avoir noté la grande importance de la question concernant la perméabilité méningée, nous avons entrepris une série d'expériences sur la perméabilité de la barrière défensive aux Bactériophages. Au cours de nos recherches nous avons utilisé des suspensions de Shiga-Bactériophage d'une virulence très forte.

D'Herelle a déjà constaté que les Bactériophages se comportent dans l'organisme comme des microbes saprophytes et que leur présence dans l'organisme ne s'accompagne d'aucun symptôme visible. Plusieurs auteurs ont observé le sort des Bactériophages inoculés aux animaux. Bordet et Ciuca (C. R. Soc. Biol. 1921, 84) ont constaté la présence de Bactériophages dans le sang sept heures après l'injection sous la peau chez des Cobayes et dans la veine chez des Lapins. D'Herelle et Appelmans ont trouvé qu'après l'injection sous-cutanée les Bactériophages s'éliminent rapidement de l'organisme. On note leur concentration dans la rate où ils persistent plusieurs jours après leur disparition des autres tissus. Werthemann (Arch. f. Hyg. 1922, 91) a constaté qu'après l'injection intraveineuse les Bactériophages disparaissent lentement de la circulation et on en y retrouve encore après cinq jours. D'Herelle, par contre, n'a jamais pu constater la présence de Bactériophages dans le sang quarante-huit heures après l'inoculation. Suruki (J. Oriental. Med. 1924, 2) a trouvé la disparition totale des Bactériophages de l'organisme du lapin vingt-quatre heures après l'inoculation intraveineuse et sous-cutanée.

En étudiant la grosseur du corpuscule bactériophage, au moyen de sacs de collodion, d'Herelle a constaté que dans tous les sacs où l'antitoxine tétanique passait, les Bactériophages passaient également, et que lorsque l'antitoxine était retenue, les Bactériophages étaient retenus aussi. D'Herelle trouve les dimensions du corpuscule bactériophage à peu près pareilles à celles d'une molécule, ou, pour mieux dire, il admet que le corpuscule est un peu plus petit que la micelle de globuline sérique. Prausnitz (Centralbl. f. Bakt. I. O. 1922, 89) trouve le diamètre du corpuscule bactériophage voisin de 20 $\mu\mu$, An-

gerer — voisin de 30 $\mu\mu$. Levaditi et Nicolau (C. R. Soc. Biol. 1923, 88) ont constaté, au moyen de sacs de collodion, que les ultravirus de la rage, de la vaccine, de l'encéphalite léthargique et les Bactériophages ont tous le même diamètre: si l'un d'eux peut passer le sac de collodion, tous les quatre peuvent le passer aussi.

Jotten (Klin. Wochenschr. 1922, 1) a constaté que le Bactériophage diffusait dans la gélose à 3 p. 100, dont les canalicules sont beaucoup plus fins que les canalicules des membranes de collodion serrées. Les expériences entreprises par plusieurs auteurs dans le but de vérifier s'il y avait diffusion, ont été négatives (Prausnitz et Firle, Flu etc.).

Dans la première série de nos expériences nous avons inoculé 3 lapins par voie intraveineuse avec 1 c. c. de suspension de Shiga-Bactériophage d'une virulence très forte. Absence de toute réaction visible chez tous les lapins. La recherche de Bactériophage a été exécutée dans le liquide céphalo-rachidien obtenu par la ponction suboccipitale et aussi dans le sang obtenu, soit par la ponction intracardiaque, soit par la saignée aseptique. Pour faire la ponction, nous avons employé la narcose à l'éther. Dans l'étude de la bactériophagie nous avons eu recours à la culture de 18 heures en bouillon de la bactérie à laquelle nous avons ajouté 0,3 c. c. de sérum sanguin ou 0,3 c. c. de liquide céphalo-rachidien. Incubation à 37° C., réensemencement sur gélose.

Voici un tableau qui résume les résultats obtenus dans cette série de recherches:

Lapins ponctionnés après 2 heures:	Sang	++	Liquide	—		
"	"	" 18 "	Sang	+	Liquide	—
"	"	" 24 "	Sang	+	Liquide	--
"	"	" 48 "	Sang	—	Liquide	—

Cette expérience nous démontre donc que le Shiga-Bactériophage inoculé par voie intraveineuse aux Lapins ne semble pas franchir normalement la barrière hémato-encéphalique.

Dans la deuxième série d'expériences nous avons injecté à deux lapins par voie intrarachidienne 1,5 et 2,0 c. c. de Shiga-Bactériophage émulsionné à 1 p. 100 dans l'eau salée isotonique. La présence de Shiga-Bactériophage a été constatée dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang, tous les deux obtenus 2 heures après l'inoculation. 24 heures après l'injection le Bac-

tériophage a été retrouvé dans le sang, tandis qu'il a disparu du liquide céphalo-rachidien obtenu par la ponction suboccipitale.

Mc Kinley et Holden (Proc. Soc. for exper. Biol. a. M. 1927, 24) ont réalisé des expériences semblables en utilisant le Coli „D“ Bactériophage. Les auteurs cités ont injecté 3 c. c. de Bactériophage, dilué 1 p. 10.000.000, au lapin par voie intra-rachidienne. La présence de Bactériophage a été constatée dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien 2 heures après l'injection. Un autre lapin a reçu par voie intraveineuse 5 c. c. de Bactériophage. Il ne parvenait pas à mettre en évidence le Bactériophage dans le liquide céphalo-rachidien.

Or, le Bactériophage ne passe pas du sang dans le liquide céphalo-rachidien dans des conditions normales; au contraire, il passe facilement du liquide céphalo-rachidien dans la circulation générale.

Dans le but de modifier l'imperméabilité méningée au Shiga-Bactériophage, nous avons préparé les lapins par l'injection intraveineuse d'agents chimiques (cytotropine, neuro-Yatrène, bromure de potassium, néosalvarsan).

Dans une série d'essais 3 lapins ont été inoculés 4 fois, à 1 jour d'intervalle, avec 2,0 c. c. de cytotropine par voie intraveineuse. 1 heure après la dernière injection les lapins ont reçu dans la veine 1 c. c. d'une suspension de Shiga-Bactériophage. Le sang obtenu par une saignée aseptique et le liquide céphalo-rachidien prélevé par la ponction suboccipitale de 5 à 20 heures après l'inoculation, ont été examinés sur la présence de Bactériophage.

Voici le tableau résumant les résultats:

Lapin tué après 5 heures:	Sang	++	Liquide	—
" " " 8 "	Sang	++	Liquide	—
" " " 20 "	Sang	+	Liquide	+

Il en résulte que l'irritation méningée obtenue par les injections répétées de cytotropine favorise le passage de Shiga-Bactériophage du sang dans le liquide céphalo-rachidien. Le passage se produit lentement. En ce qui concerne le nombre des corpuscules bactériophages, nous avons constaté par la méthode de dosage, en employant les boîtes de Petri selon d'Herelle, que le sang était riche en Shiga-Bactériophage 20 heures après l'injection, tandis que le liquide céphalo-rachidien contenait un nombre de corpuscules bactériophages moins grand.

En employant le neuro-Yatrène, le bromure de potassium, le néosalvarsan dans le but d'ouvrir au Bactériophage la barrière hémato-encéphalique, nos résultats furent constamment négatifs. Même avec de fortes doses de bromure de potassium (5 injections à 2,0 c. c. de la solution 10 p. 100) nous n'avons pas réussi à faire franchir au Shiga-Bactériophage la barrière hémato-encéphalique. Il paraît vraisemblable que ces substances ne modifient pas la perméabilité méningée à un degré suffisant pour permettre le passage dans le liquide céphalo-rachidien au Shiga-Bactériophage.

Appelmans nous a montré que les Bactériophages injectés dans la veine sont retenus principalement par la rate et persistent dans cet organe plusieurs jours après ce que tous les autres organes sont devenus stériles. Gins et Weber ont constaté le même fait concernant le virus vaccinal injecté dans la veine.

Hoën, Tschertkow et Zipp (*Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. t. CVI p. 624*) ont démontré que le blocage du système réticulo-endothélial par l'injection intraveineuse d'encre de Chine favorise la pénétration du virus de la vaccine du sang dans la peau. Dans pareils cas le virus persiste de 4 à 5 jours dans la circulation générale, tandis qu'il s'élimine très vite (5 heures) chez les lapins contrôlés.

Dans une série d'expériences nous avons étudié l'influence du blocage du système réticulo-endothélial sur la perméabilité méningée au Bactériophage. Dans ce but nous avons injecté dans la veine des lapins (3 injections à 2,0 c. c.) de l'encre de Chine diluée dans de l'eau distillée (20 p. 100). 24 heures après la dernière injection les lapins ont reçu dans la veine 1 c. c. de Shiga-Bactériophage. Les lapins ont été sacrifiés (saignée aseptique) de 18 à 24 heures après l'inoculation de Bactériophage. Les granules de charbon ont été phagocytés par les éléments du système réticulo-endothélial du poumon, de la rate, du foie etc.

Le sang du lapin sacrifié 18 heures après l'inoculation nous a montré un plus grand nombre de corpuscules bactériophages que celui du lapin sacrifié 24 heures après l'inoculation. Dans tous ces cas le liquide céphalo-rachidien obtenu par la ponction suboccipitale ne montrait pas trace de Shiga-Bactériophage.

Il en résulte que la perméabilité méningée au Shiga-Bactériophage n'est pas influencée par le blocage du système réticulo-

endothélial réalisé par l'injection dans la veine de l'encre de Chine.

Les expériences ci-après nous montrent qu'un agent physique tel qu'un léger choc sur la tête du lapin pratiqué peu avant l'inoculation intraveineuse de Shiga-Bactériophage est suffisant pour ébranler la résistance normale des méninges et pour les rendre perméables au Bactériophage. Dans ce but deux lapins ont reçu un choc sur la tête et de 10 à 15 min. après ils ont été inoculés avec 1 c. c. de Shiga-Bactériophage par voie intraveineuse. Le liquide céphalo-rachidien prélevé 12 et 18 heures après par la ponction suboccipitale, contenant du sang à l'examen macroscopique, nous a montré la présence de Shiga-Bactériophage. Le sang obtenu par la ponction cardiaque se montrait riche en Bactériophage.

Nous avons déjà eu l'occasion d'exposer antérieurement les essais semblables réalisés par Le Fèvre de Arrie et Millet avec le virus herpétique.

Les résultats cités ci-dessus portent à admettre que le traumatisme banal (choc) détermine les ruptures capillaires au niveau des méninges. La barrière défensive rompue permet au Bactériophage circulant dans le sang de se répandre dans le liquide encéphalo-rachidien.

Des résultats positifs ont été obtenus par nous en utilisant une méthode plus délicate, celle de la ponction rachidienne (Le Fèvre de Arrie et Millet) combinée avec le „pompage“ de Speransky. Nous avons exécuté ces expériences de la manière suivante: on inoculait à un lapin dans la veine de l'oreille 1 c. c. de Shiga-Bactériophage. 1 heure après l'inoculation on injectait par ponction suboccipitale 0,5 c. c. de solution salée physiologique, ensuite on aspirait sans retirer la seringue de l'aiguille 1 c. c. du liquide céphalo-rachidien. En répétant cette manipulation à trois ou quatre reprises on obtenait une coloration du liquide pronocée. Après la dernière aspiration le liquide (1 c. c.) n'était plus réinjecté. Le même procédé de „pompage“ a été exécuté sur un autre lapin. 15 min. après le „pompage“ ce lapin a reçu dans la veine 1 c. c. de Shiga-Bactériophage.

Les sérums sanguins de ces lapins examinés 6 heures après le „pompage“ se montrèrent très riches en Shiga-Bactériophage. Par contre, les liquides céphalo-rachidiens prélevés par ponction suboccipitale 6 heures après le „pompage“, ont montré un nom-

bre de corpuscules bactériophages sensiblement inférieur au nombre retrouvé dans le sang.

Cette expérience nous a montré que la méthode de „pompage“ détermine la brèche de la barrière hémato-encéphalique et favorise le passage de Shiga-Bactériophage du sang dans le liquide céphalo-rachidien.

Speransky suppose que dans ces conditions-là l'oscillation rapide de la pression dans l'espace subdural est suivie d'une altération temporaire de la perméabilité des parois des vaisseaux sanguins du cerveau. A notre avis, la destruction de la barrière est déterminée par les ruptures capillaires au niveau des méninges. Dans nos expériences, le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction suboccipitale contenait chaque fois du sang à l'examen microscopique.

Je conclurai en disant que l'injection intraveineuse et sous-cutanée du Bactériophage peut être placée parmi les méthodes convenables pour contrôler la perméabilité méningée chez l'homme. En effet, Weiss et Asheshov (C. R. de la Soc. Biol. 1928 p. 770) ont publié des méthodes permettant d'obtenir des suspensions de Bactériophages purifiées des substances provenant des Bactéries dissoutes. La suspension purifiée peut être injectée au lapin à des doses assez élevées, sans produire aucune réaction.

Des études qui précèdent se dégagent un certain nombre de conclusions dont nous résumons ci-après l'essentiel :

1. Une adaptation, dite la barrière hémato-encéphalique, constituée entre le sang et le milieu ambiant du cerveau sert à garder le système nerveux central contre les substances nuisibles, présentes dans la circulation générale. Cette barrière défensive, dont la nature exacte nous reste encore obscure, sert aussi à garder la constance du liquide céphalo-rachidien.

2. Dans certaines maladies infectieuses les toxines bactériennes, circulant dans le sang, augmentent la perméabilité méningée. Elles dépassent la barrière défensive, se fixent sur la substance cérébrale et déterminent l'apparition des symptômes nerveux.

3. Dans certaines conditions pathologiques (maladies chroniques et aiguës du système nerveux, auto-intoxications etc.) on constate une augmentation de la perméabilité de la barrière défensive.

4. L'imperméabilité méningée aux anticorps et aux substan-

ces chimiothérapiques peut être considérée comme une cause importante de l'échec de séro- et de chimiothérapie. Les anticorps manquent dans le liquide céphalo-rachidien des hommes qui présentent ces éléments à un taux élevé dans la circulation générale.

5. Les anticorps spécifiques ont été retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien dans des conditions où ils ont été élaborés dans le cerveau (syphilis, immunisation active etc.)

6. Une irritation méningée déterminée par différents agents chimiques, physiques et par certaines conditions pathologiques favorise le passage des ultra-virus neurotropes de la circulation générale dans l'encéphale.

7. La thérapeutique anti-infectieuse et antitoxique réclame des méthodes qui peuvent détruire, pour un certain temps, la barrière hémato-encéphalique, et rendre perméables les méninges aux sérums spécifiques et aux substances chimiothérapiques. Parmi plusieurs méthodes proposées par les auteurs, les unes paraissent trop faibles, les autres sont nuisibles et n'ont pas d'importance pratique.

8. Il nous manque actuellement une méthode exacte et convenable pour contrôler la perméabilité méningée chez l'homme.

9. Les Bactériophages inoculés par voie intraveineuse aux lapins ne pénètrent pas dans le liquide céphalo-rachidien, dans les conditions normales, tandis que, injectés par voie suboccipitale, ils passent facilement du liquide céphalo-rachidien dans la circulation générale.

10. Il paraît que les injections intraveineuses répétées de cytotropine favorisent le passage de Bactériophage du sang dans le liquide céphalo-rachidien.

11. L'injection intraveineuse de neuro-Yatrène, de bromure de potassium et de néosalvarsan ne modifie pas la perméabilité méningée à un degré suffisant pour le passage de Bactériophage.

12. La perméabilité méningée au Shiga-Bactériophage n'est pas influencée par le blocage du système réticulo-endothélial réalisé par l'injection de l'encre de Chine.

13. Le traumatisme banal, tel qu'un choc léger sur la tête du lapin, détermine les ruptures capillaires au niveau des méninges et permet au Bactériophage circulant dans le sang de se répandre dans le liquide encéphalo-rachidien.

14. La ponction suboccipitale combinée avec le „pompage“ détermine la brèche de la barrière hémato-encéphalique et favorise le passage du Bactériophage de la circulation générale dans le liquide céphalo-rachidien. Le passage de la barrière défensive est déterminé par les ruptures capillaires.

Berichtigungen.

S. 12, Abb. 1, rechts von der Abbildung

steht:

XIV „H“

XII „G“ („Knollenschicht“)

XI „F“

IX „E“

VII „D“

V „C“

III „B“

muss sein:

XIV „G“

XII „F“ („Knollenschicht“)

XI „E“

IX „D“

VII „C“

V „B“

III