

culution. La quantité de virus joue donc un rôle, sa qualité aussi. Il doit donner des marques larges, ayant dans leur ensemble une surface de trois ou quatre centimètres carrés. Or, comment comprendre, quand on part de l'entité d'un virus, cette influence de sa quantité et de sa qualité?

Nous venons d'accumuler les points d'interrogation. Ils étaient les signes indicatifs de l'état de la science sur ces matières, il y a seulement quatre ou cinq ans. En eux se résumait le travail d'un siècle presque entier. Nous sommes plus avancés aujourd'hui, et nous pouvons essayer de dissiper toutes ces obscurités et de les remplacer par les plus lumineuses espérances.

## CHAPITRE IX

### ATTÉNUATION DES VIRUS

**SOMMAIRE :** Microbes virulents. — Moyens d'atténuation. — Influence de la qualité et de la quantité. — Action de l'oxygène, de la chaleur, de la lumière solaire, des antiseptiques. — Intervention de la nature et des qualités particulières de l'animal inoculé. — Multiplicité des causes qui font varier la virulence. — Changements amenés par la maladie dans l'animal et dans le microbe. — Extension de la signification du mot *virulence*.

Plus nous avons étudié les maladies virulentes les plus anciennement connues, plus nous avons vu l'obscurité s'épaissir autour d'elles. Comment eût-il pu en être autrement? Tout était déjà obscur dans leur origine et dans leurs causes. Comment, sous quelle forme se représenter un virus? Où trouver des analogies pour sa fonction, sinon en lui-même, et comment le définir, sinon par lui-même? Aussi la vaccine était-elle restée la vaccine, c'est-à-dire un fait isolé, sans analogie, défiant toute comparaison, et ayant même défié jusqu'ici toute étude.

Le voile, un peu aminci par les travaux de M. Chauveau, a commencé à disparaître le jour où M. Pasteur a montré dans le choléra des poules, dans le charbon, des maladies à microbes et qui ne récidivaient pas. Ici, le virus n'était pas ce quelque chose d'inconnu et d'in-

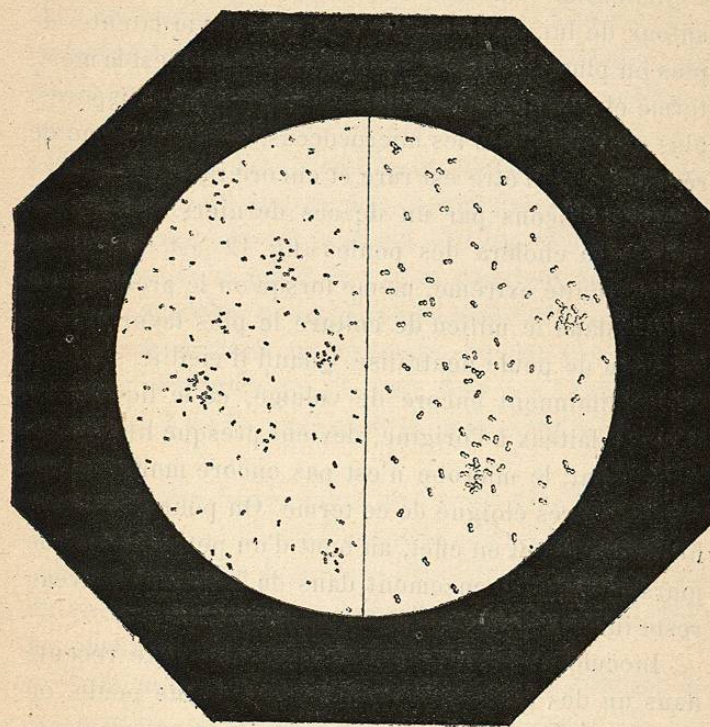
saisissable, qui sortait d'un être vivant pour aller sur un autre commencer son évolution merveilleuse, qui nous apparaissait toujours en transit. C'était un être vivant, cultivable en dehors de l'organisme, dont on pouvait étudier les propriétés, et sur lequel on pouvait faire fond pour un raisonnement, à la condition de le bien connaître, car un être vivant a des lois immuables auxquelles il ne saurait se soustraire, à moins de cesser d'être vivant.

Nous connaissons quelques-unes de ces lois et nous les avons appliquées à l'étude des conditions d'implantation de ces microbes dans l'organisme. Notre conclusion à ce sujet peut se résumer en deux mots. L'implantation du microbe dans un liquide inerte dépend d'influences d'un degré de petitesse qui échappe à toute mesure. Son implantation dans l'organisme, où il rencontre en outre la concurrence des cellules normales, dépend d'influences très petites par rapport aux premières, et dont quelques-unes, tout en restant saisissables quant à leurs effets, peuvent, en ce qui regarde leur cause, être placées hors de la limite de nos investigations. Voilà l'idée mère dont nous allons faire sortir toutes nos déductions. Commençons par celle qui ressort le plus naturellement de cette idée de lutte entre le microbe et l'animal, sur laquelle nous avons tant insisté.

Nous pouvons, en effet, puisqu'il s'agit seulement de modifications minimales à produire, essayer d'intervenir dans cette lutte entre le microbe et l'organisme, et de faire pencher la balance d'un côté ou de l'autre, soit en affaiblissant l'animal envahi et surexcitant l'activité vitale du parasite, soit en faisant l'inverse et atté-

nuant, au profit de l'animal supérieur, la puissance redoutable de l'infiniment petit.

Cherchons d'abord dans cette dernière voie. Voici



$$\frac{500}{1}$$

Fig. 12.

MICROCOCCUS DU CHOLÉRA DES POULES.

Vieux. | Rajeuni.

une culture d'un microbe dans un liquide approprié. L'activité vitale et la puissance de prolifération n'y sont pas les mêmes à toutes les époques, nous le

savons. Elles sont au maximum au commencement, quand le liquide se peuple. Puis, les aliments devenant de plus en plus rares, les produits de sécrétion et d'élimination du microbe s'accumulant sans cesse autour de lui, commence pour lui une vie latente, de plus en plus affaiblie, dont le terme naturel est la mort, terme éloigné chez les bacilles producteurs de spores, plus prochain chez les micrococci, où cette forme de résistance de l'être est rare et encore inconnue.

Commençons par un de ces derniers. Le micrococcus du choléra des poules (fig. 12) est un coccus d'une ténuité extrême, même lorsqu'on le prend à ses débuts dans le milieu de culture le plus favorable, le bouillon de poule neutralisé. Quand il vieillit, ses granules diminuent encore de volume, et le liquide de culture, laiteux à l'origine, devient presque limpide. A ce moment, le microbe n'est pas encore mort, mais il n'est pas très éloigné de ce terme. On pourrait le dire bien malade, et en effet, au bout d'un petit nombre de jours, son ensemencement dans du bouillon nouveau reste infécond.

Inoculons quelques gouttes d'une culture récente dans un des gros muscles pectoraux d'une poule, ou bien injectons-les dans son sang, ou bien encore déposons-les sur ses aliments, sur son pain ou sa viande, nous verrons au bout d'un temps variable, avec la voie de pénétration, apparaître chez elle les symptômes de la maladie anciennement connue sous le nom de *choléra des poules*. L'animal perd l'appétit, devient somnolent. Ses plumes se hérissent et lui donnent une forme en boule. Il meurt bientôt, quelquefois au bout de vingt-quatre heures, après une muette et immobile agonie.

A ce moment, le microbe est partout. Il a envahi le sang et tous les organes.

Voilà évidemment un microbe très actif, s'accommodant très bien de l'organisme d'une poule, s'y installant sans lutte apparente, en triomphant avec une surprenante facilité. Reconnaissons la même expérience sur une culture plus vieille, datant de quelques semaines. Nous aurons encore une maladie accusée par l'inappétence, la somnolence et la forme en boule; mais la poule ne mourra pas. Après quelques jours de malaise plus ou moins profond, elle reprend toutes les apparences de la santé. Il y a eu pourtant développement du microbe, puisqu'il y a eu maladie, et, en effet, quand cette maladie est en cours, on peut le retrouver au point d'inoculation et dans tous les tissus. Mais, cette fois, il ne l'a pas emporté et la poule a repoussé l'attaque.

Ce choléra bénin a-t-il joué pour elle le rôle de la variole bénigne ou de la vaccine chez l'homme? Oui, car cette poule est désormais insensible à l'inoculation du micrococcus le plus jeune et le plus virulent. Elle est vaccinée contre le choléra.

Non seulement elle est vaccinée, mais chacune de ses parties, chacun de ses membres, chacun de ses éléments l'est aussi. Développons cette idée.

Supposons une inoculation faite dans un des muscles pectoraux avec un microbe d'âge intermédiaire entre ceux de nos deux premières expériences, encore virulent, mais ne tuant pas *tous* les animaux piqués. Le parasite va se multiplier dans ce muscle comme dans un matras de culture. Le muscle se tuméfie, durcit et blanchit dans toute sa masse, par suite d'un arrêt de la

circulation; il devient tout lardacé, rempli de globules de pus, toutefois sans suppuration véritable. Ses fibres, désagrégées par le micrococcus qui les pénètre et se nourrit de leur substance, se rompent avec facilité. Puis, quand l'animal ne meurt pas, il se fait une nécrose plus ou moins étendue qui se limite bientôt. La portion nécrosée se rassemble, durcit et se loge dans une cavité dont toute la surface ressemble à celle d'une plaie bourgeonnante de bonne nature. Elle finit par constituer un séquestre bien isolé dans la cavité qui le renferme, facile à extraire par une légère incision, et dont le volume et le poids sont en rapport avec la gravité et l'étendue des désordres qui ont amené sa production.

Dans ce muscle ainsi réparé, qui a nourri le microbe, s'est laissé peu à peu envahir, puis a résisté et finalement a repoussé l'ennemi au prix d'une perte plus ou moins grande de substance, inoculons à nouveau le microbe très virulent. S'il n'y avait pas eu une première culture, les lésions auraient été d'une gravité exceptionnelle et auraient sûrement entraîné la mort. Elles vont maintenant rester insignifiantes, et le séquestre qui en est la dernière expression aura un volume et un poids très inférieurs au premier. La poule est vaccinée et sera à peine souffrante, mais le muscle est aussi vacciné. L'animal pourra rester au contact du microbe, l'absorber par les voies digestives, vivre impunément avec des poules malades. Il a conquis l'immunité. Mais chacune de ses parties est indemne aussi, et sa résistance totale est faite d'un nombre infini de résistances partielles, dont nous venons d'en voir une à l'œuvre dans les muscles pectoraux.

Continuons cette étude qui nous a déjà tant donné. Puisque la vieillesse de la culture diminue la puissance d'action sur l'organisme, empruntons notre semence d'inoculation à une culture très vieille, voisine du moment où toute vie y disparaît. Le microbe, encore vivant, peut encore peupler un bouillon où on l'ensemence. Il y met seulement quelque lenteur, mais vie et virulence ne sont pas synonymes pour lui, car il est absolument incapable alors de se développer dans le corps d'une poule, et de lui communiquer aucune maladie, même la plus légère. Ici c'est l'organisme qui l'emporte, et tue sur place le microbe inoculé. Celui-ci, malgré son origine spécifique, ressemble alors en tout à ces milliers d'espèces de micrococcus qui se rencontrent partout à la surface du corps, remplissent le canal intestinal et se montrent toujours inoffensifs. C'est pourtant ce même microbe qui, trois semaines auparavant, tuait dix poules sur dix. Un virus n'est donc pas cette entité, n'a donc pas cette unité admise par les anciens médecins. Il est en perpétuelle évolution, en état de variation continue, et cela par les causes les plus naturelles.

Une fois en possession de cette notion sur la variation de virulence d'un même virus, revenons à quelques-uns des faits consignés au chapitre précédent. Nous y avons appris l'existence de cas de variole tombant sur des personnes vaccinées, même récemment vaccinées, mais pas sur toutes, et sévissant plus fortement sur celles chez qui la qualité et la quantité du vaccin avaient laissé quelque chose à désirer. Comment nous expliquer ces particularités bizarres, graves au point

de vue théorique, plus graves encore dans la pratique, car elles viennent toucher aux fondements de notre foi vaccinale, et servent à motiver l'ardente campagne des antivaccinateurs.

Prenons vingt poules et inoculons-les avec un virus très atténué, celui de nos cultures, quelques jours avant le moment où le microbe, encore capable de se rajeunir dans du bouillon de poule, se refuse à se développer dans une poule vivante. Elles auront toutes une maladie très légère, équivalant à peu près à la fièvre vaccinale. Aucune ne meurt. Ces poules sont-elles vaccinées contre le virus très actif des premiers jours de la culture? Oui, mais seulement quelques-unes d'entre elles, huit ou dix, par exemple, qui, au lieu de mourir comme leurs voisines et comme le feraient sûrement des poules non vaccinées, sont seulement très malades à la suite de l'inoculation de ce virus très actif. Voilà l'intervention des conditions individuelles. Le vaccin, qui en protège quelques-unes, ne les protège pas toutes. Nous aurons bientôt à nous demander pourquoi. Prenons pour le moment ce résultat comme un fait ayant son analogue dans la vaccination jennérienne,

De quoi dépend la solidité de la protection? De la qualité d'abord. Nous avons voulu vacciner avec un virus très atténué contre un virus très virulent. Nous avons eu dix poules mortes. Il y en aurait eu moins si le vaccin avait été plus énergique. Il aurait communiqué une maladie un peu plus grave, mais eût protégé 15, 18, 20 poules sur 20, contre le virus le plus actif. Il y aurait eu aussi moins de mortes dans notre première expérience, si, le virus vaccinal étant resté le même, l'inoculation d'épreuve avait été faite avec un virus déjà légè-

rement atténué. Le degré d'immunité produite dépend donc à la fois de l'activité du virus vaccinal et de celle du virus d'épreuve; c'est la différence de ces virus qui seule entre en jeu, et comme le dernier ne peut dépasser un certain degré de puissance, celle qui aboutit à la mort, la valeur de l'immunité conférée croîtra avec l'activité du premier, ce qui revient à dire avec l'intensité de la maladie vaccinale. Une vaccination bien faite et qui prend bien, mieux encore, une variole, confèrent une protection longue et efficace, mais tel vaccin de valeur médiocre, protecteur pour des épidémies bénignes, pourra fort bien ne l'être plus pour tous les vaccinés dans le cas d'un virus varioleux très virulent et d'une épidémie meurtrière.

Voilà pour la qualité du vaccin. Quant à sa quantité et à l'immunité croissante avec le nombre des taches vaccinales, nous pouvons retrouver, avec nos poules, des phénomènes sinon tout pareils, du moins très analogues. Nous avons vu dix ou huit poules sur vingt préservées contre le virus le plus virulent par une seule vaccination, avec du vaccin très affaibli. Appliquons ce même vaccin à vingt poules nouvelles, mais faisons-en deux piqûres, à sept ou huit jours de distance l'une de l'autre, puis essayons sur ces poules le virus très virulent. Cette fois, ce n'est plus huit ou dix poules qui ne mourront pas, comme dans le cas d'une seule vaccination, mais douze ou quinze. Enfin, vaccinons vingt autres poules par le virus très atténué, non pas une fois ni deux, mais trois ou quatre, la mortalité par l'inoculation du virus très virulent, la maladie même seront nulles. Dans ce dernier cas, l'immunité est complète, elle est arrivée à son maximum.

On voit quels curieux résultats nous pouvons tirer de cette importante notion de la variation dans la virulence, et quels horizons s'ouvrent devant nous à chaque pas sur les chapitres les plus importants des maladies humaines. Notre moisson n'est pas finie, la question se montre féconde : il faut la creuser davantage.

A quelle influence faut-il attribuer la variation de virulence dont nous venons de parler. Nous avons accusé la vieillesse. Mais la vieillesse est une résultante et non une cause. Elle est due à des influences physico-chimiques, se traduisant, puisqu'il s'agit d'un être vivant, par des phénomènes de l'ordre physiologique mais sans changer pour cela de nature. Si on cherche celle de ces influences qui peut bien entrer en jeu, on songe tout de suite à celle de l'oxygène.

Le micrococcus du choléra des poules est aérobic dans les flacons de culture. Il absorbe aussi de l'oxygène dans l'organisme ; il donne au sang un aspect asphyxique et colore en rouge violacé la crête éclatante des poules et des coqs. Il consomme beaucoup de ce gaz durant les premières phases de son existence, pendant son active multiplication. Puis, quand il a transformé la masse alimentaire présente, quand il tombe dans cette existence larvaire dont nous avons parlé, il continue à respirer, mais moins activement. Toutefois, cette respiration lente, qui, la nutrition étant suspendue, brûle les matériaux de l'être vivant, affaiblit peu à peu le coccus. Il subit l'inanition, s'appauvrit de plus en plus et meurt, comme les animaux des expériences de Chossat, quand il ne peut s'affaiblir davantage.

Nous sommes donc naturellement conduits à cher-

cher dans l'oxygène l'agent actif de l'atténuation, car, dans notre idée, atténuation et faiblesse sont synonymes. Mais c'est là une idée préconçue, dont il faut demander la justification à l'expérience. Essayons de ralentir, de suspendre même la respiration du coccus, et profitons pour cela de cette élasticité dont nous avons parlé, de cette merveilleuse faculté d'accommodation existant à des degrés divers chez tous les êtres vivants, et qui leur permet de se plier, si on leur en donne le temps, aux conditions d'existence les plus défavorables. Rappelons-nous l'expérience bien connue qui consiste à introduire dans un flacon clos un animal à respiration active, un petit oiseau, par exemple. Il en consomme peu à peu l'oxygène, le remplit de ses produits d'exhalation, y souffre, y devient de plus en plus haletant. Quand il commence à fléchir sur ses pattes, ouvrons rapidement le flacon et introduisons-y brusquement un autre oiseau pareil au premier, mais venant de l'air libre. Le dernier venu meurt en quelques instants, et il est encore temps de retirer l'autre, et de le ramener à la vie en le ramenant au grand air. Cette faculté d'accommodation est encore plus prononcée chez les grenouilles, plus prononcée encore chez les microbes, dont quelques espèces, nous l'avons dit, peuvent résister à 25 ans de séjour dans un air privé d'oxygène.

Enfermons donc notre coccus dans un tube clos, avec une faible provision d'oxygène libre ou dissous, et essayons, comparativement et à des intervalles réguliers, la virulence de cette conserve et celle d'un matras où le coccus est resté à l'air. Nous verrons, nous avons vu dans ce qui précède la virulence décroître rapidement dans le matras. Elle se conserve, au con-

traire, des mois et des années dans des tubes à l'abri de l'oxygène.

Ce fait n'est pas particulier au microbe du choléra des poules. Nous pourrions le retrouver pour la bactériologie charbonneuse. Mais il y a une difficulté. Ce bacille donne facilement des spores, forme à vie latente, presque insensible à l'action des agents extérieurs. Pour aller plus vite, mais uniquement dans ce but, empêchons-le de donner ces spores. On y arrive en le maintenant au voisinage des températures où sa multiplication commence à devenir impossible, au voisinage de 16°, par exemple, ou de 43°. Le bacille vit encore, se multiplie, peuple le bouillon de culture; mais, si l'épaisseur du liquide est un peu sensible, il ne forme pas de spores. Il conserve sa forme de filaments, sa grosseur, même son aspect, à quelques menues différences près, en rapport avec sa situation pénible. En même temps il s'atténue. Mortel à l'origine pour tous les animaux auquel on l'inocule, il devient de plus en plus inoffensif et donne des vaccins de plus en plus affaiblis. Puis, comme le coccus du choléra des poules, il cesse de pouvoir se reproduire dans le corps des animaux les plus sensibles à son action, les lapins, par exemple, ou les cobayes. A ce moment, il est pourtant encore vivant. Quelques jours après, on le trouve mort et incapable de féconder son meilleur terrain de culture.

Voilà un moyen de produire l'atténuation. Mais s'accomplit-elle encore ici sous l'influence de l'oxygène? On peut le prouver comme pour le choléra des poules; mais il y a une nouvelle difficulté à surmonter. Le bacille du charbon conservé en tubes clos à 43° meurt promptement. Il ne sait pas résister longtemps à la fois

à ces deux influences dépressives, l'exagération de la température et la privation d'oxygène. Mais il vit encore cinq à six jours dans ces conditions. La veille de sa mort, ensemençons-le dans un nouveau tube clos qui, après cinq ou six jours d'étuve à 43°, servira à son tour à faire une culture de troisième génération, puis celle-ci à une quatrième et ainsi de suite. Parallèlement, à chacune de ces cultures à l'abri de l'air, instituons-en une autre au contact de l'air. Nous aurons, au bout de quelque temps, des microbes de même provenance, élevés depuis plusieurs générations, les uns à l'air libre, les autres dans un milieu plus ou moins appauvri d'oxygène. Comparons la virulence de tous ces fils d'une même mère: nous trouverons les premiers très atténués, les autres en possession de toute leur virulence.

Nous voyons apparaître dans ce résultat une influence d'hérédité sur laquelle nous aurons à revenir dans le prochain chapitre. Laissons-la de côté, et bornons-nous à l'enseignement essentiel de l'expérience, qui, d'ailleurs, faite dans les mêmes conditions pour d'autres espèces de microbes, a donné partout le même résultat. Cet enseignement est celui-ci: l'oxygène, envisagé comme agent de combustion des tissus en l'absence de matière alimentaire, comme agent d'affaiblissement par conséquent, est en même temps et toujours un agent d'atténuation.

La corrélation de cette notion avec nos idées au sujet des maladies microbiques est trop nette pour ne pas nous encourager à chercher d'autres moyens d'atténuation, et nous avons maintenant le droit de nous demander