

si toutes les causes d'affaiblissement du microbe, toutes celles qui l'amènent plus ou moins vite à sa mort, ne le feraient pas passer tout d'abord par une série d'atténuations successives, ne le transformeraient pas en vaccins. A cette question originale, l'expérience répond oui sans hésiter. Oui, d'une manière générale, l'atténuation est une des formes de l'affaiblissement graduel d'une cellule de microbe qui marche vers la mort.

Action de la chaleur. — La série des preuves de ce fait sera l'étude en série des procédés d'atténuation dont nous savons disposer aujourd'hui. Voici, par exemple, la chaleur. Elle tue le microbe, nous le savons, quand elle est trop élevée. Entre la température la plus favorable à la culture et la température mortelle existe une zone d'atténuation très bien étudiée par M. Chauveau, au sujet de la bactériidie charbonneuse. La durée du chauffage doit être en raison inverse de l'élévation de température, et, pour une température donnée, directement proportionnelle au degré d'atténuation à obtenir.

Citons quelques faits pour donner la mesure de l'exactitude de cette loi de M. Chauveau. Chauffée dans du sang d'un cobaye mort du charbon, la bactériidie cesse d'être inoculable après un court chauffage de 55 à 60°. A 52°, il faut 14 à 16 minutes de chauffage pour anéantir toute vitalité dans le virus. A 44 minutes, l'activité virulente de la bactériidie est respectée, mais très atténuée. Elle l'est de moins en moins si on fait descendre la durée de chauffage à 12, 10, 8, 6 minutes.

A 50°, il faut 20 minutes pour tuer la bactériidie, 18 pour l'atténuer grandement; mais elle est encore assez virulente après dix minutes de chauffage.

Cette atténuation, comme nous pouvions nous y attendre, marche de pair avec l'affaiblissement dans l'activité de la prolifération du microbe. Si on ensemeence comparativement, dans un liquide nutritif convenable, du sang charbonneux non chauffé et des sangs chauffés 8, 9, 10, ... 16 minutes à 52°, on voit le retard sur la culture type, à peine sensible pour 8, 9 et 10 minutes de chauffage, s'accuser déjà pour 11 minutes, ensuite de plus en plus jusqu'au sang chauffé 15 minutes, avec lequel le développement est problématique, et au suivant, avec lequel il est nul.

Action du soleil. — A côté de l'action de la chaleur se place tout naturellement celle de la lumière solaire. Elle tue le microbe après un certain temps d'exposition; mais avant de le faire périr, elle l'atténue. C'est ce qui résulte de mes expériences, suivies et confirmées par celles de M. Arloing.

Action chimique de l'oxygène. — Voilà pour les agents physiques. Voici maintenant des actions chimiques. L'oxygène est un facteur physiologique de la plus haute importance, et nous avons déjà examiné son rôle sous ce rapport. Mais il joue aussi un rôle plus exclusivement chimique, un rôle toxique mis en évidence par M. P. Bert. Tous les microbes ont besoin de faibles doses d'oxygène et souffrent quand on leur en donne trop. Les anaérobies en demandent des traces et meurent dans l'air ordinaire. Les aérobies vivent dans l'air ordinaire et meurent dans l'oxygène comprimé. Entre les limites physiologiques et les limites toxiques, il y a encore une zone d'atténuation étudiée par M. Chauveau avec la bactériidie charbonneuse.

Action des antiseptiques. — A côté de l'oxygène vien-

ment naturellement se placer ici les antiseptiques, qui, eux aussi, indifférents ou même favorables aux microbes quand ils sont en proportions très faibles, les tuent à doses plus élevées. MM. Chamberland et Roux ont étudié l'action de l'acide phénique, du bichromate de potasse et de l'acide sulfurique sur le bacille du charbon. Pour ces trois antiseptiques, une dose un peu élevée, $\frac{1}{500}$ d'acide phénique, $\frac{1}{1700}$ de bichromate, empêchent la reproduction de la bactériodie, qui meurt au bout d'un temps très court. Des doses plus faibles, $\frac{1}{600}$ d'acide phénique, $\frac{1}{2000}$ de bichromate, laissent se développer le bacille en filaments, mais atteignent sa puissance de reproduction, comme la température de 43° mise en œuvre par M. Pasteur, en l'empêchant de donner des spores. Dès lors, le même mécanisme entre en jeu, et une atténuation graduelle marche de pair avec l'affaiblissement du microbe, jusqu'au moment de sa mort.

Action de l'animal inoculé. — Quelques-unes des expériences de MM. Chamberland et Roux ont en outre présenté des particularités sur lesquelles nous devons nous arrêter un instant, à cause des influences plus délicates qui vont y apparaître. Pour en bien saisir la portée, il faut savoir ceci : quand on atténue par le chauffage à 42°-43° la bactériodie du charbon spontané du mouton, empruntée au sang d'un animal mort ou à un liquide de culture, cette bactériodie cesse d'abord d'être virulente pour le bœuf, mais peut encore à ce moment tuer des moutons. Atténuée un peu plus, elle cesse d'être mortelle pour le mouton, mais tue encore les lapins et les cobayes. Quand elle ne tue plus des cobayes âgés, elle tue encore des cobayes jeunes ou de jeunes souris. Il en est de même pour le microbe du

choléra des poules. Celui qui est devenu inoffensif pour le pigeon tue encore très bien des pigeonneaux ou des serins, moineaux, etc. Vis-à-vis d'un même microbe, les êtres vivants capables de le nourrir se rangent en série ordonnée suivant leur degré de résistance. De ceci, on ne doit pas s'étonner. Il faut bien un ordre quelconque. On ne doit pas même être surpris de voir les jeunes animaux passer avant les mêmes animaux adultes. Seul, l'ordre dans lequel se rangent les diverses espèces nous apporte un élément nouveau dont nous allons tirer parti.

Cet ordre n'est en effet pas le même avec la bactériodie atténuée en présence du bichromate de potasse. Quand elle peut encore tuer des moutons, ou du moins les rendre très malades, en les laissant alors vaccinés, elle ne produit aucun effet sur des lapins ou des cobayes, et ne les vaccine même pas. C'est l'interversion complète des propriétés de la bactériodie atténuée par culture à 42°-43°, qui tue des cobayes et des lapins à une période où elle est inoffensive pour le mouton et ne le vaccine même pas. On trouve des faits tout pareils avec des *spores* de bactériodies atténuées par l'action d'une température de 35°, dans un liquide renfermant deux pour cent d'acide sulfurique.

Ainsi la virulence n'est plus, comme nous l'avons supposé jusqu'ici, une qualité absolue, allant en diminuant peu à peu, à la façon d'une réserve de matière alimentaire; c'est une qualité relative, dans l'appréciation de laquelle il faut faire entrer non seulement les conditions spéciales au microbe, mais encore la nature, l'âge et, comme nous le verrons bientôt, l'individualité de l'animal sur lequel on l'étudie. Rien n'est moins

surprenant dans notre façon de nous représenter les choses. Le mot virulence résume le résultat d'un conflit entre deux êtres : il faut donc y tenir compte des qualités des deux adversaires. Celles de ces qualités qui commandent l'issue de la lutte sont souvent insaisissables; il ne faut donc pas s'étonner de voir la virulence varier avec les circonstances les plus insignifiantes en apparence. Et ici les faits se pressent en foule pour nous montrer la justesse de cette idée.

Les microbes sont, nous le savons, très sensibles à la nature de leur milieu de culture. Tel d'entre eux se développe très bien dans le bouillon de veau, qui se refuse à vivre dans du bouillon de bœuf. Mieux encore, celui du rouget, comme l'a montré M. Cornevin, accepte un bouillon récemment préparé, refuse le même bouillon trop vieux. Faut-il, dès lors, être surpris de voir tel microbe atténué préférer le mouton, tel autre le cobaye; de voir la bactériidie la plus virulente tuer facilement le mouton de France et respecter le mouton d'Algérie, qui est d'une autre race. Voilà un cas d'intervention des conditions originaires des êtres en présence.

Ces conditions restant les mêmes au début, on pourra les faire varier, et avec elles variera la virulence. Les gallinacés, dans leur état ordinaire, sont rebelles à l'implantation de la bactériidie charbonneuse. Ils prennent au contraire le charbon quand on les refroidit, se guérissent si on les laisse revenir à leur température ordinaire. Ici la virulence évolue tout à fait en dehors du microbe, dépend uniquement des variations produites sur l'animal inoculé; mais grâce à notre inter-

prétation nouvelle, elle quitte sans peine le terrain sur lequel elle était restée jusqu'ici confinée.

Nous pouvons aussi la faire dépendre d'un autre facteur, le nombre des ennemis en présence. Le mouton d'Algérie, réfractaire vis-à-vis d'une inoculation ordinaire de la bactériidie, ne l'est plus si on lui injecte dans les veines des doses massives de sang charbonneux. De même, sur le mouton de France, l'injection de quantités très petites d'un virus très virulent est vaccinale et sans danger pour l'animal inoculé, mais une plus forte injection le tue. MM. Arloing, Cornevin et Thomas ont retrouvé et utilisé la même propriété chez la bactérie du charbon symptomatique.

Enfin, tout restant identique dans le nombre, la nature, les conditions passées et présentes des deux puissances en conflit, la voie de pénétration fera aussi varier la virulence, en décidant dans une certaine mesure de la rapidité de l'invasion, de l'importance du district envahi le premier, du temps laissé pour organiser la résistance. Le bacille du charbon symptomatique, introduit dans la veine d'un bœuf, se développe avec peine sur l'animal et lui sert de vaccin; la même quantité inoculée dans le tissu cellulaire le tue.

Voilà quelques exemples des influences curieuses auxquelles peut obéir la virulence, c'est-à-dire l'issue du conflit dans lequel les microbes entrent en jeu. Nous n'avons pas fini avec elles. Il nous reste à examiner la plus importante, celle des modifications qui surviennent chez les deux êtres pendant le conflit lui-même et par suite de ce conflit.

Pour l'animal, nous avons pour le moment peu de

chose à en dire. Il sort d'ordinaire de la lutte vacciné, c'est-à-dire revêtu d'une immunité plus ou moins parfaite. Nous ne savons encore rien du mécanisme de cette immunité. Elle est probablement *élémentaire*, comme nous l'avons vu. Elle n'est pas seulement la propriété de l'animal envisagé dans son ensemble, elle est acquise à ceux de ses éléments, de ses cellules, qui étaient saisissables auparavant. Mais ces cellules ne sont pas faciles à étudier individuellement dans un animal un peu perfectionné. Nous l'avons dit, et la physiologie en a tous les jours la preuve. Essayons si nous ne serions pas plus heureux avec les cellules de microbes, plus autonomes, faciles à retrouver et à étudier après la bataille. Ont-elles conservé leur virulence initiale? L'ont-elles augmentée? L'ont-elles perdue?

Ce sont les trois seuls cas possibles, et l'expérience les réalise tous les trois. La perte de la virulence, nous venons d'en trouver de nombreux exemples, par exemple, dans le cas de cette bactériidie encore mortelle pour le mouton, et inoffensive pour le lapin et le cobaye. Inoculée à ces animaux, elle est arrêtée après un court développement, et si on essaye de l'y retrouver au bout de quelque temps, on la trouve morte; elle a donc perdu la virulence et la vie.

Nous n'avons rien à chercher de ce côté. Nous n'envisagerons pas non plus, pour le moment, les cas où la maladie homœogène ayant une fois envahi l'organisme ne le quitte plus, comme c'est le cas pour la syphilis et la tuberculose. Il y a alors maintien de la virulence, au moins dans une certaine mesure; mais la question se complique des modifications lentes qui surviennent dans le microbe et dans les cellules de l'animal,

par suite de la cohabitation et de l'adaptation réciproques. Nous serons mieux préparés à comprendre ce qui se passe dans ce cas quand nous parlerons de l'hérédité. Pour isoler le mieux possible, de toutes les influences qui entrent en jeu dans le courant d'une maladie, celles qui s'exercent seulement sur le microbe, nous allons même envisager seulement ici les cas où la réaction de l'organisme est courte, et où le microbe a rapidement raison de l'animal sur lequel il a été porté.

Dans ces cas d'inoculation mortelle à bref délai, la virulence s'exalte d'ordinaire, quand elle n'est pas à son maximum. On le sait depuis 1869 par les expériences de MM. Coze et Feltz, les premiers qui aient attiré l'attention sur ce fait curieux. En faisant passer de lapin à lapin le sang virulent d'une certaine affection septique, ils ont vu ce sang, mortel à l'origine à la dose d'une goutte seulement, devenir bientôt mortel à la dose de *un millième* et même de un *dix-millième* de goutte, et la science s'est enrichie depuis d'un grand nombre d'exemples tout pareils.

L'augmentation de virulence vient de s'affirmer par une diminution dans la dose du virus mortelle. Voici un cas où elle se traduit par la mort à plus bref délai. La moelle rabique des chiens de rues, inoculée par trépanation dans le cerveau d'un lapin, amène la rage et la mort de l'animal au bout d'une période qui, assez longue et variable à l'origine, diminue et se fixe immuablement à sept jours, si on fait repasser, toujours par trépanation, le virus de lapin à lapin.

Voici enfin un cas où l'accroissement de la virulence se manifeste par l'aptitude à envahir de nouvelles espèces. Il est la contre-partie d'une expérience déjà

faite et, à ce titre, il rentre tout naturellement dans notre cadre.

Nous avons obtenu plus haut une bactériodie absolument inoffensive, puis une bactériodie très affaiblie, tuant encore les cobayes d'un jour, mais pas les cobayes plus âgés ni les autres espèces animales, puis, à partir de celle-ci, toute une série de bactériodies de plus en plus virulentes. Peut-on revenir des plus atténuées aux plus actives. L'expérience répond non pour la bactériodie inoffensive. Elle échappe à notre action en se refusant à vivre dans aucun organisme vivant. Elle est désormais fixée, et si jamais elle revient à la virulence, ce sera en passant au travers d'une espèce animale nouvelle, différente de celles qui se sont jusqu'ici montrées capables de contracter le charbon.

Mais il en est autrement de celles qui conservent encore une action sur une espèce vivante. Prenons, par exemple, la plus atténuée, celle qui tue seulement le cobaye d'un jour. Inoculons le sang de celui-ci à un cobaye du même âge, de ce second animal à un troisième, et ainsi de suite, nous verrons bientôt se renforcer peu à peu la virulence de la bactériodie. Bientôt nous pourrions tuer des cobayes de trois ou quatre jours, d'une semaine, d'un mois, et enfin des moutons. Par des cultures successives dans des milieux vivants, la bactériodie est revenue à sa virulence d'origine.

On a le droit d'ériger tous ces faits en règle générale, d'accord avec notre théorie. Un microbe introduit dans le corps d'un animal n'est pas dans les conditions d'un microbe ensemencé dans un vase inerte. Il est soumis à l'alternative pressante de vivre ou de mourir, d'être victorieux ou vaincu. Vaincu, son histoire est

bientôt écrite. Victorieux, il sortira de la lutte aguerri, c'est-à-dire déjà plié aux conditions de son nouveau milieu, plus disposé à s'en accommoder de nouveau. Si on le fait passer à plusieurs reprises d'individu à individu de même race, sans lui avoir fait subir d'influence extérieure dans l'intervalle des deux passages, il faut s'attendre à voir sa virulence s'augmenter et arriver en quelque sorte à un état fixe pour la race et pour le mode usuel de transmission par cette race. Ainsi la bactériodie du mouton, par exemple, vivant depuis longtemps sur notre sol, est acclimatée en quelque sorte à la race qui le couvre, et varie peu d'un sujet à l'autre, d'une année à l'autre, pour un même pays. De même, dans une certaine mesure, pour le vaccin jennérien, s'il est transporté directement de bras à bras, sur des individus bien portants et non encore vaccinés, et s'il est bien conservé entre deux opérations. Nous avons dit plus haut la régularité de l'évolution de la vaccine, et nous l'avons inscrite au tableau de la page 144. Il faut évidemment la rapprocher de celle de la rage par trépanation dans nos expériences de tout à l'heure.

Une fois arrivé à cette stabilité, qui n'est pas, comme nous le verrons plus tard, sa puissance maximum relative à la race, le virus conserve ou à peu près sa virulence, si les voies de pénétration ne varient pas, et c'est le second cas dont nous parlions tout à l'heure. Cette virulence exaltée peut lui permettre d'envahir une autre race ou une autre espèce. Ainsi notre bactériodie, renforcée par le passage sur le cobaye, pouvait tout à l'heure remonter jusqu'au mouton. Mais il peut aussi se produire des cas analogues à ceux des expériences de MM. Chamberland et Roux, où la virulence augmentée

pour une espèce aura diminué pour une autre, ou inversement, et nous arrivons au troisième cas possible, celui de la diminution de virulence pour une espèce par passages par une autre espèce.

Nous allons trouver un exemple quasi schématique de ce fait, tant il y est net, dans les travaux de MM. Pasteur et Thuillier sur le rouget des porcs. Cette maladie est due au développement dans les tissus de l'animal d'un bâtonnet très court, légèrement étranglé en son milieu. Elle est très rapide dans son évolution, et peut amener la mort en quelques heures.

Elle n'est pas particulière au porc, et peut aussi se communiquer au pigeon et au lapin. Si on inocule dans les muscles pectoraux d'un pigeon le microbe du rouget pris sur un porc malade, ou provenant d'une culture dans du bouillon de veau, le pigeon meurt en six à huit jours, après avoir présenté (chose curieuse et dont nous aurons à nous souvenir) les symptômes extérieurs et la somnolence du choléra des poules. On pourrait croire à l'identité des deux affections si le microbe du rouget ne restait pas absolument inoffensif pour la poule, si sensible à l'action du microbe du choléra.

Le sang de ce premier pigeon inoculé à un second, le sang de celui-ci à un troisième, et ainsi de suite, la maladie s'acclimate sur le pigeon, le rend plus rapidement malade et somnolent, le tue plus vite, et le sang du dernier pigeon, reporté sur le porc, y manifeste une virulence supérieure à celle des produits les plus infectueux d'un porc mort du rouget, même spontané. Il y a donc ici augmentation de la virulence pour le porc en passant à travers le pigeon. Le maximum auquel atteint

un virus par son passage par une race n'est donc pas toujours le maximum pour la race, et nous avons eu raison plus haut d'insister sur ce point délicat.

Voilà le cas d'augmentation, voici maintenant le cas d'atténuation sur lequel je veux surtout appeler l'attention. Remplaçons le pigeon par le lapin dans cette série d'expériences. Le microbe s'acclimate encore sur le lapin. Tous les animaux meurent. Vient-on à inoculer aux porcs le sang des derniers lapins par comparaison avec celui des premiers de la série, on constate une diminution progressive de la virulence. Bientôt le sang des lapins inoculé aux porcs n'amène plus la mort, il les rend seulement malades, et les laisse vaccinés contre le rouget mortel. Des faits tout pareils se reproduisent avec un microbe rencontré dans la salive des hydrophobes et même dans des salives de personnes saines. Ils donnent une méthode d'atténuation des virus par passage sur des espèces vivantes, et augmentent nos moyens d'action dans un champ d'études dont l'avenir montrera l'étonnante fécondité.

Nous voici revenus, en apparence, à une conclusion déjà émise : *la virulence est en perpétuel devenir*. Mais combien nous avons développé cette notion, et quelle précision lui ont donnée les faits nouveaux et le lien théorique qui nous a servi à les relier ! Les variations de virulence, nous les avons d'abord rapportées au microbe lui-même, et il y avait là un vaste champ d'évolutions, mais il n'embrassait pas toutes celles qui sont possibles. Nous avons dû y ajouter celles qui proviennent de la variation des organismes vivants sur lesquels s'implantent les microbes, et la virulence qui se manifeste à nous résulte des combinaisons en nombre

infini de ces deux causes de variation. Eh bien! nous n'avons pas encore fini, car il nous reste à introduire les variations provenant de l'hérédité, variations systématiquement éliminées de tout ce qui précède, pour bien montrer leur entière indépendance, et qui d'ailleurs méritent une étude à part. Ce sera l'objet du prochain chapitre.

CHAPITRE X

HÉRÉDITÉ

SOMMAIRE : Transmission héréditaire de la virulence dans des cultures successives du microbe. — Lois de cette transmission. — Transmission héréditaire de l'immunité dans les cellules de l'animal vacciné. — Théories de la vaccination. — Hérédité pathologique et vaccinale. — Ses effets sur la société.

Nous avons appris, au chapitre précédent, à produire, par l'action de l'air, dans des matras de culture, toute une série de bactériidies à divers degrés de virulence. Nous avons fait la même chose pour le micrococcus du choléra des poules; nous aurions pu arriver au même résultat avec beaucoup d'autres microbes dont nous n'avons même pas effleuré l'histoire, qui ne nous aurait appris rien de nouveau. Nous sommes ensuite entrés en possession d'une foule d'autres moyens de faire varier la virulence, et nous pouvons nous croire en droit de voir dans ce mot l'expression d'une résultante instable, en voie d'évolution continue. Le moment est venu de réagir contre cette tendance, et de montrer quelle curieuse stabilité la virulence peut revêtir dans quelques cas, jusqu'à être transmissible par voie héréditaire.

Je n'ai pas besoin d'insister sur la valeur pratique