

NEUVIÈME CONFÉRENCE

DES VACCINATIONS PASTORIENNES.

MESSIEURS,

Il y a près de dix ans, le 10 février 1880, Pasteur (1) annonçait à l'Académie des sciences que la virulence des cultures du microbe du choléra des poules pouvait subir une atténuation progressive, et que l'inoculation à la poule de ce virus atténué conférait l'immunité contre une atteinte ultérieure de la maladie; il établissait de plus cette loi que chaque virus atténué constitue un vaccin pour le virus moins atténué. Découverte
des
virus atténués.

L'année suivante, le 21 mars 1881, il faisait savoir en son nom et en celui de ses collaborateurs, Chamberland et Roux (2), que l'on pouvait aussi, par des procédés spéciaux, atténuer le virus charbonneux et rendre les animaux réfractaires au charbon, et le 5 mai de la même année, avait lieu la célèbre expérience de Pouilly-le-Fort qui démontrait la réalité des faits avancés par Pasteur.

En 1881, toujours dans la même année, Pasteur (3) commençait ses études sur la rage; il montrait que, par des procédés analogues, on pouvait s'opposer chez le chien, puis chez l'homme au développement des accidents rabiques, et le 6 juil-

(1) Pasteur, *Sur les maladies virulentes et en particulier sur le choléra des poules* (Académie de médecine, 10 février 1880); *Sur le choléra des poules; Etude sur la non-récidive de la maladie et de quelques autres de ses caractères* (Académie de médecine, 27 avril 1880); *Atténuation des virus du choléra des poules* (Académie des sciences, 26 octobre 1880).

(2) Pasteur, Chamberland et Roux, *De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence* (Académie des sciences, 28 février 1881); *Le vaccin du charbon* (Académie des sciences, 21 mars 1881).

(3) Pasteur, Chamberland, Roux et Thuillier, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 30 mai 1881 et décembre 1882.

let 1885, à huit heures du soir, en présence de Vulpian et de Grancher, il appliquait cette méthode au jeune Joseph Meister (1).

Telles sont les trois grandes étapes qu'a parcourues cette question des virus atténués et des vaccinations qui en résultent, étapes tout à la gloire de notre illustre compatriote, dont le nom doit désormais être attaché à cette grande découverte qui plaçait Pasteur au-dessus de Jenner, car, comme je vous le disais au début de ces leçons, si l'un a fait une découverte de génie, l'autre a créé une méthode de génie.

Mais il est un homme dont le nom ne doit pas être oublié dans cette découverte des virus atténués, c'est celui de Toussaint. Le 12 juillet 1880, Toussaint (2) communiquait à l'Académie des sciences un travail où il s'efforçait de montrer que, par la filtration ou par l'élévation de la température, on créait un virus atténué qui conférait aux animaux l'immunité. Toussaint soutenait que le *Bacillus anthracis* ne produisait ses effets infectieux que par des produits solubles, peut-être des alcaloïdes, sécrétés par ces micro-organismes. Le premier donc, il signalait la possibilité de conférer aux animaux l'immunité par les toxines sécrétées par les microbes, procédés de vaccination auxquels on a donné depuis le nom de vaccins chimiques. Le premier aussi, il montrait l'influence de la chaleur pour atténuer les propriétés virulentes de ce bacille.

Je me propose d'aborder devant vous les points principaux que soulève cette grande question des vaccinations pastoriennes, et je me guiderai dans cette étude, non seulement sur les travaux si nombreux qui ont été publiés à ce sujet, mais encore sur le résumé que le docteur Rodet (3) a donné de ces travaux dans l'important travail qu'il a fait paraître dans la *Revue de médecine*.

De
l'atténuation
des virus.

Lorsqu'on embrasse d'un coup d'œil général tous les procédés que la physiologie expérimentale peut mettre en œuvre pour obtenir ces virus atténués, véritables vaccins, on voit qu'ils peuvent être rangés dans trois grandes classes.

Dans la première, l'atténuation résulte des modifications que

(1) Pasteur, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, séance du 26 octobre 1885.

(2) Toussaint, *De l'immunité pour le charbon acquise à la suite d'inoculations préventives* (Académie des sciences, 12 juillet 1880); *Sur quelques points relatifs à l'immunité charbonneuse*, 18 juillet 1881.

(3) Rodet, *Atténuation des virus* (*Revue de médecine*, 1887, 1888, 1889).

l'on fait supporter à la vitalité du microbe; dans la seconde, on n'agit plus directement sur le micro-organisme, mais on obtient l'atténuation en diminuant le nombre des micro-organismes introduits, ou en modifiant le mode d'introduction, ou bien encore en faisant passer ces microbes dans des organismes différents. Enfin, dans un troisième groupe, on ne s'adresse plus au micro-organisme lui-même, mais à la leucomaïne qu'il sécrète, et c'est ici l'élément chimique qui constitue le vaccin preservativeur. Examinons chacun de ces groupes.

On peut par bien des moyens, agents physiques ou chimiques, modifier la vitalité des microbes, et transformer ainsi les microbes pathogènes en microbes saprogènes, suivant l'expression de Chauveau (1). Cette transformation a donné lieu à d'importantes et récentes communications. Les uns veulent, comme Bouchard (2), que le microbe puisse sécréter des ptomaines différentes, les unes virulentes, les autres vaccinales, et que l'on arrive, par les agents physiques ou chimiques, à faire disparaître les premières en conservant les secondes; telle n'est pas l'opinion de Chauveau (3) qui pense au contraire que les propriétés vaccinales résultent de la diminution de la virulence propre au microbe pathogène.

Il faut reconnaître que nous n'avons pas encore l'explication physiologique de l'immunité créée par ces vaccins, et il faudra attendre peut-être encore longtemps avant que la science ait dit son dernier mot sur cette question de l'immunité, question que j'ai déjà abordée quand je vous ai parlé des infections et des intoxications. En tout cas, voyons donc comment nous pouvons atténuer les virus au moyen des agents physiques ou chimiques. Commençons, si vous voulez bien, par les premiers.

Les agents physiques que l'on peut mettre en œuvre sont la chaleur, la lumière et la dessiccation.

Des agents
physiques.

La chaleur a été l'un des premiers modes mis en usage pour

(1) Chauveau, *Sur les propriétés vaccinales des microbes ci-devant pathogènes transformés en microbes d'apparence saprogène* (*Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, mars 1889, p. 161).

(2) Bouchard, *Sur l'atténuation des virus* (Académie des sciences, séance du 25 février 1889).

(3) Chauveau, *Les microbes ci-devant pathogènes n'ayant conservé en apparence que la propriété de végéter en dehors des milieux vivants, peuvent-ils récupérer leurs propriétés infectieuses primitives?* (Académie des sciences, séance du 4 mars 1889.)

De la chaleur. L'atténuation des virus, et c'est, comme je vous le disais, Toussaint (1) qui, le 12 juillet 1880, a conseillé le premier ce moyen pour atténuer le sang charbonneux et créer ainsi un véritable vaccin contre le charbon. Ce procédé consistait à chauffer le sang défibriné à 55 degrés pendant dix minutes, et à pratiquer, avec 3 centimètres cubes de ce sang, des injections sous-cutanées. Toussaint, en opérant sur le mouton, obtint l'immunité par une seule inoculation et chez trois autres par deux inoculations.

Mais c'est à Pasteur que revient l'honneur d'avoir établi sur des bases définitives cette atténuation des virus et d'avoir montré comment se modifiait le *Bacillus anthracis* sous l'influence de la chaleur. Déjà l'année précédente (2), en étudiant le choléra des poules, il avait montré que l'on atténuait les cultures du microbe de ce choléra par le vieillissement et que cette perte de virulence se faisait graduellement jusqu'à l'inactivité complète. Les organismes dont les propriétés virulentes ont été ainsi atténuées voient se transmettre cette atténuation dans leur descendance, de telle sorte qu'on peut constituer ainsi des races microbiennes à atténuation plus ou moins marquée. Comme je vous le dirai tout à l'heure, lorsque je vous parlerai de l'oxygène, c'est à l'action de ce corps et à celle de la lumière qu'il faut attribuer cette atténuation. C'est donc guidé par ces premières recherches que Pasteur a entrepris l'atténuation des virus charbonneux.

De
l'atténuation
du virus
charbonneux.

Pasteur et ses collaborateurs Chamberland et Roux montrèrent qu'à partir de 42 degrés les cultures du *Bacillus anthracis* donnaient lieu à un abondant chevelu de mycelium, comme vous le montre la figure suivante (fig. 35), mais dans lequel on n'observe plus de développement de spores ; au delà de 45 degrés, les cultures ne se développent plus. Ce sont ces mycelium du *Bacillus anthracis* privés de spores qui peuvent subir alors l'action de l'oxygène et atténuer leurs propriétés. Il y a là, comme vous le voyez, une double action : action de la chaleur qui modifie la culture du *Bacillus anthracis* et en fait une espèce qui se développe

(1) Toussaint, *De l'immunité pour le charbon acquise à la suite d'inoculations préventives* (Académie des sciences, 12 juillet 1880).

(2) Pasteur, *Sur le choléra des poules. Étude des conditions de la non-récidive de la maladie et de quelques autres de ses caractères* (Académie de médecine, 27 avril 1880) ; *Atténuation du virus du choléra des poules* (Académie des sciences, 26 octobre 1880).

sans sporulation, action de l'oxygène qui en atténue la virulence.

On constitue ainsi deux vaccins : l'un est un premier vaccin qui résulte du séjour d'une culture de ce bacille privé de spores maintenu à l'étuve à une température de 45 degrés pendant quinze à vingt jours ; ce vaccin ne tue ni le lapin ni le cobaye, mais il tue la souris. Le deuxième vaccin est produit par une culture identique, mais qui n'a séjourné dans l'étuve que dix à douze jours ; ce vaccin tue la souris et le cobaye, et rend malade le lapin adulte sans le faire mourir.

C'est avec ces vaccins que fut faite, le 5 mai 1881, la célèbre expérience de Pouilly-le-Fort dont vous devez garder le souvenir, car ce fut dans cette mémorable expérience que cette question des virus atténués sortit du domaine du laboratoire pour entrer dans

Expériences
de
Pouilly-le-Fort



Fig. 35. — Colonie du *Bacillus anthracis* sur plaque de gélatine à un faible grossissement.

celui de la pratique. La Société d'agriculture de Seine-et-Marne, présidée par le baron de la Rochette, décida qu'une expérience serait faite dans une ferme située près de Melun, à Pouilly-le-Fort (1). Cette expérience fut commencée le 5 mai 1881. Vingt-quatre moutons, une chèvre et six vaches furent inoculés ce jour-là avec le premier virus ; douze jours après, on pratiqua une seconde inoculation avec le deuxième virus atténué. Le 31 mai on pratiquait avec du virus extrêmement virulent des inoculations à tous ces animaux ainsi qu'à trente-deux autres bêtes qui devaient servir de témoins.

Le lendemain l'on vit accourir avec empressement toutes les

(1) Pasteur, Chamberland et Roux, *Compte rendu sommaire des expériences faites à Pouilly-le-Fort, près Melun, sur la vaccination charbonneuse* (Académie des sciences, 13 juin 1881).

personnes qui avaient assisté à cette expérience, et l'émotion fut grande lorsque l'on vit que, dans l'enclos où étaient placés les animaux non inoculés, vingt et un moutons étaient morts et toutes les vaches étaient malades; au contraire, tous les animaux vaccinés avaient résisté.

L'expérience était concluante, et désormais il fut acquis que, par la méthode conseillée par Pasteur, on pouvait protéger nos troupeaux des fléaux qui les ravageaient, et je vous montrerai, lorsque je vous parlerai des conséquences pratiques des inoculations pastorienne, à quel résultat on est arrivé aujourd'hui.

Atténuation
par la lumière.

La lumière, vous ai-je dit, est un des agents d'atténuation des virus, et je dois vous citer à ce sujet les travaux d'Arloing. Arloing a opéré sur le *Bacillus anthracis*; il essaya d'abord la lumière du gaz, puis la lumière solaire, et montra l'action destructive rapide de cette lumière même sur les spores de ce bacille. Cette influence atténuante n'était pas due aux rayons caloriques ou lumineux de la lumière solaire, mais à l'ensemble de cette lumière (1).

Cette action si rapide de la lumière solaire sur les spores du *Bacillus anthracis* donna lieu même à des discussions fort intéressantes. Lorsque je vous ai parlé des microbes pathogènes, je vous ai dit quelle résistance les spores de ce bacille offrent à nos agents de destruction. Les résultats auxquels arrivait Arloing étaient en contradiction absolue avec cette affirmation. Aussi vit-on émettre des doutes sur la valeur de ces expériences, et Nocard d'une part et Straus (2) de l'autre soutinrent cette opinion que les rayons solaires agissaient non pas sur les spores, mais sur le mycelium naissant; en un mot, les rayons solaires activeraient la germination, mais détruiraient rapidement la nouvelle progéniture.

(1) Arloing, *Influence de la lumière sur la végétation et les propriétés pathogènes du Bacillus anthracis* (Académie des sciences, 9 février 1885); *Influence du soleil sur la végétabilité des spores du Bacillus anthracis* (*Ibid.*, 24 août 1885); *Influence du soleil sur la végétation et la virulence du Bacillus anthracis* (*Lyon médical*, 7, 14 et 21 février 1886); *Influence de la lumière blanche et de ses rayons constituants sur le développement et les propriétés du Bacillus anthracis* (*Archives de physiologie*, 1886); *Destruction des spores du Bacillus anthracis par la lumière solaire* (Académie des sciences, 7 mars 1887).

(2) Straus, *Note sur l'action de la lumière solaire sur les spores du Bacillus anthracis* (Société de biologie, 6 novembre 1886).

Arloing (1) a repris depuis les expériences de Straus et a maintenu ses premières affirmations; d'après lui, la lumière solaire agirait également sur les spores et sur le mycelium, et même le mycelium serait plus résistant, surtout lorsqu'il est très jeune. Ce serait donc un des plus puissants agents de destruction des microbes, et elle permettrait d'obtenir une atténuation rapide des virus charbonneux.

La dessiccation est aussi un procédé d'atténuation des virus, et nous voyons mettre en œuvre ce procédé, joint à celui de la chaleur, pour deux virus, celui du charbon symptomatique et celui de la rage.

Atténuation
par la
dessiccation.

Dans ma conférence sur les microbes pathogènes, je vous ai dit qu'il existait deux espèces de charbon, l'un qui atteint nos troupeaux de moutons, c'est le sang de rate dont le microbe pathogène est le *Bacillus anthracis*; l'autre, qui est le charbon symptomatique qui décime les troupeaux de bêtes à cornes, et qu'on décrit sous le nom de *mal des montagnes*; son microbe pathogène est le *Bacterium Chauvei*. Ces deux maladies sont absolument distinctes, on pourrait même dire opposées.

Arloing, Cornevin et Thomas, qui ont fait de ce charbon symptomatique une étude complète et qui ont examiné tous les procédés d'atténuation du *Bacterium Chauvei*, ont surtout mis en pratique dans leur méthode l'emploi de la chaleur et de la dessiccation, et voici comment ils procèdent: ils dessèchent, par un courant d'air sec, la pulpe musculaire charbonneuse, ils réduisent en poudre cette masse ainsi desséchée, l'humectent, et on soumet le tout à une température de 100 à 104 degrés. Au bout de sept heures, on obtient un virus très fortement atténué et qui peut servir de premier vaccin. Pour obtenir le second vaccin, on se sert encore de la pulpe desséchée et on la soumet pendant six heures à l'action d'une température de 85 à 90 degrés. Mais c'est dans l'atténuation du virus rabique que l'action de la lumière, de la température et de la dessiccation est surtout mise en usage.

Lorsque Pasteur, en 1881, eut montré (2) que c'était dans le système nerveux que se localisait le virus rabique, transfor-

De
la vaccination
antirabique.

(1) Arloing, *Destruction des spores du Bacillus anthracis par la lumière solaire* (Académie des sciences, 7 mars 1887).

(2) Pasteur, Roux, Chamberland et Thuillier (Académie des sciences, 30 mai 1881 et 11 décembre 1882).

mant ainsi en réalité scientifique l'hypothèse faite en 1879 par Duboué (de Pau) (1), on fut en possession désormais d'une méthode qui permettait de faire des recherches expérimentales précises et multipliées sur la rage.

Se basant sur la période d'incubation, Pasteur établit que l'on pouvait augmenter ou diminuer la virulence de la rage en la faisant passer dans des organismes différents et établit que l'on pouvait pour chaque animal obtenir un virus fixe. La rage des chiens des rues, communiquée de lapin à lapin, donne au bout d'un certain temps un virus qui détermine, par inoculation intra-crânienne, la rage en sept jours.

C'est ce virus fixe que Pasteur a atténué et qui sert de base à ses vaccinations. Pour obtenir cette atténuation, il a mis en œuvre les procédés qui lui avaient déjà servi dans d'autres atténuations. Comme jusqu'ici il a été impossible d'isoler le microbe pathogène de la rage et d'agir sur les bouillons de culture, c'est la moelle elle-même qui a été soumise à l'action de la chaleur et de la dessiccation.

On suspend dans des vases de verre exposés aux rayons solaires des moelles de lapins qui ont succombé à la rage, et ces moelles sont ainsi maintenues à une température constante de 20 degrés, et l'air qui pénètre dans ces vases y est desséché à l'aide de la potasse caustique. La virulence de ces moelles s'atténue graduellement, de telle sorte que, au bout de sept jours, elles ne peuvent plus transmettre la rage. Cette atténuation d'abord très faible dans les deux premiers jours s'accroît le troisième, puis cette atténuation va en progressant de plus en plus.

La température a une influence très notable sur cette atténuation ; Gamaleia a montré qu'il suffit d'élever la température de 3 degrés et de la porter à 23 degrés pour faire perdre, en cinq jours, toute virulence à la moelle. Helman, de Saint-Petersbourg, affirme même qu'en vingt-quatre heures cette virulence est perdue si on élève la température à 35 degrés.

Grâce à cette action combinée de l'air sec, de la lumière, de la chaleur et du temps, Pasteur était en possession d'une gamme de virus plus ou moins atténués, allant du plus inoffensif au plus actif. C'est cette gamme qu'il a mise en œuvre

(1) Duboué, *De la physiologie pathologique et du traitement rationnel de la rage*. Paris, 1879; *Des progrès accomplis sur la question de la rage et de la part qui en revient à la théorie nerveuse*, 1887.

pour la vaccination antirabique, en allant graduellement chaque jour du virus le plus inoffensif au virus le plus actif. Je ne puis entrer ici dans toute cette question antirabique pastoriennne et je vous renvoie à tous les travaux faits à ce sujet, et en particulier au livre de Suzor (1).

Dans l'action de tous ces agents physiques, chaleur, lumière, dessiccation pour l'atténuation du virus, il existe un facteur toujours constant, c'est l'oxygène. Déjà, dès les premières recherches sur l'atténuation du virus, Pasteur avait montré que, dans l'atténuation du virus du choléra des poules, cet oxygène était l'agent véritablement efficace, et l'expérience qu'il fit à cet égard est des plus démonstratives. Il place dans deux récipients des cultures du micro-organisme du choléra des poules faites dans des conditions identiques et dans le même milieu nutritif; il ferme hermétiquement le premier récipient et bouche le second avec de la ouate. La culture dans le vase hermétiquement clos ne s'atténue pas, tandis que celle où l'oxygène de l'air peut se renouveler subit les effets de l'atténuation. Mais c'est Chauveau qui a surtout bien étudié cette action de l'oxygène sur l'atténuation des virus, et en a fait l'objet de travaux fort intéressants (2).

Ces recherches se firent de 1883 à 1885, et portèrent exclusivement sur l'atténuation du virus charbonneux. Il étudia d'abord quel était, de la chaleur ou de l'oxygène, l'agent le plus actif. Il établit qu'il est des conditions où la chaleur et l'air favorisent, entravent ou empêchent le développement du *Bacillus anthracis*. Il donna le nom de conditions *eugénésiques* aux premiers, de *dysgénésiques* aux seconds et d'*agénésiques* aux troisièmes.

Il montra qu'aux températures agénésiques et dysgénésiques l'oxygène ne joue aucun rôle, du moins dans les températures élevées. Il n'en est plus de même aux températures basses et cet oxygène rend plus précoces la virulence et la perte de la propriété prolifigique.

Mais lorsqu'on augmente la pression de l'oxygène, l'action est

(1) Suzor, *Exposé pratique du traitement de la rage par la méthode pastoriennne*. Paris, 1888.

(2) Chauveau, *Du rôle de l'oxygène de l'air dans l'atténuation quasi instantanée des matières virulentes par l'action de la chaleur* (Académie des sciences, 12 mars 1883); *Du rôle respectif de l'oxygène et de la chaleur dans l'atténuation du virus charbonneux par la méthode de Pasteur* (*Ibid.*, 21 mai 1883); *Sur la nature des transformations que subit le sang de rate atténué par culture dans l'oxygène comprimé* (*Ibid.*, 13 juillet, 1885).