

14727

14727

REVUE SUD-AMÉRICAINNE
DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE

L'ULTRA-VIRUS TUBERCULEUX

par

A. FONTES

(Extrait du n° 10. Octobre 1931.)

MASSON & C^{IE}, EDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120. BOUL^E SAINT-GERMAIN. PARIS

14727

FIOCRUZ 64

BRÉSIL

L'ULTRA-VIRUS TUBERCULEUX

**Nouvelles acquisitions sur la biologie du virus tuberculeux
et sur la pathogénie de l'infection tuberculeuse (1)**

*(Etude synoptique des recherches poursuivies, de 1906 à 1930,
à l'Institut Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro)*

par

A. FONTES

Chef de Service à l'Institut Oswaldo Cruz

(Rio de Janeiro).

Lorsque, en 1906, sous l'inspiration de Oswaldo Cruz, nous commençâmes nos études sur la tuberculose, notre premier soin fut d'étudier la nature chimique et la nature structurale des bacilles de Koch.

En colorant ceux-ci par la méthode de Ziehl, on constatait qu'ils demeuraient acido-résistants, sous une apparence fortement granuleuse. Cette acido-résistance était cependant variable, ainsi que cela se produit bien souvent chez les bacilles para-tuberculeux.

La comparaison en découla logiquement, ce qui nous amena à faire des recherches sur les différences de la coloration élective entre le bacille de Koch et les para-tuberculeux. En expérimentant après de nombreuses tentatives, nous reconnûmes que le cristal violet ou le violet de gentiane phéniqués donnaient, par superposition à la coloration de Ziehl, des images magnifiques. Comme résultat de ces études, nous avons pu présenter la méthode de coloration combinée, qui consiste en la superposition de la méthode de Gram à la méthode de Ziehl. Ce procédé vint rendre de plus grands services à l'étude de la structure du bacille de la tuberculose. De fait, par cette méthode, les bacilles de la tuberculose se montrent colorés en rouge, laissant voir dans leur intérieur des granula-

(1) Extrait d'un livre sous presse (*Masson et C^{ie}, éditeurs*).

tions éparses, intensément colorées en violet. Il nous est donc possible de différencier, dans la structure du bacille de Koch, deux substances d'électivité colorante différente, l'une gramophile, l'autre fuschsinophile.

Le phénomène de l'acido-résistance est intimement lié à la présence, dans le corps bacillaire, de substances cireuses et grasses qui constituent l'enveloppe du bacille. Il était donc naturel de supposer que son absence dans le virus tuberculeux, alors que celui-ci existe dans le pus, conséquence de l'infection qu'il détermine, est due à un facteur spécial. Il devait exister dans ce produit quelque ferment capable de saponifier ces substances en transformant morphologiquement le virus, en détruisant la forme bacillaire et en permettant la désagrégation des bâtonnets et, par là, la libération des granulations qu'ils renferment.

Nous orientâmes alors nos recherches dans cette direction, et nous avons réussi à mettre en évidence, dans le pus tuberculeux, la présence d'un ferment hydrolysant, qui provient des cellules lymphatiques et qui a la propriété de détruire les bacilles de la tuberculose; nous l'avons appelé : *tuberculo-cirase*.

Cette constatation, faite en 1908 (Fontes, 1908), fut confirmée en 1909 par Noël Fiessinger et Pierre Marie, en France, par Bergel, en Allemagne, et, à l'heure actuelle, est considérée comme un fait définitivement acquis.

La connaissance de la complexité de la structure du bacille de la tuberculose, que ces études nous avaient révélée, nous imposait la nécessité de savoir comment se développaient les bâtonnets et quel était le rôle que jouaient les granulations dans la biologie du germe. Nous avons donc abordé l'étude de la cytologie du bacille.

Nous avons effectué des expériences sur des cultures homogènes et sur des produits pathologiques (crachats et pus de tuberculeux), et avons recouru à la technique de fixation humide de Schaudinn (sublimé-alcool)

Planche I. — 1. Actinomyces non pathogènes pour le cobaye. Culture de trois mois et demi en milieu de conservation de Sabouraud.

2. Microphotographie d'un frottis de cette culture. Coloration : méthode de Gram.

3. Actinomyces et bacille tuberculeux. Frottis de culture mixte sur Petroff. Coloration : méthode de Fontes.

4. Les mêmes sur pomme de terre glycéinée. Formes actinomycosiques acido-alcool-résistantes fortement granulaires.

5. Frottis de culture sur Petroff de bacille acido-alcool-résistant isolé du pus de ganglion de cobaye mort de tuberculose généralisée. Bacille acido-alcool-résistant fortement granulaire. Coloré par la méthode de Fontes.

6. Le même, culture sur pomme de terre glycéinée.



1



3

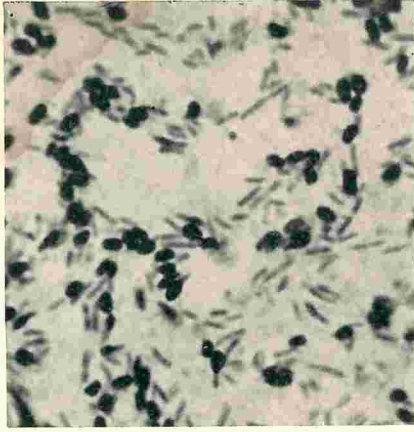


5

PLANCHE I
A. Fontes



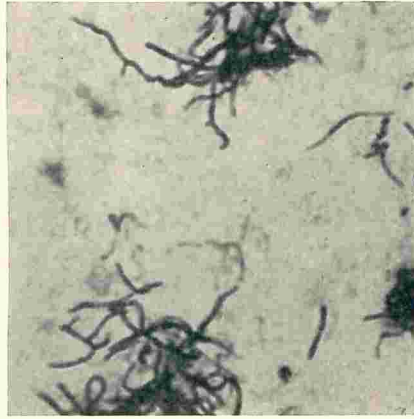
1



2



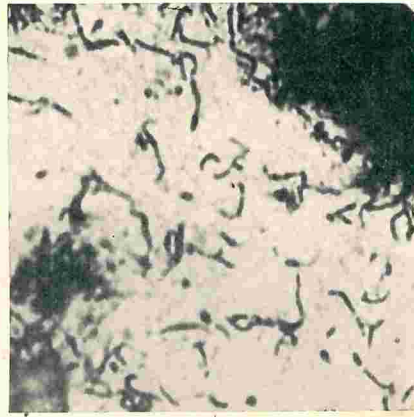
3



4



5



6

(D'après J. Pinto, microphotographie.)

et à la coloration par la méthode de l'hématoxyline (Delafield et Heidenhain). Nous employâmes également la méthode de coloration que nous avons proposée, et qui donne la double coloration du corps du bâtonnet.

De cette étude (pl. I, fig. 4 et 5) découla la notion de la fonction *essentielle* que la granulation exerce dans la vie du bacille.

En suivant de près le développement de cultures homogènes, nous avons pu constater que de la granulation naissaient d'autres granulations qui, à leur tour, se constituaient comme centre de reproduction. Reliées entre elles par des filaments très ténus, elles constituaient des grumeaux granuleux. La culture se développant, ceux-ci donnaient naissance à des bâtonnets, lesquels, par la production de substances cireuses et grasses, formant sédiment sur les filaments, se séparaient, par rupture des traits d'union, par un véritable clivage. Dans les bâtonnets ainsi formés, on pouvait observer la correspondance absolue des granulations, en parallélisme dans les corps bacillaires, ou leur présence au point d'origine de l'organisation de formes ramifiées.

Certaines préparations montrèrent nettement que la granulation se divisait et se multipliait, alors même qu'elle était isolée du corps du bacille. Elle représentait un *centre de reproduction*, et devait, par conséquent, être considérée comme *unité vivante*. Elle exerçait une fonction analogue à celle d'une conidie, sinon morphologiquement (car nous n'avons pu suivre de près toutes les phases du processus intime de division de la granulation), du moins physiologiquement, puisqu'elle jouait le même rôle que celui attribué aux noyaux poly-énergétiques, dans la reproduction des protozoaires.

Convaincu, dès lors, du rôle essentiel joué par la granulation dans la vie du bacille de la tuberculose, il devenait nécessaire que nous vérifiions par un autre procédé sa fonction reproductrice. Pour cela, il nous fallait obtenir dans les produits pathologiques ou dans les cultures, riches en granulations, leur séparation, et en exclure les formes bacillaires. C'est au moyen de filtres que nous avons pensé arriver à cette séparation.

Les expériences que nous dirigeâmes en ce sens, en nous servant de bougies Berkefeld, nous permirent d'arriver à des conclusions du plus haut intérêt biologique et pathogénique. Nous allons relater, *ipsis litteris*, les expériences publiées en 1910.

EXPÉRIENCE I. — 5 centicubes de pus caséux de cobaye infecté avec du bacille humain furent dilués dans 20 centicubes de sérum physiologique, puis filtrés.

Le produit obtenu par filtration fut partagé en deux parties égales. L'une fut centrifugée et le sédiment obtenu laissa voir, dans une préparation microscopique, colorée par le Gram et la fuschine diluée, l'existence de granulations et de détritrus de bacilles, que ne révélaient pas le Ziehl-acide azotique au tiers. L'autre

partie fut inoculée sous la peau d'un cobaye. *Il ne se forma pas de chancre au point d'inoculation*; le matériel inoculé s'était résorbé en entier, sans réaction apparente, lorsque, *quinze jours après l'inoculation, il commença à s'ébaucher un signe de réaction ganglionnaire qui se traduisait par une augmentation de volume et par un durcissement des ganglions inguinaux correspondant au point d'inoculation.*

L'animal fut sacrifié un mois après l'inoculation, et l'autopsie montra *des ganglions inguinaux augmentés de volume, durcis et hyperémiés.*

Des préparations par frottis montrèrent l'absence de bacilles de tuberculose, et l'existence de granulations incluses dans des lymphocytes. La rate, augmentée de volume et congestionnée, montrait, sur des coupes, de l'infiltration lymphocytaire et des hémorragies interstitielles, absence de bacilles, présence de granulations incluses dans des cellules embryonnaires.

En aucun des deux organes, il n'y eut formation de pus.

EXPÉRIENCE II. — Pour vérifier si la réaction obtenue chez l'animal était due à l'existence de bacilles, le quart de la rate, après avoir été finement divisé, fut injecté sous la peau d'un cobaye. Au bout de huit jours, il se forma un nodule dur au point d'inoculation, et un mois plus tard, comme celui-ci persistait encore et comme il s'était produit une légère augmentation de volume des ganglions de la région, ces deux lésions furent enlevées comme échantillons biopsiques. *A l'examen par coupes en série, elles ne montrèrent pas de réaction tuberculeuse; la seule anomalie rencontrée dans celle-ci fut la présence de pigment hématique.*

Le cobaye qui avait servi pour l'expérience II se maintint en état de santé apparente pendant cinq mois, délai au cours duquel il resta en observation. Après cette période, il fut sacrifié. L'autopsie ne laissa voir aucun changement macroscopique des organes, si ce n'est, toutefois, de menus foyers hyperémiés à la base du poumon et une légère augmentation du volume de la rate. Ganglions normaux et non congestionnés. Des fragments des ganglions de la rate et des poumons furent prélevés pour l'examen microscopique.

Les coupes des ganglions et des poumons montrèrent des bacilles de tuberculose en très petit nombre cependant, par l'hématoxyline et le Ziehl-acide-azotique au tiers, le Ziehl-Gram (alcool-acétique au tiers).

On n'observa pas la réaction tuberculeuse nettement constituée. Celle-ci ne se traduisait que par une grande infiltration lymphocytaire.

Cette expérience fut pour nous d'une grande portée biologique et pathogénique. Elle démontra expérimentalement la fonction régénératrice de la granulation bacillaire, comme point intégrant de la forme granulaire, et ce fut par elle aussi que l'énigme de la tuberculose latente fut déchiffrée.

Cinq mois durant, l'animal inoculé n'avait réagi par aucun signe macroscopique. Il ne se constitua pas de chancre au point d'inoculation, il n'y eut pas formation de pus à l'intérieur des ganglions, le volume de ceux-ci étant normal, ou légèrement augmenté. *Rien n'indiquait qu'il y eût des bacilles à l'intérieur des ganglions, ou des organes internes; le manque de réaction était si manifeste que rien ne pouvait nous faire présumer qu'il s'agissait d'un animal infecté de tuberculose.* Et cependant, l'examen des coupes montra que chez ce cobaye, *qui avait vécu cinq mois, sans symptôme de maladie, sans aucune réaction qui pouvait faire prévoir la tuberculose, et qui, lorsqu'il fut sacrifié, ne montra d'autre lésion notable que l'infiltration lymphocytaire, il y avait des granulations et des bacilles constitués.*

Après une longue période de recherches en 1925 (voir les planches) faisant l'étude cyclogénique de la bacille de Koch, car nous étions par nous, dans la biologie du bacille, faits d'ordre général qui régissent comme matériel d'étude des *Coccis* et *Diplococcis* de Neisser, la bacille diphtérique, les bactéries abouti, au cours de cette année les éléments nucléaires existants structure impossible à mettre en micro-chimiques et colorantes.

L'observation des granulations cellule bactérienne sembla un travail de division, car elles celles-ci, on remarqua le passage d'autres; cependant, il n'a pas méthode qui permit d'affirmer. La genèse par division d'une cellule compréhensible, et l'observation l'une ou l'autre cellule qu'il en l'état de vie de l'élément figuré.

Nous nous sommes convaincus *il se passe une phase ultra-microscopique actuelles d'investigation.*

L'observation de cette phase, lissée; la raison cependant pré-plantation d'une bactérie quelc détermine, jusqu'à l'adaptation nouvelles conditions de vie, la une libération de substance chimique.

Dans une phase plus avancée moyen de préparations colorées tions sans fixation, *l'existence de phénomènes s'organisaient au sein mais déjà susceptibles d'être étudiés.*

Il résulte encore de cette observation l'analyse de la bactérie, conserve sa

**

Après une longue période de détente, nous avons repris nos expériences en 1925 (voir les planches en couleur à la fin de ce mémoire), en faisant l'étude cyclogénique de bactéries d'observation plus facile que le bacille de Koch, car nous étions convaincu que les phénomènes observés par nous, dans la biologie du bacille de la tuberculose, représentaient des faits d'ordre général qui régissaient la cyclogénie des bactéries. Prenant comme matériel d'étude des *cocci* pyogéniques (*staphylococcus*, *streptococcus* et *diplococcus* de Neisser), un représentant des corynébactéries, le bacille diphtérique, les bactéries du groupe coli-dysentérique, nous avons abouti, au cours de cette année, par reconnaître que, dans les bactéries, les éléments nucléaires existent, mêlés dans une union intime et en une structure impossible à mettre en évidence avec certitude par des réactions micro-chimiques et colorantes de la substance nucléaire diffuse.

L'observation des granulations qui se montraient à l'intérieur de la cellule bactérienne sembla indiquer que quelques-unes présidaient au travail de division, car elles se maintenaient plus grandes, et, dans celles-ci, on remarqua le passage de la substance qui allait en constituer d'autres ; cependant, il n'a pas été possible de trouver un réactif ou une méthode qui permit d'affirmer cette fonction d'une manière catégorique. La genèse par division d'une cellule en deux nous était, aussi, difficilement compréhensible, et l'observation nous la fit voir tellement lente dans l'une ou l'autre cellule qu'il en résulta dans notre esprit des doutes sur l'état de vie de l'élément figuré observé.

Nous nous sommes convaincu que, dans le cycle de la vie des bactéries, *il se passe une phase ultra-microscopique que ne révèlent pas les méthodes actuelles d'investigation.*

L'observation de cette phase, dans un champ obscur, ne peut être réalisée ; la raison cependant prévoit qu'elle existe. On sait que la transplantation d'une bactérie quelconque dans un nouveau milieu de culture, détermine, jusqu'à l'adaptation définitive des éléments transplantés aux nouvelles conditions de vie, la lyse d'un grand nombre de ceux-ci, d'où une libération de substance chromidiale à la superficie du milieu.

Dans une phase plus avancée, l'expérimentation nous a démontré, au moyen de préparations colorées qui confirmaient l'observation de préparations sans fixation, *l'existence de zones de culture où des éléments morphologiques s'organisaient au sein de la substance finement pulvérulente, mais déjà susceptibles d'être reconnus par la technique usuelle.*

Il résulte encore de cette observation que le chromidium, libéré par la lyse de la bactérie, conserve sa faculté reproductrice et, *si des ferments*

dissociés autolytiques ou exogènes ne viennent pas rompre l'équilibre intra-granulaire, une nouvelle morphogénèse permet la reconstruction de l'élément figuré.

De l'observation des bactéries étudiées, nous avons donc conclu que, chez elles, le noyau se présente dispersé, sous la forme de chromidiums qui s'orientent, en se condensant sous la forme de granulations présentant parfois une localisation polaire, ce qui indique comme probable un processus d'amiotose.

La distribution irrégulière de la substance chromidiale à l'intérieur des cellules bactériennes, de la même façon que sa distribution régulière dans d'autres cellules de même nature, semblerait indiquer que des cellules de même espèce peuvent se diviser et se multiplier par des processus différents.

La croissance et la reproduction de ces cellules sont des processus intimement liés à la croissance et à la reproduction des granulations ; elles s'opèrent par fragmentation des granules, lesquels s'orientent vers une division ultérieure de la bactérie, ou bien par émission de granules *au dehors de l'organisme étudié*, en donnant naissance à un nouveau réticulum qui va constituer une cellule de néo-génération.

La croissance et la reproduction de ces cellules s'effectuent soit dans le sens de la longueur de la cellule, soit dans le sens latéral, ce qui permet des plans de division transversale (*coccus*, coli et dysentérique) ou longitudinale, qui ressemblerait à un bourgeonnement ou à une arborisation (diphthérique, tuberculeux, et quelquefois le coli).

Comme conclusions générales, nous affirmons alors :

- 1° Que les granulations chromidiales qui composent la cellule bactérienne sont individuellement capables de reproduire l'espèce ;
- 2° Que la forme qui caractérise la bactérie dans la systématique microbiologique représente une phase d'évolution de la substance vivante, correspondant à un organisme complexe ;
- 3° Que la forme granulaire représente donc, dans le cycle de la vie des bactéries, une phase qui assure la perpétuité de l'espèce ;
- 4° Que les bactéries présentent un cycle de vie qui peut être envisagé de la manière suivante :

A. — *Phase germinative.*
Poussière granulaire.
Granulations libres.

B. — *Phase de croissance.*
Multiplication granulaire.
Organisation cellulaire : { Emission et organisation granulaire intra-cellulaire.
Emission et organisation granulaire extra-cellulaire.

C. — *Phase de désintégration.*
Poussière granulaire.
Désintégration granulaire.
Organisation cellulaire.

De l'étude de la structure nous avons le droit de déduire :

- 1° Que c'est la granulation
- 2° Que c'est la granulation bâtonnet acido-alcool-résistante
- 3° Que l'existence du virus net acido-alcool-résistant, *constituant la tuberculose latente*
- 4° Que l'existence de ces *réactions classiques tuberculigènes*
- 5° Qu'il y a modification se traduisant par l'atténuation
- 6° Que les états scrofuleux ont une action pathogène spéciale au virus.

Ces déductions fondamentales par la vérification expérimentale

C'est à l'Ecole Française que fut faite cette vérification, en jetant un jour intense sur la tuberculose.

En mai 1922, dans le journal de Biologie, la possibilité du passage, à travers les filtres *atypiques*, non acido-résistant

Les faits publiés par Vaudry dans le journal de Biologie, à la séance du 22 mai 1922, ont attiré l'attention sur le phénomène de passage, lequel fut reçu qu'alors sa première confirmation fut obtenue et poursuivie, dorénavant, ce qui place les réactions organiques pathogéniques de l'ultra-virus t

DIVISION ET REPRODUCTION CELLULAIRE

- C. — *Phase de désintégration.* Désintégration cellulaire.
Poussière granulaire. Granulations libres.
Désintégration granulaire. Lyse. Multiplication granulaire.
Organisation cellulaire.

**

De l'étude de la structure et de la filtrabilité du virus tuberculeux, nous avons le droit de déduire initialement :

- 1° Que c'est la granulation qui est l'unité vivante infectante ;
- 2° Que c'est la granulation qui est l'élément régénérateur de la forme bâtonnet acido-alcool-résistant ;
- 3° Que l'existence du virus est possible, même sous la forme de bâtonnet acido-alcool-résistant, dans l'intimité des tissus de l'animal parasité, *constituant la tuberculose latente* ;
- 4° Que l'existence de ces formes microbiologiques est possible, *sans réaction classique tuberculigène du côté des tissus parasités* ;
- 5° Qu'il y a modification de virulence du produit tuberculigène, se traduisant par l'atténuation du virus après filtration ;
- 6° Que les états scrofuleux et d'hérédo-contagion sont attribuables à une action pathogène spéciale que ces formes microbiennes confèrent au virus.

**

Ces déductions fondamentales ont été plus que largement confirmées par la vérification expérimentale.

C'est à l'Ecole Française que revient le mérite d'avoir repris la question, en jetant un jour intense sur les problèmes de la pathogénie tuberculeuse.

En mai 1922, dans le journal *La Médecine*, A. Vaudremer annonçait la possibilité du passage, à travers la bougie Chamberland L₃, de *formes atypiques*, non acido-résistantes, du bacille de Koch.

Les faits publiés par Vaudremer, qui furent communiqués à la Société de Biologie, à la séance du 22 décembre 1923, eurent le mérite d'éveiller l'attention sur le phénomène de la filtrabilité du virus tuberculeux qui ne reçut qu'alors sa première confirmation. Les recherches, qui furent ensuite entreprises et poursuivies, donnèrent naissance aux bases de la doctrine qui place les réactions organiques sous la dépendance de la variabilité pathogénique de l'ultra-virus tuberculeux.

qui n'admettent pas la véracité des auteurs qui affirment l'extrême rareté de la tuberculose spontanée chez le cobaye ; et cette tuberculose spontanée ne s'observe pas sur des milliers d'animaux autopsiés par hasard.

La lacune expérimentale a été déjà invoquée par des auteurs qui, malgré un contrôle absolu garantissant le parfait état de la bougie filtrante, — cultures négatives de salmonelles utilisées comme témoins, absence de germes ou de granulations après centrifugation du filtrat, — l'indiquent quand même comme cause possible d'erreur. Nous leur demanderons alors quel pourra bien être le critérium qui leur fournira un contrôle certain de l'expérience ? Sera-ce la négativité absolue de l'expérimentation ?

Encore une fois, quand les expérimentateurs se basent sur l'absence de réaction tuberculigène typique pour infirmer l'expérience, ce n'est pas là de la logique expérimentale.

La lésion typique tuberculeuse correspond à l'élément figuré virulent. Elle manque dans les infections déterminées par les formes pléomorphiques du virus, avec virulence atténuée ou même avirulentes.

C'est une opinion admise par la grande majorité des expérimentateurs qui nient la filtrabilité du virus, que l'inoculation des produits d'origine tuberculeuse détermine un cadre morbide spécial qui rappelle les cadres d'intoxication, avec des lésions rendues objectives par les hémorragies, les pneumonies, les foyers de nécrose, la cachexie et la mort, et ils attribuent ces lésions à l'action toxique des protéines injectées. Comment comprendre cette interprétation si les lésions sont observées en série, avec une unique inoculation de matière pathogène ?

Mais, à notre point de vue, il est bien plus intéressant de constater l'existence d'un cadre morbide provoqué, *en en excluant le bacille de Koch*, et qui confine à l'infection tuberculeuse avec l'*imprégnation tuberculigène*, que d'affirmer ou de nier le phénomène grossier du passage ou de la rétention dans les pores d'une bougie, de corpuscules en suspension dans un liquide.

L'inoculation du virus filtrable détermine un complexe morbide qui s'écarte de la forme classique de l'infection tuberculeuse, qui se caractérise principalement par un syndrome clinique dystrophique, le plus communément cachectisant.

Les chercheurs, dominés par les notions dogmatiques, considèrent comme négatifs ceux des cas où l'on ne peut mettre en évidence le bacille de Koch dans les lésions atypiques rencontrées, et où l'on ne trouve pas la lésion classique, tubercule histologique, et en déduisent la non-existence de l'élément filtrable. Ils reconnaissent cependant tous la présence de ces lésions et les attribuent aux toxines bacillaires, auxquelles sont perméables les bougies de porcelaine. Cette interpréta-

tion manque de fondement parce que, pour que les toxines bacillaires déterminent des lésions, il n'est pas nécessaire que leur inoculation soit répétée. Alors seulement se produira la perturbation fonctionnelle, par la sensibilisation de l'animal, suivie de la lésion anatomique, de l'infiltration lymphocytaire, principe immédiat de la constitution du follicule.

Or, avec le virus filtrable, cet effet s'obtient par une inoculation unique. Les manifestations pathogéniques dans les deux cas sont identiques ; elles ne diffèrent entre elles que par leur caractère qui est d'être déterminées, sans cesse, par l'action constante et continue du virus filtrable, inoculé en une seule fois, et par l'action suivie déterminée par la répétition de l'administration du principe toxique, dans le cas d'intoxication tuberculinique.

L'action permanente et constante du virus filtrable en modifiant profondément le milieu vivant, sur lequel il agit, conduit les animaux à une dénutrition progressive, qui se termine par la mort en état de cachexie prononcée.

Tous les cas expérimentaux n'ont pas cette terminaison ; il y en a qui guérissent facilement et peuvent être reconnus comme cas morbides uniquement par la réaction allergique fugace que la tuberculine met en évidence ; d'autres, et ceux-là sont les plus rares, évoluent d'après le type classique, sous la forme nodulaire ; ceux-là ne laissent aucun doute sur la spécificité de l'infection.

*

**

Mais quelle est la nature du principe pathogène qui existe dans les produits d'origine tuberculeuse et dans les cultures du bacille de Koch, et qui passe à travers les bougies de porcelaine poreuse ?

Par nos expériences, nous sommes porté à croire que c'est la forme granulaire du virus qui est responsable. Visible, en partie, et plus que probablement invisible pour une autre partie, la forme granulaire, charpente structurale du *Mycobacterium tuberculosis*, joue un rôle prépondérant dans l'évolution morphogénétique du germe. Forme granulaire visible, ou forme granulaire invisible (ultra-virus de Calmette), elle est toujours une partie intégrante du cycle de vie du parasite, qui trouve en elle le principe à la base de son organisation morphologique.

L'observation microscopique de la forme granulaire laisse entrevoir des granulations d'une finesse telle qu'elles se confondent avec la limite de la visibilité.

Le problème dépend donc seulement de la possibilité pour ces formes de passer à travers des filtres de porcelaine poreuse et de la possibilité

pour elles de posséder un pouvoir de régénérer des formes plus complexes de bâtonnet acido-alcooloresistant.

La conclusion à laquelle nous sommes parvenus est une ample confirmation de tous les faits relatifs à la structure du bacille.

La possibilité pour les granules de ne faire plus de doute pour la dimension des pores de la membrane qui régissent le phénomène. Faut-il dire qu'il s'agit d'un virus ou de quelque chose de plus ?

Nous avons déjà fourni des preuves de la nature de virus de l'agent pathogène, la démonstration en série, de la forme filtrable, mais aussi de la forme non filtrable.

Le passage du virus de l'agent pathogène dans des conditions d'intégrité, qui caractérise l'hérédité, est un fait qui ne peut être nié.

L'infection héréditaire de l'agent pathogène se produit lorsqu'il y a un passage direct de l'élément pathogène de la mère à l'enfant.

Dans ce cas, il se produit une intoxication pathologique accidentelle, cas, trouvé dans l'organisme de l'enfant, acido-résistante, et l'hérédité de l'enfant à naître.

Dans l'hérédoinfection, il y a une intoxication des liquides nutritifs, un état particulier morbide qui cause une hyperplasie du système lymphatique, l'instabilité de la fonction spéciale qui confine à la pré-tuberculose.

C'est ainsi que se confirme l'hérédité du virus. Dans les cas où il y a une évidence du bacille de Koch, c'est la démonstration de l'action pathogène de l'agent pathogène de l'intoxication chronique et des lésions anatomiques.

C'est là l'effet morbide qui se transmet par inoculation.

pour elles de posséder une action pathogène spéciale, ou encore de régénérer des formes plus différenciées, dont le dernier terme soit celui de bâtonnet acido-alcool-résistant.

La conclusion à laquelle, en 1911, nous avons abouti, a reçu la plus ample confirmation de tous ceux qui ont poussé avec minutie l'étude de la structure du bacille.

La possibilité pour les granulations de traverser les filtres de porcelaine ne fait plus de doute pour personne; elle ne dépend tout au plus que de la dimension des pores de la bougie et des conditions physiques qui régissent le phénomène. Reste le doute sur la spécificité pathogène. S'agit-il là d'un virus ou de toxique ?

Nous avons déjà fourni les raisons qui nous portent à croire à la nature de virus de l'agent morbigène. Nous allons maintenant passer à la démonstration en série, non seulement du pouvoir pathogène de la forme filtrable, mais aussi de sa transmission par voie d'hérédité.

Le passage du virus de l'organisme maternel à l'organisme du fœtus, dans des conditions d'intégrité anatomique des tissus du placenta, est ce qui caractérise l'hérédité du germe.

L'infection héréditaire devient un cas particulier de contagion congénitale qui se produit lorsqu'il y a lésion tissulaire du placenta, permettant le passage direct de l'élément infectant.

Dans ce cas, il se produira une contagion intra-utérine par une condition pathologique accidentelle, et le virus sera, dans la majorité des cas, trouvé dans l'organisme du fœtus sous sa forme visible, classique, acido-résistante, et l'hérédité morbide se traduira par la tuberculisation de l'enfant à naître.

Dans l'héredo-infection, la contagion s'effectue par des échanges osmotiques des liquides nutritifs maternels et fœtaux. Elle créera un type particulier morbide qui caractérise la constitution des hypotrophiques, l'hyperplasie du système lymphatique, la fragilité de la fonction circulatoire, l'instabilité de la fonction endocrinienne, c'est-à-dire une constitution spéciale qui confine aux états que beaucoup tiennent pour de la *pré-tuberculose*.

C'est ainsi que se confond la notion d'hérédité de terrain avec celle de l'hérédité du virus. Dans ces cas, il n'est pas possible de mettre en évidence le bacille de Koch, comme forme acido-alcool-résistante du virus, mais l'action pathogène de celui-ci est démontrée par les manifestations d'une intoxication chronique qui bien des fois finit par constituer des lésions anatomiques.

C'est là l'effet morbigène des éléments filtrables du virus tuberculeux qui se transmet par inoculation en série expérimentale, ou par passage

à travers le placenta, de la mère au fœtus, dans des conditions naturelles.

Le tableau synoptique ci-contre, qui schématise notre série d'expériences, montre clairement le phénomène. Par ce tableau, nous voyons que le virus filtrable tuberculeux a manifesté son pouvoir morbigeène en déterminant la mort du premier cobaye par cachexie. Réinoculé dans un second passage, il a provoqué la formation d'un chancre au point d'inoculation

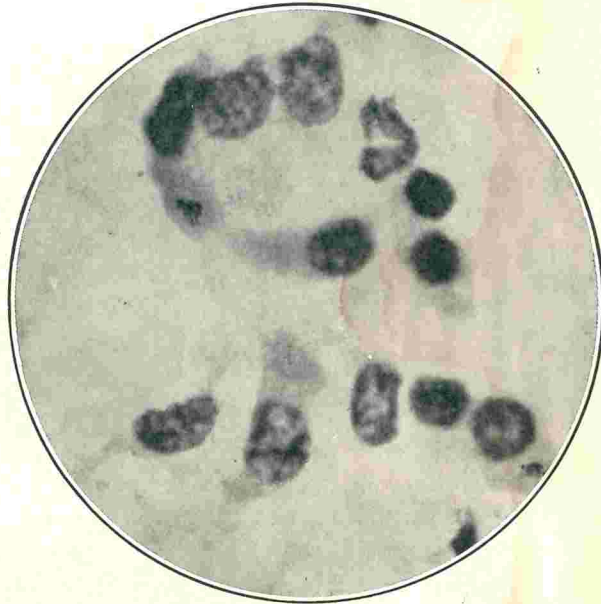


FIG. 1. — Bacilles acido-alcoolo-résistants. Ganglion trachéo-bronchique. Cobaye III A inoculé le 24 février 1927, mort de cachexie le 28 avril 1928. (D'après J. Pinto.)

(ce qui est en opposition avec l'observation générale sur l'action pathogène du virus), avec régénération de formes acido-alcoolo-résistantes (fig. 1).

Celles-ci furent résorbées, mais le ganglion satellite, transplanté sur un autre cobaye, produisit, en deux passages successifs, la mort de l'animal en cinq jours.

En ligne directe, les lésions se sont répétées par inoculation, comme on le verra facilement par l'indication donnée par les lignes en différents pointillés sur le tableau.

COBAYES INOCULÉS AVEC UNE ÉMULSION DE CRACHAT TUBERCULEUX APRÈS SÉJOUR A L'ÉTUVE A 37° C. PENDANT TROIS JOURS, ET FILTRÉE SUR BOUGIE CHAMBERLAND L₂ (19-11-1926).

1° Mort (18-2-27) CACHEXIE. Autop. abs. lés. spécif. et de bac. ac. alc.-résist. INFARCTUS HÉMONR. PULMON. Matériel pré- levé pour inoc.	Cob. I Inj. pulpe de la rate	Mort le 20-2-27. Cause intercurrente. Absence de lésions spécifiques et de bacilles acide-alc. résist.	Cob. III A 8 j. après, form. abcès et d'un chancre. PRÉSENCE DANS LES LÉSIONS DE BACILLES ACIDE- ALCOOLO-RÉSISTANTS. TUBERC. GANGL. ING. AUGMENTES. Cicatris. del'ulcère au bout d'un mois. Extr. du gang. Abs. de caséi- fic. Abs. de bacilles.
	Cob. II Inj. pulpe du poumon.	Mort 24-2-27. GANGLION + ÉPITHOÏON + ALGÈS + MÉTASTE. (PHÉS. DE GRANUL.) (C. ALC.-RÉSIST.)	Cob. III A Mort 28-4-28. Absence de lésion tuberc. CACHEXIE. INFARCTUS PUL- MONAIRE. — PRÉSENCE DE BACILLES ACIDE-ALCOOLO-RÉ- SISTANTS et de forme granu- laire (ganglions trachéo-bronch.)
	Cob. III Inoc. av. fragm. d'épithéor.	Inoc. 18-2-27. MÉTASTE. (PHÉS. DE GRANUL.) (C. ALC.-RÉSIST.)	

Cobaye inj.
sous-cut.
(2)

Dans l'autre branche d'expérimentation, on vérifie que le pouvoir morbifique du virus s'est manifesté une fois au premier passage, une autre fois à un second passage dans l'organisme maternel, et à un troisième passage dans l'organisme des fœtus, lesquels présentaient toujours des lésions identiques : congestions pulmonaires, hémorragies capillaires du poumon, nécrose et caséification du foie, polyadénie et cachexie.

Dans un cas, au quatrième passage, il y eut formation d'un chancre typique qui se cicatrisa au bout d'un mois (cob. IV, fig. 2.)

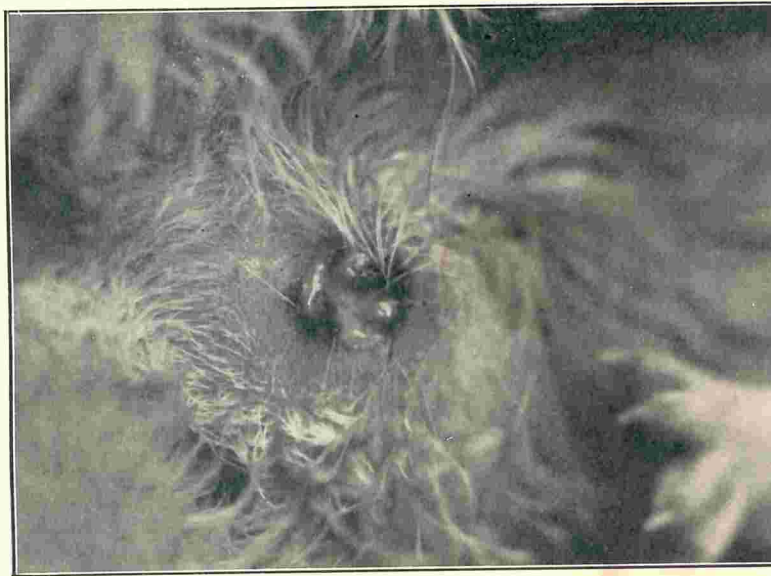


FIG. 2. — Chancre de cobaye inoculé avec ganglion de cobaye femelle issue du mâle III A et du cobaye femelle IV, morte 5 jours après la naissance. (D'après J. Pinto.)

En aucun cas, on ne trouva l'élément virulent sous la forme du bacille acido-alcool-résistant.

Tout se passa, dans cette expérience, comme si une infection latente et occulte minait la résistance organique en produisant des lésions qu'il fut possible de constater.

L'état dyscrasique transmissible de la mère au fœtus affirma ainsi la notion d'hérédité morbide.

On observa en outre un fait intéressant : la forme acido-alcool-résistante du virus ne fut trouvée que dans les cas où l'infection avait été produite

par l'inoculation directe du virus biologique d'hérédité, celle-ci résultent, sans que l'élément

Cette observation montre comment figuré du virus tuberculeux au fœtus ne s'effectue

Une fois établie, l'hérédité de constitution humorale, ex le virus et entretenue par ce

Or, l'action physio-pathog sur les éléments nobles des en en modifiant la constitution, soit encore sur les s apportant des perturbations de la nutrition.

Les relations ainsi établie jour en jour plus favorables existe déjà de fait, insidieuse sion est donnée par les élér allergique, état particulier d' qui aboutit à l'hypersensibi le choc anaphylactique.

De l'équilibre instable hu sollicitation des poisons du à la tuberculose ; de la co dérive le terrain tuberculisa

La notion somatique qui classique de la pré-tubercul étiologique, mais erronée au morbides, l'infection existe phase, nous dirions « sarco virus), granulaire visible, dans l'infection tuberculeus dité morbide qui en dérive.

Qu'il passe ou non à tra tuberculeux est l'élément ir ment régénérateur de la for

par l'inoculation directe du virus; dans les cas où intervient le phénomène biologique d'hérédité, celle-ci ne se manifesta que par le pouvoir morbifique du virus, avec les altérations fonctionnelles et anatomiques qui en résultent, sans que l'élément *figuré* étiologique pût être mis en évidence.

Cette observation montre que, *même dans les cas où le passage de l'élément figuré du virus tuberculeux (bacille acido-alcoolo-résistant) de la mère au fœtus ne s'effectue pas, l'hérédité pathogénique se produit.*

Une fois établie, l'hérédité morbide se traduit par un état particulier de constitution humorale, expression d'intoxication chronique causée par le virus et entretenue par celui-ci tout le temps que dure l'infection.

Or, l'action physio-pathogénique des poisons tuberculeux s'exerce soit sur les éléments nobles des tissus, principalement du tissu lymphatique, en en modifiant la constitution anatomique, soit sur le système hématopoïétique, soit encore sur les systèmes endocrinien et neuro-vasculaire en apportant des perturbations à l'automatisme des fonctions régulatrices de la nutrition.

Les relations ainsi établies entre le terrain et le virus deviennent de jour en jour plus favorables à l'éclosion de la maladie tuberculeuse qui existe déjà de fait, insidieusement, et la réaction de défense dont l'expression est donnée par les éléments morbides qui se présentent, crée l'état allergique, état particulier d'instabilité cellulaire à la sollicitation toxique qui aboutit à l'hypersensibilité spécifique, dont l'affaissement déchaîne le choc anaphylactique.

De l'équilibre instable humoral établi par les défenses cellulaires à la sollicitation des poisons du virus, résulte l'état humoral de *prédisposition* à la tuberculose; de la constitution organique particulière ainsi créée dérive le terrain *tuberculisable*.

La notion somatique qui découle des deux facteurs établit la figure classique de la *pré-tuberculose*, expression exacte au sens anatomique et étiologique, mais erronée au sens physio-pathologique, car, dans ces états morbides, l'infection existe déjà, et la responsable de celle-ci, c'est la phase, nous dirions « sarcodiale », ultra-microscopique, invisible (ultra-virus), granulaire visible, la phase du virus pré-bactérien. Donc, *dans l'infection tuberculeuse, l'hérédo-contagion a lieu ainsi que l'hérédité morbide qui en dérive.*

**

Qu'il passe ou non à travers les bougies, l'élément filtrable de virus tuberculeux est l'élément infectant, l'élément virulent primordial, l'élément régénérateur de la forme bacillaire.

La confirmation vient d'en être faite objectivement par Morton Kahn. Sous les auspices de la National Tuberculosis Association, Kahn, en étudiant la cyclogénie du bacille de Koch à l'aide du micro-manipulateur, a pu suivre l'évolution cyclogénique d'un unique bâtonnet.

Nous transcrivons ici les conclusions finales du travail cité, qui, comme on va le voir, démontrent la cyclogénie telle que nous l'avons décrite dans nos travaux antérieurs :

« Des données réunies dans cette étude et des conditions ici exposées, il paraît logique de conclure que la souche H 37 du bacille tuberculeux humain ne se multiplie pas uniquement par division, mais qu'elle représente une reproduction à type plus complexe que l'on peut résumer ainsi :

- « a) La segmentation du bâtonnet se fait au début en trois ou plusieurs unités ovoïdes ;
- « b) La division de ces trois unités en des formes diplococcoides ;
- « c) Le groupement suivant et la réduction de ces éléments se forment dans une masse de particules de fine poussière d'où on a vu sortir des bâtonnets extrêmement minimes et fins ;

« d) Le développement ultérieur de ces bâtonnets minuscules prend la nature du bacille tuberculeux.

Les conclusions énumérées ci-dessus, présentées par Kahn en 1929, se trouvaient réunies par nous dès 1910, alors qu'en synthèse nous avions conclu ainsi :

« Dans les cultures, le virus de la tuberculose évolue depuis l'état de granulation jusqu'au stade de grumeaux bacillaires. »

En 1923, également, bien qu'en recourant à une technique moins perfectionnée que Kahn, Kirschenstein arriva à des conclusions analogues aux nôtres, et qui se trouvent encore d'accord avec celles de Bezançon et Philibert, de la même année, dans leur étude par coupes de voiles récentes de cultures de tuberculose.

**

La connaissance des différentes phases de développement de l'agent causal de la tuberculose nous conduit logiquement à la notion de polymorphisme; et la présence d'éléments filtrables dans les produits tuberculeux nous démontre que le bacille de Koch doit être considéré comme l'une des phases de développement du virus tuberculeux.

L'existence d'une phase ultra-microscopique invisible, dans le cycle de développement du bacille tuberculeux, est un des cas particuliers de la biologie des bactéries, chez lesquelles elles se présentent comme phase intercalaire de leur développement cyclogénique. Schématiquement, nous

pouvons la considérer comme un chromidium bactérien peut être en suspension dans le champ de visibilité, et la matière pour une recomposition.

C'est ainsi que le dynamisme de la matière vivante au plus élémentaire rend impossible à reconnaître par ses effets, pour plus tard, le chromidium par la nouvelle forme qui, avec le complément du cycle, acquiert la forme et la fonction particulière (*cocci*, bacilles, spirilles).

Dans l'étude du développement du monde physique, la notion — la notion *morphogénique*.

A ce point de vue, le phénomène de la tuberculose normale de la tuberculose comme phénomène normal comme cause déterminante de l'éternelle fonction régénératrice.

Ce que nous venons d'expliquer, la transplantation de bactéries commence le développement des bactéries est de règle. La tuberculose à la surface du monde nouvelle organisation du cycle fonction régénératrice de la tuberculose résulte aussi de la tuberculose. Chez celles-ci, l'on voit également les génératrices des sous-cultures autres perdent les propriétés. De là le polymorphisme qui provient de cultures récentes, provoquant des propriétés propres à la condition même.

Nous arriverons ainsi, à la tuberculose et du phénomène de la tuberculose comme c'est notre cas, que la tuberculose est liée aux propriétés déterminées par des caractères particuliers.

Or, dans le cas du virus

pouvons la considérer comme intermédiaire à la phase dans laquelle le chromidium bactérien peut être révélé au microscope sous l'aspect de granulations extrêmement fines, véritable poussière granuleuse que limite le champ de visibilité, et la phase régénérative de condensation de la matière pour une recombposition granulaire ultérieure.

C'est ainsi que le dynamisme inter-granulaire et intra-granulaire porte la matière vivante au plus extrême degré de divisibilité, au point de la rendre impossible à reconnaître dans sa forme, et révélable uniquement par ses effets, pour plus tard, en un travail de recombposition, organiser le chromidium par la nouvelle condensation de la matière en granulations qui, avec le complément du cycle biogénique, caractérise l'espèce par l'acquisition de la forme et la fixation de celle-ci, forme qui lui soit particulière (*cocci*, bacilles, spirilles, etc.).

Dans l'étude du développement de la matière vivante, comme dans le monde physique, la notion — *énergétique* — doit donc se superposer à la notion *morphogénique*.

A ce point de vue, le phénomène de la lyse microbienne découlera des conditions normales de la vie des bactéries, et devra être considéré comme phénomène normal et nécessaire, comme expression de sénilité, comme cause déterminante de la finalité de l'être, comme orientateur de l'éternelle fonction régénératrice.

Ce que nous venons d'affirmer résulte d'une simple observation. La transplantation de bactéries dans des sous-cultures montre que, lorsque commence le développement des nouvelles colonies, la lyse des éléments bactériens est de règle. La libération subséquente de la substance chromidiale à la superficie du milieu nutritif est la phase primordiale à la nouvelle organisation du corps bactérien qui réalise alors seulement la fonction régénératrice de l'élément vivant. Une autre observation intéressante résulte aussi de la transplantation des colonies de néo-génération. Chez celles-ci, l'on voit également se répéter les propriétés des colonies génératrices des sous-cultures. Les unes les conservent intactes, diverses autres perdent les propriétés ancestrales ou en acquièrent de nouvelles. De là le polymorphisme qui n'a rien à voir avec des conditions dysgénétiques provenant d'agents extérieurs, et qui se manifeste même dans des cultures récentes, provoqué par des principes *endogènes*, c'est-à-dire propres à la condition même d'existence de la bactérie.

Nous arriverons ainsi, à une explication raisonnable de la lyse microbienne et du phénomène du polymorphisme qui en découle, sachant, comme c'est notre cas, que dans le chromidium, la reproduction de l'espèce est liée aux propriétés des granules reproducteurs, qui se trouveront fixées par des caractères héréditaires.

Or, dans le cas du virus tuberculeux, voilà que les preuves s'accroissent

en ce qui concerne la variabilité de sa forme et ses propriétés pathogéniques. Nous ne passerons pas en revue la littérature sur ce sujet, car elle est mondiale et connue de tous ; cependant, nous ne pouvons nous empêcher de rappeler les observations récentes de Dostal, de Vaudremer, de Reenstjerna, de Sweany, de Karwacky et de Kirchner qui font que le phénomène demeure établi avec force documents. Quand on l'envisage au point de vue microbiologique, le virus tuberculeux varie, dans sa forme, depuis un simple granule isolé, jusqu'à l'aspect de petites chaînes de granules, inclus ou non dans un filament ténu, de grumeaux granulaires, de formes diplococciques, de formes filamenteuses mycéliennes, de bâtonnets courts ou longs, ramifiés ou non, de formes Gram-positives, Gram-négatives, acido-résistantes ou non.

Les récentes études sur la dissociation microbienne établissent d'une façon formelle le phénomène du polymorphisme et les altérations consécutives de virulence des formes observées, et obligent à ne plus considérer comme *pures*, au sens microbiologique, des cultures qui en vérité sont constituées par des colonies de germes possédant des propriétés biochimiques et pathogéniques différentes.

Il nous est donné de voir que, dans des conditions d'un rigoureux déterminisme, comme celui qui résulte de l'expérimentation *in vitro*, la variation des éléments qui constituent la culture peut aboutir à la production de colonies si disparates ; que peut-il bien arriver alors dans un organisme vivant infecté, dans lequel les conditions biochimiques qui lui sont propres agissent certainement sur la biologie du parasite, soumis de cette façon aux diverses influences du milieu, sur sa genèse et sur son évolution ?

Au point de vue pathogénique, sa virulence suit une gamme qui est la plupart du temps liée à la phase du virus : bâtonnet acido-résistant (forme évolutive viscérale), forme granulaire et bâtonnets non acido-résistants, toutefois Gram-positifs (tuberculose ganglionnaire ou osseuse, tuberculose atypique), ultra-virus tuberculeux (tuberculose larvée, septicémique, hérédo-dystrophique).

Il faut que des réactions différentes de défense soient opposées à des formes aussi variées.

L'étude anatomo-pathologique de l'infection tuberculeuse, circonscrite aux réactions de défense cellulaires, montre que celles-ci varient dans leur intensité et leur modalité réactionnelle, non seulement avec le temps (période de durée) de l'agression bactérienne, mais aussi suivant la qualité ou la nature de l'élément agresseur.

A l'infection classique, d'image morbide typique par laquelle on reconnaît comme agent causal le bacille de Koch (forme en bâtonnet acido-alcool-résistant), correspond une lésion *tubercule* qui, jusqu'à ce qu'elle se cons-

titue et présente la structure primordiales des lésions de constitution du follicule demeurerait établi comme dogme, montre peu à peu que les choses ne sont pas toujours de cette façon.

Dans la tuberculose expérimentale de la lésion tuberculeuse jusqu'à la guérison *ad integrum*, le pouvoir pathogénique des cultures observe l'hyperplasie des granules géantes, même avec la présence

Il y a des cas où l'on trouve sans lésion anatomique apparente, acido-résistante.

Dans les cas appelés infections observateurs ont rencontré des cellules multinucléées, comme l'on trouve dans la maladie

Les processus de nécrose quand bien même apparaissent dans quelques cas des projections typiques du tubercule, tant et de forme granulaire, les réactions du système capillaires qui se traduisent par des ragies capillaires interstitiels, une nouvelle physionomie des formes modifiées de l'infection

Même à égalité de conditions peut déterminer des réactions, comme nous l'avons vus, sans réaction tuberculeuse, sairement trouvée modifiée. *L'existence de l'infection et sans constitution du tubercule* notion pathogénique du divers de l'agent étiologique dans leurs fondements nos

Dans les modalités atypiques de l'infection tuberculeuse de ce que l'on a appelé

titue et présente la structure typique, passe par les organisations structurales primordiales des lésions inflammatoires, jusqu'au commencement de constitution du follicule tuberculeux. Mais, à l'encontre de ce qui demeurerait établi comme dogme, l'expérimentation de ces dernières années montre peu à peu que les phénomènes de réaction ne se passent pas toujours de cette façon.

Dans la tuberculose expérimentale, on a vu la possibilité de régression de la lésion tuberculeuse par un processus de résorption qui arrive jusqu'à la guérison *ad integrum* (vacc. B. C. G.). Dans la vérification du pouvoir pathogénique des éléments filtrables du bacille (ultra-virus), on observe l'hyperplasie des ganglions lymphatiques, sans *constitution de cellule géante*, même avec la présence de bâtonnets acido-alcool-résistants.

Il y a des cas où l'on trouve ces bâtonnets dans l'intimité des tissus, sans lésion anatomique appréciable, ainsi que la forme granulaire non acido-résistante.

Dans les cas appelés infection atypique par les éléments filtrables, des observateurs ont rencontré, à côté de l'hyperplasie ganglionnaire, des cellules multinucléées, comparables aux cellules du type de Sternberg que l'on trouve dans la maladie de Hodgkin.

Les processus de nécrose du parenchyme des viscères, comme le foie, quand bien même apparaissent les foyers nécrotiques caséifiés, diffèrent dans quelques cas des processus de caséification qui résultent de l'évolution typique du tubercule, par l'absence de bâtonnets acido-alcool-résistants et de forme granulaire. Constamment, toutefois, l'on voit se réaliser les réactions du système circulatoire, sanguin et lymphatique, réactions qui se traduisent par des hyperplasies ganglionnaires et par des hémorragies capillaires interstitielles. On comprend donc la nécessité d'établir une nouvelle physionomie anatomo-pathologique qui puisse définir les formes modifiées de l'infection.

Même à égalité de conditions morphologiques, le virus tuberculeux peut déterminer des réactions tissulaires diverses. Nous avons pu démontrer, comme nous l'avons déjà dit, l'existence de bâtonnets acido-résistants sans réaction tuberculigène. L'agressivité du virus se sera nécessairement trouvée modifiée par des conditions qui nous échappent encore. *L'existence de l'infection tuberculeuse sans bacille acido-alcool-résistant et sans constitution du tubercule est un fait absolument certain.* Ainsi, la notion pathogénique du virus, subordonnée à la coexistence de types divers de l'agent étiologique, doués de virulence différente, va modifier dans leurs fondements nos connaissances sur la pathogénie de l'infection.

Dans les modalités atypiques, ou qui s'écartent du cadre clinique classique de l'infection tuberculeuse, il faut comprendre les états morbides de ce que l'on a appelé pré-tuberculose, tuberculose latente, ou états

mal caractérisés, cryptogéniques, et que la clinique devine être de nature tuberculeuse. Et même dans les types d'infection classique, il est possible que la physionomie du cadre morbide, toujours propre à chacun des cas, reçoive son caractère de la suprématie des réactions de défense en relation avec la variabilité prédominante de l'un quelconque des types morphologiques qui se sont développés dans l'organisme malade.

Dans bien des cas, la clinique nous montre des types bacillaires aberrants qui évoluent dans des organismes malades présentant le type d'une infection torpide, dans laquelle l'élément étiologique laisse voir des propriétés presque saprophytiques par rapport à l'organisme parasité. L'inoculation à un cobaye du matériel provenant de semblables cas, donne tantôt une infection tuberculeuse classique généralisée, tantôt une modification telle des propriétés pathogéniques qu'elles deviennent presque avirulentes.

Des observations de ce genre nous ont fait comprendre que des conditions spéciales de saprophytisme pourraient être déterminées par des influences diverses, par lesquelles les bacilles de Koch sont transformés en des types chaque fois plus rapprochés du type banal acido-résistant.

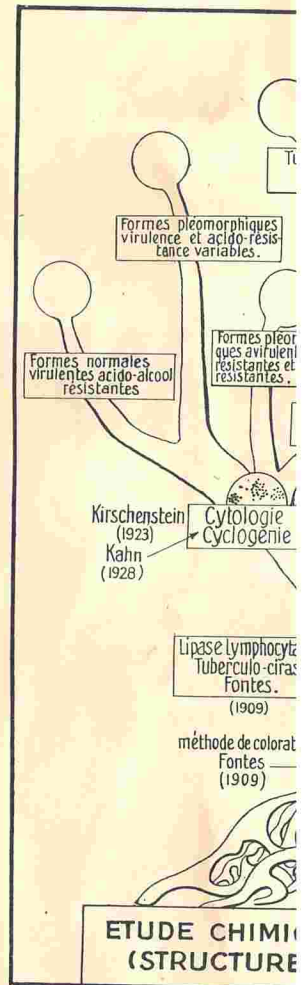
L'expérimentation *in vitro* nous a encore fourni des preuves en faveur de cette hypothèse. Nous avons pu observer que le virus tuberculeux supporte dans des milieux artificiels de culture, sous la condition de vie latente des causes dysgénétiques telles que la lumière diffuse, la température ambiante en concurrence vitale avec une culture de champignon (pl. I, fig. 1-6).

Des expériences avec des échantillons du type humain nous ont prouvé qu'il était possible au virus de se maintenir en vie latente, dans des cultures artificielles, pendant deux ans et sept mois. Sa capacité de reproduction persistait encore au bout de trois ans et cinq mois.

Des observations sur un échantillon du type bovin nous ont permis de reconnaître la formation de bâtonnets non acido-résistants, Gram-négatifs provenant des troncs originels, acido-résistants, et qui se sont maintenus en culture séparée en bouillon glycérimé, pendant deux générations (pl. II, fig. a-d).

Ces cultures commençaient à se former sept jours après l'ensemencement, se développant dans le fond du tube, avec de minuscules grumeaux en suspension dans la couche inférieure du bouillon nutritif. Par agitation, les grumeaux se répartissaient uniformément à l'intérieur de la masse liquide, affaiblissant la transparence du milieu, mais sans déterminer de trouble dans le bouillon. Au bout de vingt jours, le milieu, même après agitation, se montrait plus clair, les grumeaux moins apparents, jusqu'à transparence complète du liquide. Ce phénomène se produisait ainsi qu'il arrive dans les cultures lysées par des bactériophages, et signifiait une

lyse complète, transmissible à toute la génération toutes les semaines. Dans des recherches que

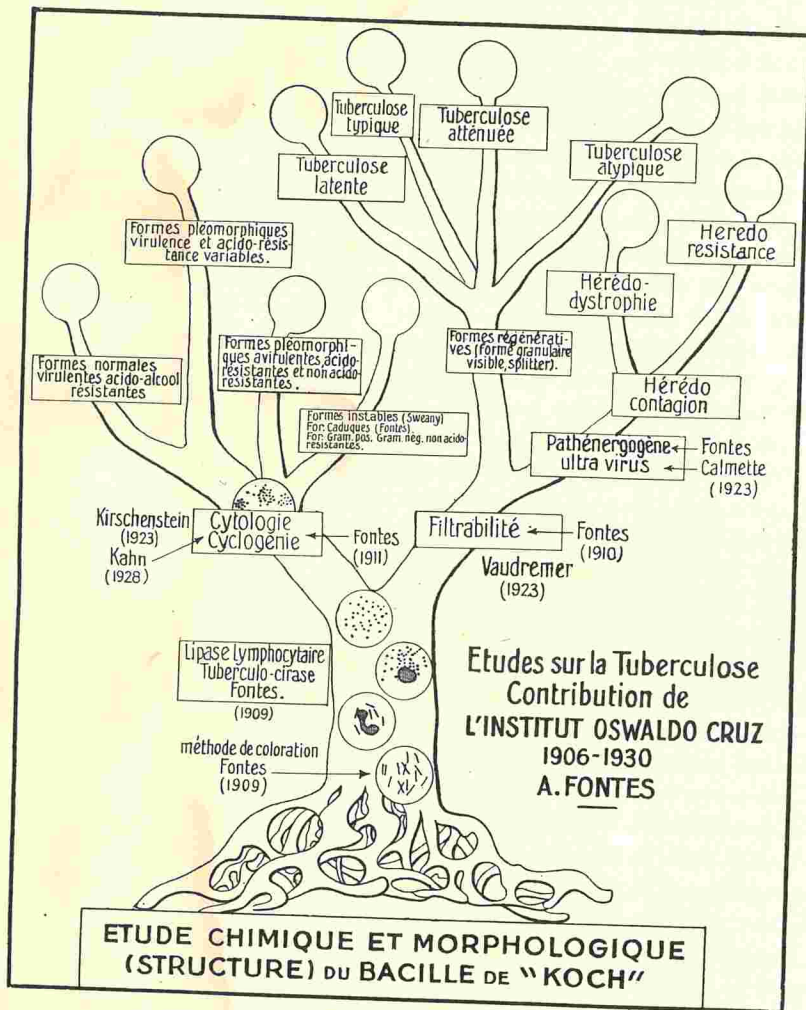


éléments filtrables du virus très intéressant.

En filtrant des cultures de pomme de terre glycérimée,

lyse complète, transmissible en sous-cultures, puisqu'après la seconde génération toutes les transplantations se conservaient stériles.

Dans des recherches que nous avons menées sur la culture *in vitro* des



(D'après R. Honorio, del.)

éléments filtrables du virus tuberculeux, nous avons pu observer un fait intéressant.

En filtrant des cultures de tuberculose du type humain en eau de pomme de terre glycinée, avec des bougies Chamberland L₂ et L₃,

nous avons conservé les filtrats dans des tubes stériles pendant une durée de trois mois, présumant qu'il se développerait une culture contenant des éléments capables de traverser les bougies, et qui seraient conservés dans les conditions expérimentales identiques à celles dans lesquelles la culture originale s'était développée. Au bout de ce temps, les tubes demeuraient stériles. Nous additionnâmes alors chacun d'eux d'un tiers de sang frais de cobaye, défibriné ; dans des tubes-témoins contenant de l'eau de pomme de terre du même lot, nous ajoutâmes également la même quantité de sang. Tous les tubes se maintinrent stériles. De ceux qui renfermaient le filtrat, un seul, entre le vingtième et le trentième jour après l'addition du sang, montra le développement d'un petit bâtonnet diphtéroïde, Gram-positif, non acido-résistant.

Cette culture, transplantée dans des milieux communs (bouillon simple et glyciné, agar incliné, pomme de terre avec et sans glycérine) ne se développa pas. Transplantée dans des milieux de bouillon de viande glyciné-sang, bouillon de viande-œuf, eau de pomme de terre-œuf, elle se reproduisit jusqu'à la quatrième génération, mais seulement dans les milieux contenant du sang, en conservant les mêmes caractères. Dans le milieu eau de pomme glycinée jaune d'œuf, on découvrit au bout de vingt jours des formes acido-alcool-résistantes.

Il était parfaitement évident que ces formes acido-alcool-résistantes ne représentaient pas des formes de développement de la culture. Toutes les transplantations se conservèrent stériles, et à mesure que l'on faisait des préparations avec la semence originelle, le nombre de formes acido-résistantes allait en diminuant au point qu'il était difficile d'en rencontrer dans les dernières constatations.

Au bout de quatre générations, les cultures ne se développèrent plus. L'inoculation de ce germe à des cobayes ne détermina pas autre chose qu'un petit nodule au point d'inoculation et l'établissement d'un abcès sur un ganglion inguinal chez l'un de ces animaux, dans le pus duquel on trouvait des formes identiques à celles originales, non acido-résistantes et Gram-positives.

La longévité des animaux expérimentés et leur mort, par des causes intercurrentes, tendent à démontrer l'avirulence des cultures obtenues.

*

**

En 1905, au Congrès International de Tuberculose, réuni à Paris, Behring, microbiologiste doublé de philosophe, disait à la séance de clôture :

« Le nouveau principe thérapeutique repose sur l'imprégnation des

cellules vivantes de l'organisme pathogène, qui le rend inoffensif. En particulier, dans la culture TC. Dans la cellule vivante une importante transformation métamorphique intracellulaire a lieu, avec certitude s'il s'agit, en dernière analyse,

« Le TC représente, d'après les recherches de Behring, une morphogénèse, d'absorption et de transformation.

Ce serait donc, dans la culture TC, une fonction déterminante de l'organisation cellulaire. Si nous remplaçons, dans la culture TC, l'abréviation TC par le mot virus, nous aurons la raison du philosophe avoué. La science a pu démontrer.

C'est donc, à notre avis, la raison du philosophe avoué, quand elle arrive à la phase de la fonction non seulement de l'élément virulent, qui a une fonction déterminante de formes normales et de la culture, mais aussi de la culture de lois d'hérédité limitées, qui limitent l'organisation grandissante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nota preliminar. (*Brasil Med.*)
2. Untersuchungen über die Wirkung von Fett und Wachstumsarten und die Wirkung von Blatt für Bakteriologie, 1909.)
3. Estudos sobre a tuberculose (fasc. 1, 1909.)
4. Estudos sobre a tuberculose (fasc. 2, 1910.)
5. Sobre o ciclo vital das bacilos (Memorias do Instituto de Hygiene, 1909.)
7. Algumas observações sobre a tuberculose experimental proxima (Memorias do Instituto de Hygiene, 1909.)

cellules vivantes de l'organisme par un élément bien caractérisé du virus pathogène, qui le rend inoffensif, parce que j'appelle l'élément *C* (contagieux). En particulier, dans la tuberculose, je lui donne le nom d'élément *TC*. Dans la cellule vivante de l'organisme animal, l'élément *C* subit une importante transformation, et j'appelle α l'agent actif dans cet état métamorphique intracellulaire, parce que je ne puis encore établir avec certitude s'il s'agit, en dernière analyse, d'un corps pondérable.

« Le *TC* représente, d'après mes expériences personnelles, la force de morphogénèse, d'absorption et d'assimilation des bacilles tuberculeux. »

Ce serait donc, dans la conception de Behring, la *TC* qui serait la force déterminante de l'organisation de la bactérie, et elle posséderait, outre la fonction organisatrice assimilatrice, la fonction agressive et antigénique. Si nous remplaçons, dans la conception théorique du savant de Marburg, l'abréviation *TC* par le mot « ultra-virus », phase métacyclique du développement du virus, nous aurons la réalisation expérimentale de ce que la raison du philosophe avait prévu, et que seul, plus tard, le progrès de la science a pu démontrer.

C'est donc, à notre avis, dans la désintégration du corps bactérien, quand elle arrive à la phase métacyclique d'ultra-virus, que réside l'origine de la fonction non seulement antigénique, mais aussi organisatrice de l'élément virulent, qui aboutit à la réalisation morphologique, révélatrice de formes normales ou aberrantes. Ces formes sont sous la dépendance de lois d'hérédité liées aux phénomènes énergétiques qui déterminent l'organisation granulaire.

BIBLIOGRAPHIE DES TRAVAUX FONDAMENTAUX

1. Nota preliminar. (*Brasil Medico*, 1908, n° 40, p. 391.)
2. Untersuchungen über die chemische Natur der den Tuberkelbacillen eigenen Fett und Wachstumsarten und über das Phänomen der Säureresistenz. (*Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, XLIX, 1909.)
3. Estudos sobre a tuberculose. (*Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, t. I, fasc. 1, 1909.)
4. Estudos sobre a tuberculose. (*Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, t. II, fasc. 2, 1910.)
5. Sobre o ciclo vital das bacterias (Contribuição ao estudo da forma granular). (*Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, t. XVIII, fasc. 1, 1925.)
7. Algumas observações sobre o bacillo da tuberculose collocado em condições experimentaes proximas ás condições saprophyticas. (*Supplemento das Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, n° 3, 1928.)

EXPLICATION DES PLANCHES

Planche III.

1 A 8. — BACILLE DIPHTÉRIQUE.

1. — Souche Parkes. Fragment d'une colonie sur gélose de 18 heures entre lame et lamelle, colorée au bleu de méthylène, sans fixation.
Cocco-bacille granulaire, bâtonnet et incurvé.
- 2-3. — Souche isolée récemment. Fragment d'une colonie sur gélose de 18 heures, colorée entre lame et lamelle au Solomon. Formes courtes montrant la condensation réticulaire de la substance chromatique; d'autres montrent la continuité des extrémités par des granules; d'autres encore montrent des granulations libres et latéralement accolées.
4. — La même préparation. Amas granuleux lié par filaments granulaires très fins.
5. — Culture de 48 heures sur sérum. Souche isolée récemment. Fixation au sublimé-alcool, coloré par le fer-hématoxyline de Delafield. Bâtonnets courts et longs montrant une condensation chromatique de granules liées par filaments dans les formes longues; les formes courtes ne montrent pas le filament.
6. — Souche Parkes. Culture sur gélose (18 heures). Préparation fixée au sublimé-alcool et colorée au fer-hématoxyline de Delafield. Formes granulaires allant d'un simple point jusqu'à la forme des cocci. Cocco-bacilles avec différenciation permettant de voir à leur intérieur un réticulum fin avec des granulations. Cocco-bacilles avec une condensation de substance chromatique aux pôles. Formes montrant une et deux granulations accolées à un des pôles. Formes plus ou moins courtes de cocco-bacilles sans aucune différenciation notable. Forme longue incurvée montrant une structure réticulaire finement granulaire.
7. — La même culture. Fixation au sublimé-alcool, colorée au fer-hématoxyline d'Heidenhain. Poussière granulaire dans un stroma finement granulaire. Formes de *cocci* sans différenciation. Formes en bâtonnets avec condensation de substance chromatique, formant des granulations polaires et centrales. Formes en cocco-bacille avec une différenciation chromatique nette, montrant un rétrécissement central qui indique un plan futur de division. Formes en cocco-bacille avec granulations polaires accolées. Formes longues incurvées, finement granulaires, avec granules grands et clairs, liés par un réticulum fin.
8. — Souche isolée récemment. Culture de 48 heures sur sérum. Fixation au sublimé-alcool, colorée au fer-hématoxyline d'Heidenhain. Formes allant d'un simple granule isolé jusqu'à *cocci*, cocco-bacille, bacilles avec granulations polaires et filaments finement granulaires.
9. — Souche récemment isolée 6 heures sur gélose étalée et recolorée au Giemsa. Forme bacille montrant aux pôles et centre en forme de plasmide de la cellule. Ces formes présentent un certain parallélisme entre elles avec une teinte rosée donnée.
- 10-11. — Un autre champ de cultures bactériennes, depuis une semaine jusqu'à la forme de bâtonnet libre ou sans aucune différenciation.
- 12-13-14. — Culture sur gélose fraîche 4 heures après l'inoculation. Bacilles avec points réfractiles on voit une différenciation inter-relation des points; les formes présentent un point réfractile.
15. — Préparation imprimée. Hématoxyline d'Heidenhain. Réaction notable.
- 16-17. — Même préparation. Coloration de la substance chromatique des bacilles; d'autres, des granules si elles étaient sorties de la cellule.
- 18-19. — Même préparation. Réactions accolées.
20. — Même culture. Coloration des bacilles en suspension.
21. — Fragment d'une colonie vue en suspension dans la solution; inter-relation des granulations.
22. —
23. — BACILLE
24. — Culture sur gélose étalée et recolorée au Giemsa. Colonie. Disposition des bacilles en

Planche IV.

9 A 19. — COLIBACILLE.

9. — Souche récemment isolée des fèces d'un cas d'entérite. Colonie de 6 heures sur gélose étalée sur lame, fixée et colorée par le May-Grünwald et recolorée au Giemsa.

Forme bacille montrant nettement la substance chromatique condensée aux pôles et centre en forme de gros granules permettant de voir le cytoplasme de la cellule. Ces formes se montrant en petits groupes révèlent un certain parallélisme entre les granulations. Le fond de la culture est pâle avec une teinte rosée donnée par le milieu de culture.

10-11. — Un autre champ de la préparation montrant différentes formes bactériennes, depuis une simple poussière granulaire, granules isolés, *cocci*, jusqu'à la forme de bâtonnets avec substance chromidiale nettement granulaire ou sans aucune différenciation évidente.

12-13-14. — Culture sur gélose étalée sur lame. Observation de matériel frais 4 heures après l'inoculation du milieu. Etuve à 37° C.

Bacilles avec points réfractifs polaires et centraux. Dans quelques formes, on voit une différenciation notable ; dans d'autres formes se montre une inter-relation des points réfractifs polaires des bacilles. Une ou deux formes présentent un point réfractif apparemment attaché.

15. — Préparation imprimée. Fixation au sublimé-alcool. Coloration au fer-hématoxyline d'Heidenhain. Même culture en bâtonnets sans différenciation notable.

16-17. — Même préparation. Quelques formes montrent nettement la condensation de la substance chromatique comme des granules à l'intérieur des bacilles ; d'autres, des granulations à l'extérieur du corps bactérien, comme si elles étaient sorties de lui. Rare granulation libre.

18-19. — Même préparation. Poussière granulaire et bacilles sans granulations accolées.

Planche V.

20-21. — COLIBACILLE.

20. — Même culture. Coloration au bleu de méthylène, sans fixation. Disposition des bacilles en colonie.

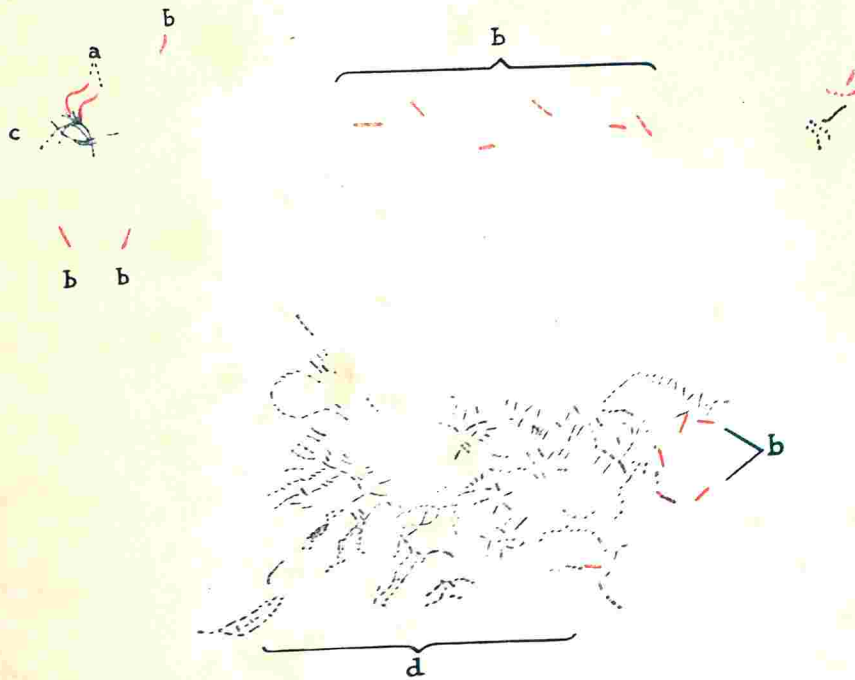
21. — Fragment d'une colonie colorée au bleu de méthylène, sans fixation, vue en suspension dans la solution colorante. Formes montrant une étroite inter-relation des granulations du corps de chaque bacille.

22. — BACILLE DIPHTÉRIQUE.

22. — Bacille diphtérique. Colorant de Neisser.

23. — BACILLE DYSENTÉRIQUE DU TYPE SHIGA.

23. — Culture sur gélose étalée sur lame, fixée et colorée au May-Grünwald, et recolorée au Giemsa. Colonie de 12 heures. Disposition des bacilles en colonie.



D'après Castro Silva del.

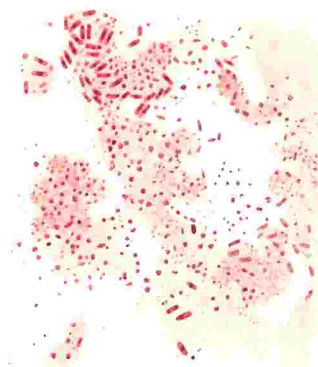
- a* — Formes Gram-négatives, accolées.
- b* — Formes Gram-négatives, libres.
- c* — Formes Gram-positives, streptothrix.
- d* — Formes Gram-positives, granulaires.



D'après Castro Silva del.



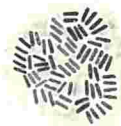
9



10



11



15



17



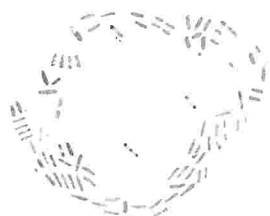
12



13



14



16

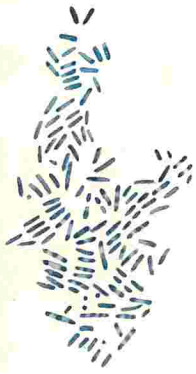


18



19

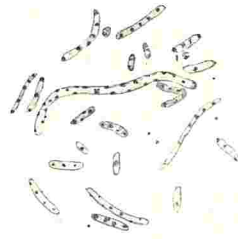
D'après Castro Silva del.



20



21



22



23

D'après Castro Silva del.

REVUE SUD-AMÉRICAINÉ
DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE

Administration et Publicité : Librairie MASSON & C^{ie}
120, boulevard Saint-Germain, PARIS (6^e)

*Les abonnements partent du 1^{er} Janvier 1931
et valent pour une année*

CONDITIONS D'ABONNEMENT
POUR UN AN (12 NUMÉROS) 1931 :

France et Colonies 100 francs
Étranger 120 —

Changement d'adresse : 1 franc
Prix du numéro : 10 francs

Règlement par mandats, chèques postaux (compte n° 599, Paris)
ou chèques à l'ordre de MASSON & C^{ie}, sur une banque de Paris.