

La syphilis expérimentale

Elie Metchnikoff

▶ **To cite this version:**

Elie Metchnikoff. La syphilis expérimentale. Archives générales de médecine, 1905, 1, pp.1623-1638. pasteur-00723985

HAL Id: pasteur-00723985
https://pasteur.hal.science/pasteur-00723985

Submitted on 16 Aug 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

10710

EXTRAIT

des

Archives Générales

DE MÉDECINE

(1905)

INSTITUT PASTEUR
MUSÉE

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

10710

REVUE CRITIQUE

LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

PAR

E. METCHNIKOFF

(*avec 4 figures*)

(Conférence faite à la Société de l'Internat des hôpitaux de Paris, séance du 25 mai 1905)

INSTIT. Musée - BIB.

MESSIEURS,

C'est sur l'invitation de M. Jacquet que je suis venu ici pour vous parler de la syphilis expérimentale. Pour me décider, M. Jacquet, dont l'éloquence est bien connue de vous tous et qui sait que je suis tout le contraire d'un orateur, m'a demandé de vous exposer les résultats obtenus à l'Institut Pasteur et ailleurs sur la syphilis expérimentale, sans me préoccuper de la forme sous laquelle cet exposé vous serait fait. C'est entendu. Mais comment se fait-il qu'un clinicien si consommé ait pensé à un zoologiste qui n'a jamais fait d'études médicales et qui a été désigné par un de vos collègues comme un homme du monde incapable d'avoir une opinion en médecine?

On a récemment encore protesté contre cet envahissement des sciences naturelles dans le domaine médical ; eh bien ! la syphilis peut servir de bon argument contre cette tendance de bannir les sciences naturelles de la médecine.

La syphilis, cette maladie si éminemment contagieuse, a été depuis longtemps reconnue comme résultant de la pénétration d'un virus dans l'organisme. Bien avant l'ère microbiologique, en médecine, on a cherché à se rendre compte du mécanisme de l'action du virus syphilitique et on a entrepris des recherches dans ce sens; mais il fallait les faire sur l'homme, ce qui se heurtait à de très grands inconvénients. On pouvait plus facilement se décider à inoculer des hommes déjà atteints que des personnes bien portantes ; aussi a-t-on pu bien établir, par ces inoculations, la dualité des chancres dont une variété se développe très bien sur le porteur, tandis que l'autre, malgré sa nature contagieuse, ne se développe que dans des cas exceptionnels sur l'individu même qui a fourni la matière virulente.

Lorsqu'il a fallu pousser plus loin l'étude de la syphilis, l'expérimentation

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

sur l'homme est devenue de plus en plus difficile. Ne voulant pas inoculer des produits secondaires dans l'homme sain, Ricord se contentait de les introduire dans l'organisme des personnes déjà atteintes de syphilis, ce qui l'amena dans une fausse voie dans laquelle il persista bien longtemps.

Bientôt plusieurs médecins inoculèrent les produits secondaires à des individus bien portants, quoiqu'à cette époque on ignorât encore beaucoup d'affections très graves consécutives à la syphilis, et quoiqu'on pensât que la syphilis était une maladie facilement curable; néanmoins on avait une grande répugnance à l'inoculer à des personnes indemnes ; aussi ces médecins ne publiaient-ils les résultats de leurs expériences que sous le couvert de l'anonymat ou en les masquant par toutes sortes de procédés. Ainsi Biedenkap se base sur les inoculations que deux filles non syphilitiques, mais soignées contre la blennorragie et l'eczéma, se seraient faites, en jouant avec le virus syphilitique de leurs voisines de salle; l'une d'elles se serait inoculé de cette façon dix-huit chancres syphilitiques.

Malgré toutes les difficultés, l'expérimentation sur l'homme a donné des résultats d'une très grande importance qui ont constitué la base classique de la pathogénie de syphilis.

Cependant, beaucoup de problèmes restaient encore ouverts, lorsqu'on acquit la conviction que la syphilis était beaucoup plus grave qu'on ne le croyait auparavant et que loin d'être guérie facilement à coup sûr, elle était capable d'amener des conséquences des plus funestes telles que la paralysie générale et le tabès.

Il a fallu abandonner les inoculations de l'homme, ce qui a conduit à chercher quelque espèce animale capable de contracter la syphilis. Après des tentatives innombrables sur des animaux domestiques, on s'est mis à étudier la syphilis sur les singes, comptant sur leur affinité zoologique avec l'espèce humaine. Les résultats obtenus par des médecins se présentaient cependant pleins de contradictions. Tandis que la plupart affirmaient que les singes étaient naturellement indemnes contre la syphilis, quelques-uns, tels que Klebs, Martineau, Hamonic et Sperck, annonçaient des résultats positifs. Seulement, ces médecins, au lieu de désigner d'une façon précise le genre et l'espèce des singes inoculés, parlaient simplement de macaques, de cynomorphes, sans se douter du peu de valeur de ces termes vagues. C'est comme si quelque naturaliste annonçait la découverte d'un microbe, par exemple un streptocoque, dans des taches rouges de la peau malade, sans préciser s'il s'agit d'érysipèle, de roséole syphilitique, de rougeole ou de tant d'autres maladies dans lesquelles se produisent des taches rouges cutanées.

Il a suffi de se placer au point de vue zoologique pour trancher le problème de la syphilis expérimentale.

Les résultats obtenus sur des singes inférieurs étant inconstants, il a fallu inoculer des singes plus rapprochés de l'homme, c'est-à-dire des singes anthropoïdes.

Depuis longtemps, on a eu l'idée, à l'Institut Pasteur, d'étudier les maladies de l'homme sur des singes anthropoïdes, seulement pendant longtemps on n'a pu réaliser ce projet. Ce n'est que ces dernières années qu'on s'est mis

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

à inoculer à des singes diverses maladies infectieuses ou considérées comme telles. A l'Institut Pasteur, on a inoculé des sarcomes provenant des cas les plus malins à des anthropoïdes; la blennorragie a été inoculée aussi, sans le moindre succès. Tout récemment encore, ces derniers jours, nous avons inoculé le virus cholérique, c'est-à-dire le vibrion de Koch, à des singes anthropoïdes par voie buccale. Or, les jeunes chimpanzés, qui sont si sensibles à toutes sortes de troubles intestinaux, ont consommé des quantités fantastiques de vibrions sans présenter le moindre trouble; ils se sont montrés complètement indemnes vis-à-vis du choléra de l'homme.

Pour la syphilis, au contraire, les résultats ont été beaucoup plus intéressants. Dès la première expérience entreprise, il y a deux ans, on a obtenu à l'Institut Pasteur un chancre tout à fait caractéristique, suivi, trois semaines après, du développement de papules secondaires. Le chimpanzé, l'anthropoïde qui se rapproche le plus de l'espèce humaine, est donc capable de contracter non seulement la syphilis locale, mais la syphilis constitutionnelle. Après ce premier exemple, on s'est mis à vérifier ces résultats, et à Berlin, M. Lassar a observé également la syphilis des chimpanzés avec des accidents primaires et secondaires. Puis, le célèbre syphiligraphe allemand Neisser a fait des expériences et, lui aussi, a obtenu sur le chimpanzé et sur d'autres singes anthropoïdes, le gibbon et l'orang-outang, des manifestations syphilitiques.

Voilà donc un fait bien acquis : les singes contractent la syphilis. Jusqu'ici, nous avons eu quatorze chimpanzés sur lesquels nous avons pu réaliser cette expérience.

Je parle, bien entendu, des expériences terminées et non de celles qui sont en train d'être exécutées.

Sur ces quatorze singes, tous ont contracté la syphilis; par conséquent, nous avons ici l'exemple d'une espèce qui, sous ce rapport, peut être considérée comme identique à l'espèce humaine et qui n'a aucune immunité naturelle contre le virus syphilitique.

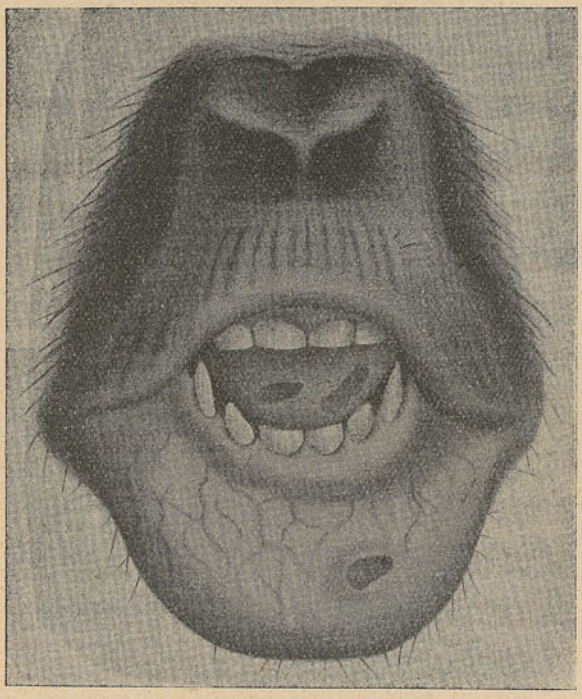
Le mode d'inoculation est très simple : on retire le virus soit d'un chancre, soit d'un accident secondaire quelconque, puis on l'introduit, par scarifications superficielles, soit aux arcades sourcilières, soit aux muqueuses génitales ou en n'importe quel point de la surface du corps. En revanche, l'introduction du virus dans le tissu sous-cutané n'est jamais suivie d'aucun effet.

Voila donc un premier fait bien établi : pour donner la syphilis à un anthropoïde, il faut introduire le virus dans l'épaisseur de la peau, et non pas, dans le tissu sous-cutané, ni dans le péritoine, ni dans aucun de ces endroits moins superficiels de l'organisme.

L'incubation correspond à celle de l'homme ; chez nos quatorze chimpanzés, elle a été en moyenne de trente et un jours ; seulement, il s'est produit quelques cas particuliers qui ont peut-être influencé cette moyenne. Généralement c'est entre vingt-deux et trente-cinq jours que se produisent les premières manifestations syphilitiques, mais dans un des cas exceptionnels dont j'aurai à vous entretenir, il s'est produit une incubation de quinze jours seulement, et dans d'autres cas exceptionnels, elle a été plus longue, elle a atteint quarante-neuf jours.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Après cette période d'incubation, vous voyez l'apparition d'accidents locaux qui se présentent presque toujours sous formes de petites élévations soit de la peau, soit de la muqueuse ; elles sont d'abord à peine perceptibles, à peine plus grosses que le tissu. Lorsque vous avez vu cela à un moment qui correspond au terme de la période d'incubation, vous pouvez être sûrs que c'est de la syphilis qu'il s'agit. Ce n'est que le lendemain ou le surlendemain que ce tissu devient un peu plus rouge ou un peu plus rose, il se produit une petite squame à la surface ; mais l'accident continue à évoluer et finit par présenter un chancre tout à fait comparable à celui de l'homme.



Chimpanzé atteint de plaques muqueuses de la langue et de la lèvre

Je vous montre ici des photographies prises sur le vivant, de notre premier cas de chancre du prépuce d'un chimpanzé.

Au début de nos recherches, nous pratiquions l'inoculation aux organes génitaux ; puis nous avons trouvé qu'il était encore plus commode d'inoculer les produits virulents à l'arcade sourcilière. Vous pouvez voir ici un chimpanzé qui est en train de faire son accident primaire depuis huit jours. L'évolution du chancre dure quelquefois deux mois, après quoi il guérit, laissant une cicatrice, parfois pigmentée ou, le plus souvent, dépourvue de pigment. En même temps que l'accident primaire, les chimpanzés présentent une adénopathie tout à fait caractérisée ; on observe un paquet ganglionnaire bien typique qui rappelle à tous égards l'adénopathie humaine.

Le chimpanzé n'est pas seulement sujet à contracter l'accident primaire, il présente aussi des accidents secondaires ; d'abord, on peut voir des papules soit fermées, soit ulcérées, comparables à des papules analogues chez l'homme. Quant à la roséole syphilitique, la question est extrêmement difficile à trancher, parce que les singes anthropoïdes, et les chimpanzés en particulier, sont très sujets à contracter des maladies cutanées, et, notamment, on trouve chez eux, d'une façon tout à fait spontanée et tout à fait étrangère à la syphilis, une roséole tout à fait typique.

J'ai vu des syphiligraphes, en visite chez nos singes, admirer une roséole chez un chimpanzé qui n'a jamais été inoculé avec du virus.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Voilà pourquoi je ne puis vous dire d'une façon précise si les singes peuvent avoir une roséole syphilitique comparable à celle de l'homme; très probablement oui, mais je ne puis le dire positivement.

Quant aux papules, elles se développent d'une façon tout à fait caractéristique, et comme nous avons pu inoculer avec succès ces papules à d'autres sujets, l'affirmation peut être faite d'une façon précise : les chimpanzés ont des papules secondaires et elles sont bien de nature syphilitique; il est impossible de les confondre avec toute autre maladie.



Début d'accident primaire chez un chimpanzé

Les plaques muqueuses ont été observées dans quelques cas assez rares, et c'étaient des plaques muqueuses tout à fait caractéristiques; nous avons publié des aquarelles très soigneusement faites, de plaques muqueuses de la langue et de la lèvre inférieure d'un de nos chimpanzés. Ici encore, la nature syphilitique de ces manifestations ne peut pas être mise en doute, parce que ces plaques muqueuses ont donné la syphilis à d'autres sujets.

Quelquefois, les chimpanzés prennent même une sorte de syphilis maligne. Il y a une dizaine de jours, M. le Prof. Fournier est venu à l'Institut Pasteur; il a vu un de nos chimpanzés inoculé depuis plus de dix mois qui, depuis longtemps, a fait son accident primaire et a eu, à plusieurs reprises, des papules peu nombreuses. M. Fournier a vu ce chimpanzé présenter d'emblée un développement extraordinaire de papules ecthymateuses et il nous a dit : « Voilà la première fois que j'observe la syphilis maligne chez un animal; et vous allez voir qu'il ne vivra pas longtemps ». Cependant, ce singe, dont je vous fais passer la photographie, avait l'air bien portant : il mangeait bien, il n'était pas triste. Mais, en effet, malgré cette apparence de bonne santé, quelques jours après, il a manifesté des signes incontestables de malaise général, et il est mort huit jours après le pronostic de M. Fournier.

Les chimpanzés sont donc capables de contracter la syphilis secondaire. Quant aux accidents tertiaires, nous n'avons rien constaté jusqu'à présent. Il faut bien le dire, les anthropoïdes, même dans les bonnes conditions où ils sont chez nous, ne vivent pas longtemps. Celui dont je viens de parler a vécu à l'Institut Pasteur un peu plus de treize mois.

Par contre, nous avons observé des accidents nerveux d'origine syphilitique, qui se manifestent sous forme de paraplégie passagère, quelques

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur



Chimpanzé atteint de syphilis maligne

semaines après l'accident primaire, pendant l'évolution des accidents secondaires. Le singe est pris d'une paralysie des membres postérieurs, elle s'accentue pendant quelque temps, mais elle finit par s'améliorer et guérir

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur



Chimpanzé atteint de syphilis maligne

définitivement. Comme nous avons vu les mêmes accidents se produire toujours à la même époque, je pense qu'il n'est pas téméraire de les attribuer au virus syphilitique.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Les accidents secondaires se présentent-ils souvent? Sur quatorze de nos animaux, sept ont présenté des accidents secondaires, sous forme de papules ou de plaques muqueuses. Pourquoi les sept autres n'ont-ils rien eu? Parmi ces derniers, plusieurs sont morts avant l'époque où apparaissent les accidents secondaires. L'incubation des accidents secondaires est, en général, moins longue que celle des accidents primitifs. Dans un cas, nous avons attendu dix-huit jours l'apparition des premières papules; dans un autre, nous avons dû attendre deux mois, mais, dans la majorité des cas, c'est après vingt-neuf jours que parurent les premières papules. Quelquefois, il est arrivé que nos singes mouraient dans cette période, un ou deux mois après l'apparition du chancre et sans avoir eu d'accidents secondaires.

Il y a eu quelques cas particuliers, dont je vous entretiendrai un peu plus tard à l'occasion de l'immunité dans la syphilis, mais nous pouvons conclure ainsi : le chimpanzé présente une sensibilité très grande pour le virus syphilitique; il contracte sans exception l'accident primaire et présente souvent des accidents secondaires.

Pour les autres anthropoïdes, je vous ai dit que M. Neisser, le premier, a inoculé, après avoir constaté qu'ils sont sensibles au virus, quatre orangs-outangs. Il a trouvé qu'ils contractent le chancre à peu près comme le chimpanzé; seulement, ce chancre est moins net, moins développé que chez le chimpanzé; mais Neisser n'a pas vu d'accidents secondaires bien manifestes et bien développés.

Nous avons eu affaire à trois orangs-outangs qui ont tous pris l'accident syphilitique. De ces trois orangs-outangs, un seul a présenté des accidents secondaires, mais extrêmement peu développés : quelques rares papules et rien de plus. Il a commencé à avoir ces papules cent huit jours après le début de l'accident primaire, ce qui vous prouve une période d'incubation très longue, et d'autre part, ces accidents ont été et sont encore très peu développés, bien que l'animal soit maintenant inoculé depuis plus de six mois.

Les deux autres n'ont pas eu d'accidents secondaires, et cependant l'un est mort soixante-neuf jours et l'autre quatre-vingt-neuf jours, c'est-à-dire trois mois, après le début du chancre, période suffisante chez les chimpanzés pour le développement de ces accidents secondaires.

Il s'ensuit que, pour l'étude expérimentale de la syphilis, le chimpanzé convient beaucoup mieux que l'orang-outang. Dans le but de poursuivre l'étude de la syphilis expérimentale chez ces animaux, on a envoyé une mission allemande pour cette étude plus détaillée et plus approfondie. C'est M. Neisser qui, lui-même, est devenu le chef de l'expédition ; seulement, il a choisi les îles de la Sonde, au lieu d'aller dans l'Afrique occidentale. Je pense qu'il a commis une erreur parce qu'il aura beaucoup de mal à débrouiller la période secondaire de la syphilis, tant elle est déjà difficile et compliquée chez le chimpanzé; mais elle l'est beaucoup moins que chez l'orang-outan qui ne contracte que rarement, — une fois sur trois, — et à un très faible degré, des manifestations d'accidents secondaires.

Quant au gibbon, cette espèce d'anthropoïde présente la plus grande affinité avec l'homme par la facilité avec laquelle il prend la position verticale, mais

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

sous tous les autres rapports, elle s'éloigne beaucoup plus de l'espèce humaine que le chimpanzé ou l'orang-outan. Par rapport à la syphilis, le gibbon présente également moins de manifestations que le chimpanzé. C'est M. Neisser qui a inoculé un gibbon; nous n'avons jamais pu nous procurer cette espèce, pourtant très commune dans les possessions françaises d'Indo-Chine. Le gibbon nous intéresse moins, parce que, s'il prend bien l'accident primaire, il ne manifeste pas d'accidents secondaires.

La période d'incubation chez l'orang-outan est un peu plus courte que chez le chimpanzé; elle a été chez nous, en moyenne, de vingt-quatre jours, de sorte que si vous additionnez nos expériences qui portent sur les quatorze chimpanzés et les trois orangs-outang (tous ces cas sont positifs), vous arrivez à une moyenne de trente jours d'incubation du chancre primaire.

Vous vous rappelez qu'on a signalé la syphilis expérimentale chez des singes inférieurs. Aussi, quand nous avons fait la constatation de la syphilis chez les anthropoïdes, on a dit qu'il était inutile d'employer des espèces si rares et si chères. Cette critique n'est pas fondée, parce que les singes inférieurs sont incapables d'éprouver les manifestations secondaires de la syphilis; en effet, vous trouvez chez ces singes l'accident primaire, mais pas d'accidents secondaires : ni roséoles, ni papules, ni plaques muqueuses. Même l'adénopathie n'est que très peu prononcée et reste localisée au voisinage du chancre.

Ce qui empêchait de répéter les expériences de Klebs, de Martineau et Hamonic, c'est qu'ils se contentaient de dire : nous avons pris des macaques ou des cynomorphes; ce qui ne suffisait pas pour déterminer l'espèce. Or, parmi les singes inférieurs, il y en a qui sont rebelles à la syphilis. Il a fallu débrouiller cette question, et, en ce moment-ci, on peut dire que, parmi les singes catarrhiniens inférieurs, il y en a qui contractent l'infection syphilitique; seulement, ils présentent une grande différence par rapport aux anthropoïdes. Ainsi, sur 79 singes catarrhiniens inférieurs, macaques et cynocéphales pris en bloc, auxquels nous avons inoculé le virus syphilitique, nous avons obtenu quarante-six cas positifs et trente-trois cas négatifs; par conséquent, il y a un peu plus de la moitié de ces singes qui contractent l'accident primaire. Seulement, cet accident primaire n'est pas accompagné d'une adénopathie si marquée que celle que nous observons chez le chimpanzé.

Les singes inférieurs ne présentent pas d'engorgement des ganglions ou, s'ils en présentent, il est passager et extrêmement peu prononcé, ce qui correspond à la bénignité de l'affection. Chez les macaques et chez les cynocéphales, en général, vous observez dans plus de la moitié des cas, le développement de l'accident primaire, du chancre, qui est beaucoup moins développé que celui du chimpanzé. L'incubation est assez longue, mais moins longue que chez les anthropoïdes. Ceci est un fait utile à noter : moins la syphilis est grave, plus la période d'incubation est courte, ce qui correspond peut-être à cette idée que l'accident local de la syphilis est une sorte de procédé qu'emploie la nature pour débarrasser l'organisme d'un virus par quelque affection locale.

Si vous additionnez toutes les périodes d'incubation chez les cynocéphales et chez les macaques, vous arrivez à une moyenne de vingt-trois jours; il

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

y a une différence entre l'incubation moyenne des anthropoïdes et l'incubation moyenne des catarrhiniens inférieurs différence qui est sept jours.

Quant aux accidents secondaires, jamais nous n'avons pu obtenir quelque chose de tant soit peu précis à ce sujet et le résultat est d'autant plus frappant que les singes inférieurs sont beaucoup moins sujets à des maladies cutanées que les anthropoïdes; nous avons des singes inférieurs qui ont été inoculés depuis bientôt un an et qui se portent très bien dans les conditions où ils se trouvent à l'Institut Pasteur et qui, jusqu'à présent, n'ont manifesté aucun accident secondaire.

Voilà donc ce qu'on peut dire au sujet de cette syphilis des singes inférieurs. Il y en a qui prennent l'accident primaire, mais jamais d'accidents secondaires; par conséquent, tout ce qui a été décrit comme exemple de manifestations secondaires de la syphilis chez les macaques et chez les cynocéphales, repose sur des observations erronées.

Comme la syphilis expérimentale est intéressante spécialement par rapport à la syphilis de l'homme, il faut voir s'il est possible de tirer de toutes ces expériences quelque chose de tant soit peu utile ou applicable à l'espèce humaine. Il était naturel d'étudier les propriétés du virus syphilitique en se servant de ces singes supérieurs qui contractent plus ou moins bien la syphilis, et d'étudier l'immunité de la syphilis.

Pour ce qui concerne le virus, on a pu établir qu'il ne passe pas à travers le filtre Berkefeld qui laisse passer beaucoup d'autres microbes, et en particulier le microbe de la pneumonie, lequel est à peine visible. D'autre part, le virus syphilitique chauffé à 51 degrés perd sa virulence. Il s'agit donc d'un virus délicat. Ce virus traité avec de la glycérine ne perd nullement sa propriété virulente, même si le mélange a été fait avec de la glycérine concentrée.

C'est dans le but de transformer ce virus en vaccin que ses propriétés ont été étudiées. On pouvait croire que l'immunité, dans la syphilis, s'acquiert d'une façon extrêmement facile et simple. On a bien vu ce fait qu'un porteur de chancre ne contracte plus d'accident primaire, c'est même un fait classique, qui comporte cependant quelques exceptions. Tout récemment, M. Queyrat a attiré l'attention sur quelques cas exceptionnels et nous avons vu que l'immunité ne s'acquiert pas aussi rapidement qu'on pouvait le supposer. Dans nos premières expériences, le virus syphilitique réinoculé cinq jours après une première inoculation n'a pas produit d'effet; dans nos expériences ultérieures, nous avons vu que le virus réinoculé dix jours après le chancre est capable de provoquer un accident. Depuis cette constatation dans nos essais de vaccination, nous ne faisons jamais l'inoculation d'épreuve que trente ou quarante jours après la première inoculation, soi-disant vaccinante. Vous voyez qu'au sujet de cette immunité, je m'exprime d'une façon extraordinairement réservée, et, en général, nous avons vu que l'immunité dans la syphilis n'est pas un phénomène facile à observer. Il y a bien des cas d'immunité naturelle qu'on peut constater facilement : je viens de vous dire que sur soixante-dix-neuf singes inférieurs il y en a eu trente-trois qui n'ont pas contracté la syphilis.

Il y a un phénomène encore plus paradoxal, c'est que les jeunes singes sont beaucoup moins sensibles que les adultes et les vieux; tout récemment, n'ayant

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

pas une assez grande quantité d'anthropoïdes à notre disposition, nous avons fait une expérience dans le but d'étudier un moyen de prophylaxie contre la syphilis sur cinq macaques javanais (*Macacus cynomolgus*) ; nous avons traité trois de ces macaques et gardé les deux autres comme témoins. Aucun de ces macaques n'a pris la syphilis ; l'expérience a été perdue, parce que ces macaques étaient trop jeunes. Depuis, nous avons constaté que les jeunes sont réfractaires, lors même que ces animaux appartiennent à des espèces qui, à l'état adulte ou lorsqu'ils sont vieux, contractent assez facilement l'accident primaire.

Est-il possible d'obtenir chez nos singes anthropoïdes l'immunité acquise ?

Je viens de vous dire qu'il paraît, au contraire, que cette immunité acquise est quelque chose d'assez difficile à obtenir. Nous avons cherché à atténuer le virus par les procédés ordinaires qui souvent sont très efficaces sur beaucoup de microbes : chaleur, réactifs chimiques ; les résultats jusqu'à présent ont été négatifs.

Nous avons pensé que le virus des singes inférieurs, qui est capable de leur donner la syphilis constitutionnelle, était devenu un virus atténué ; nous avons donc, à la suite de cette supposition, inoculé du virus de macaques et de cynocéphales à des chimpanzés ; et nous avons observé, en inoculant le virus d'un bonnet chinois (*Macacus sinicus*) à un chimpanzé, des manifestations primaires extraordinairement peu développées, avec une période d'incubation très courte ; quinze jours après, se sont produits de petits chancres tellement insignifiants qu'on n'aurait jamais pu supposer leur nature si l'on n'avait pas su qu'ils se développaient juste à l'endroit de l'inoculation ; ils n'ont persisté que quelques jours, huit jours tout au plus. Il a suffi de ces faibles manifestations pour préserver notre chimpanzé d'une inoculation consécutive, faite avec un virus humain très virulent pour d'autres individus. Notre animal a donc été préservé contre le virus humain par un virus de macaque faible et atténué.

Nous avons pensé que nous avions déjà en mains le moyen d'atténuer le virus syphilitique d'une façon certaine et que nous possédions une espèce de vaccin comme le vaccin de la variole : nous nous étions trompé, et quand nous avons répété l'expérience, nous avons vu que les autres macaques et les cynocéphales fournissaient un virus très violent pour les chimpanzés, produisant des accidents secondaires à peu près aussi développés que le virus humain.

C'est dans certains cas seulement qu'il s'atténue chez les singes inférieurs. Evidemment, c'est un sujet très vaste à étudier que la virulence plus ou moins grande chez les singes ; il y en a chez qui le virus est atténué, il y en a d'autres chez qui cette atténuation n'est pas constatée. La question n'est pas encore tranchée.

M. Neisser s'oppose à cette interprétation de la vaccination active de notre chimpanzé avec le virus provenant du bonnet chinois : il dit que, très probablement, il s'est agi d'un accident primaire très faible, mais qui n'a pas empêché notre animal de contracter la syphilis généralisée. Nous-mêmes avons constaté qu'il présentait une adénopathie assez nette et que probablement le virus se trouvait encore dans son organisme ; seulement, nous n'avons

INSTITUT PASTEUR Musée

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

aucun droit d'affirmer qu'au point de vue général, cet animal s'est comporté comme les autres chimpanzés, car il n'a pas eu d'accidents secondaires. Il est probable qu'il s'agit bien d'une atténuation de la syphilis par l'organisme du bonnet chinois et d'une immunité acquise ou active du chimpanzé, mais ces cas ne sont pas constants et on ne sait pas encore comment il faut agir pour avoir un vaccin fixe et stable pour l'inoculer aux hommes.

C'est une des raisons qui nous ont fait porter nos recherches surtout dans la voie de la prévention de la syphilis par des sérums. Depuis longtemps, les syphiligraphes ont essayé d'injecter dans l'organisme, du sérum d'animaux réfractaires, mais sans succès ; le résultat a été négatif, sauf dans quelques cas qu'on explique par d'autres raisons. Encore ici, nous avons choisi une autre méthode que celle de nos devanciers ; nous avons pensé que pour avoir un sérum actif, il faut s'adresser non pas à des animaux réfractaires, comme le cheval et d'autres animaux domestiques, mais à des animaux sensibles au virus. Nous avons choisi les singes inférieurs catarrhiniens qui présentent un petit accident primaire et jamais d'accidents secondaires. Ces singes, certainement, guérissent d'une façon définitive ; ce sont ces animaux qui nous servent pour la préparation du sérum ; nous leur avons injecté des quantités considérables de virus d'homme après la guérison naturelle de leur accident primaire.

Jusqu'à présent, les résultats ne sont pas très encourageants. Depuis bientôt un an, nous n'avons pas encore obtenu de succès réellement comparable à ceux qu'on a pu avoir avec plusieurs maladies microbiennes ; malgré cela, les derniers faits commencent à montrer qu'il est possible d'obtenir un sérum actif, mais il est encore trop tôt de parler de cette sérothérapie ou de cette séro-prévention de la syphilis, parce que ces recherches demandent plus de temps que nous n'en avons eu jusqu'à présent.

Jusqu'ici, nous avons parlé de la syphilis expérimentale obtenue avec un virus syphilitique. Qu'est-ce que c'est que ce virus ?

Depuis longtemps, on cherche un microbe dans les produits syphilitiques. Puisque ce microbe ne passe pas à travers le filtre Berkefeld, on pouvait supposer qu'il peut être mis en évidence par les méthodes perfectionnées de la microbiologie. Tous les essais ont été assez peu encourageants. MM. Bordet et Gengou, à Bruxelles, qui ont commencé ces recherches, ont vu un petit spirochète extrêmement délicat et très mince dans certains produits syphilitiques, notamment dans un chancre et dans quelques produits secondaires (plaques muqueuses). Ils ont montré ce spirochète à plusieurs microbiologistes ; mais il est tellement difficile à colorer et à voir qu'ils n'ont pas pu le retrouver. De notre côté, nous avons cherché à voir ce microbe, et nous n'avons jamais pu confirmer la découverte de ces observateurs. C'est tout récemment que ce spirochète a été retrouvé dans des produits syphilitiques et indépendamment de MM. Bordet et Gengou.

Au mois de janvier de cette année, Siegel, à Berlin, annonçait la découverte d'un microbe tout à fait particulier, du groupe des protozoaires, extrêmement difficile à voir, et qu'il présentait comme le microbe de la syphilis.

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

Cette publication n'a produit sur nous aucune impression, parce que la description et les photographies publiées par Siegel ne laissaient aucun doute sur le peu de fondement de sa prétendue découverte. Au contraire, en Allemagne, le microbe de Siégel a attiré l'attention de tout le monde, il a été accepté par quelques savants; on s'est ému, dans tous les milieux microbiologistes, de la découverte de ce protozoaire et on a chargé M. Schaudinn, l'éminent microbiologiste, de vérifier la découverte de M. Siegel.

Justement, Schaudinn avait fait une étude très détaillée sur le microbe qu'on trouve dans la fièvre récurrente, qu'il est allé observer en Herzégovine et en Bosnie. De plus, il est persuadé que les spirochètes ne sont pas des bactéries, mais des protozoaires. Pour lui, cette question de spirochètes présente un intérêt tout à fait fondamental ; c'est ainsi qu'après avoir étudié ces spirochètes, après avoir trouvé des méthodes de coloration et des moyens de les éclairer d'une façon tout à fait particulière, M. Schaudinn a acquis une très grande expérience dans l'étude de ces organismes. Il cherche le microbe de M. Siegel et il rencontre le microbe que nous n'avons pas pu trouver et que MM. Bordet et Gengou, qui l'avaient trouvé une première fois, n'avaient jamais pu retrouver une seconde.

Justement, M. Schaudinn est tombé sur un cas de syphilis qui contenait beaucoup de spirochètes; puis, dans un deuxième cas, il en a vu très peu et enfin il a un troisième cas, remarquable par la présence de ces microbes. Evidemment cette découverte se présente à lui comme quelque chose de très intéressant. Il s'associe à un syphiligraphe bien connu, M. Hoffmann, et ils arrivent à ce résultat connu maintenant de tous : ils ont trouvé dans vingt-six cas d'accident primaire et de papules génitales, le spirochète. Quelquefois, il était rare, mais dans beaucoup de cas, on le trouvait en grand nombre.

Ils n'ont tiré aucune conclusion de ces découvertes, mais ils ont dit : Voilà un spirille qui est extrêmement pâle, et qui se trouve si souvent dans la syphilis, que son étude s'impose. Dans une seconde communication, ils examinent le contenu de sacs inguinaux et ils trouvent encore des spirochètes. Schaudinn a vu qu'il s'agit de deux espèces de *Spirochaete*, que celui de la syphilis est *Spirchaete pallida*, et qu'il est bien différent des spirochètes du smegma ou des produits nécrosés. Le spirochète du smegma est le *Spirochaete refringens*, plus grand, à tout de spires moins nombreux et plus amples que le *Spirochaete pallida*.

Le spirochète refringens de Schaudinn peut se trouver également dans la syphilis ; mais là, il présente une importance secondaire.

Tout récemment, MM. Schaudinn et Hoffmann ont encore trouvé le *Spirochaete pallida* dans le suc de la rate d'un individu syphilitique auquel on a fait la ponction de cet organe; c'est un argument de plus en faveur du rôle étiologique de ce spirochète dans la syphilis.

Comme M. Schaudinn n'avait pas de singes anthropoïdes et n'avait pas l'air d'accepter la syphilis des singes inférieurs, il nous a demandé de faire la recherche de ces spirochætes chez nos chimpanzés. Nous l'avons retrouvé sur un chimpanzé dont l'accident primaire datait de huit jours. Chez un autre chimpanzé qui a son accident primaire depuis bientôt deux mois, nous avons

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

également retrouvé le spirochète, mais avec une grande difficulté. Chez un troisième chimpanzé qui a son accident primaire entièrement guéri, nous n'avons pas trouvé de spirochætes pas plus que dans les accidents secondaires qui sont envahis par toute une flore microbienne. Puisque nous parlons de la flore microbienne, quand il s'agit d'accidents syphilitiques très graves, dits *phagédéniques*, il y a évidemment une intervention secondaire d'autres microbes que le spirochæte de Schaudinn.

Il faut croire que lorsque les accidents primaires se compliquent d'accidents secondaires, alors se développent d'autres microbes, et le spirochæte devient plus rare. C'est ainsi que, dans la tuberculose souvent, le bacille de Koch n'est pas le seul microbe pathogène : dans les cavernes, se développent le streptocoque et le staphylocoque et le malade meurt, non pas par suite de l'invasion du bacille de Koch, mais de l'invasion d'autres bacilles développés dans les cavernes. Vous avez des cas analogues dans le chimpanzé. Par exemple, chez celui dont le pronostic fut porté par M. Fournier, la mort a été due au pneumocoque et à la septicémie qui s'est greffée sur les accidents syphilitiques. Ces faits n'empêchent pas de penser que le microbe découvert par M. Schaudinn est le véritable agent de la syphilis.

Depuis, on s'est mis à le rechercher partout et on l'a retrouvé dans des papules secondaires très éloignées de l'accident primitif. MM. Jacquet et Sevin ont confirmé ces découvertes ; puis on a cherché le spirochète dans la syphilis héréditaire et, c'est là qu'il s'est trouvé le plus abondant. MM. Buschke et Fisher, à Berlin, qui on fait l'autopsie d'un enfant syphilitique mort dix semaines après sa naissance, avec des accidents syphilitiques cutanés incontestables, on trouvé sur les frottis du foie, et notamment de la rate, des quantités énormes de spirochètes ; presque en même temps, dans le service de M. Pinard, M. Levaditi a trouvé dans le contenu d'un pemphigus syphilitique quantité de spirochètes. Ils étaient tellement nombreux qu'il était facile de les observer à l'état frais ; on les a vus se mouvoir et se déplacer comme dans la fièvre récurrente ou dans la septicémie des poules ou des oies. M. Salmon a observé un fait analogue de syphilis héréditaire.

Je vous signale ces faits, parce qu'ils confirment la belle découverte du microbe de Schaudinn dans la syphilis et qu'ils refutent cette objection faite par ses confrères de Berlin : que la couleur employée par Schaudinn pour colorer le spirochète est préparée avec de la dextrine laquelle, étant un excellent milieu de culture pour les microbes, donne lieu dans le mélange de coloration au développement d'autres microbes et notamment des spirochètes.

Le fait que les spirochètes pâles se trouvent dans les manifestations des nouveau-nés syphilitiques ordinaires, dans les papules éloignées de l'accident primaire, qu'ils se trouvent non seulement dans l'espèce humaine, mais également dans les espèces de singes qui contractent plus ou moins bien la syphilis, tout l'ensemble de ces faits parle en faveur du rôle étiologique du spirochète de la syphilis. On s'est mis à le rechercher dans les maladies différentes de la syphilis, jusqu'à présent on ne l'y a pas trouvé. Mais admettons qu'à un moment donné, on le retrouve dans d'autres maladies cutanées : pen-

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

sez-vous que cela prouvera que le spirochète de Schaudinn n'est pas le microbe de la syphilis ? Ce fait prouvera seulement qu'il y a des spirilles qui provoquent d'autres maladies cutanées. Il y a cet inconvénient que le spirochète de la syphilis n'a pas été cultivé et isolé en cultures pures ; nous savons qu'il présente une grande analogie avec les spirochètes qu'on trouve dans certaines septicémies. Là aussi, on connaît des spirochètes que l'on n'a pu cultiver ; seulement, cela n'empêche pas de les considérer à bon droit comme l'agent de ces maladies.

Il en est de même des trypanosomes qu'on trouve dans diverses épizooties et dans la maladie du sommeil ; on n'a pu les cultiver et pourtant personne ne doute qu'ils ne soient la cause de ces maladies.

Il faut donc bien accepter cette idée que la syphilis est une maladie microbienne et qu'elle est une spirillose chronique. On connaît déjà la fièvre récurrente qui est une septicémie et qui se manifeste par une forte élévation de température. Il serait difficile de chercher une analogie entre la fièvre récurrente et la syphilis simplement parce que ces maladies sont produites par des spirochètes. La fièvre récurrente est une maladie qui évolue en quelques semaines, en présentant plusieurs rechutes ; la syphilis est beaucoup plus lente. Pendant la période d'accalmie de la première, dit Schaudinn, le microbe se transforme en un stade de repos, qui est un corps ovoïde ce fait : Schaudinn ne l'a pas suffisamment étudié pour qu'on puisse se prononcer sur sa valeur. Dans tous les cas, il y a une spirillose chronique qui est la syphilis et une spirillose aiguë qui est la fièvre récurrente. Ces deux maladies sont toutes deux des septicémies, car le spirille de la syphilis passe dans le sang, autrement on ne pourrait pas comprendre sa présence chez le fœtus ou l'enfant nouveau-né ; évidemment il a dû traverser le placenta. La rate accuse de l'hypertrophie dans la syphilis et dans la fièvre récurrente, mais dans la syphilis, on constate des affections localisées de la peau et des muqueuses qu'on ne rencontre jamais dans la fièvre récurrente. Lorsque vous avez des malades atteints de fièvre récurrente qui présentent des affections cutanées, vous pouvez être sûrs qu'il s'agit d'une maladie spéciale greffée sur la fièvre réccurrente.

Par contre, il y a un point commun entre ces deux spirilloses, ce sont les affections des yeux : après la fin des rechutes dans la fièvre récurrente, on observe fréquemment, environ dans vingt-cinq cas sur cent, de l'iridochoroïdite, généralement curable ; elle est due très probablement à l'invasion des spirochètes (Il y a une expérience faite sur les singes qui montre que les spirochètes entrent dans l'œil).

Il y a déjà longtemps, Madencksie, qui s'est occupé de la fièvre récurrente, a décrit l'iridochoroïdite dans cette maladie, ses caractères cliniques, et a dit qu'on pouvait facilement la confondre avec l'iridochoroïdite syphilitique. Dans la syphilis, il y a des manifestations oculaires très caractéristiques. Par conséquent, il y a des points de ressemblance entre ces deux spirilloses et il y a des points qui les distinguent l'une de l'autre.

Dans d'autres maladies microbiennes, dans les trypanosomiases, on connaît aussi des cas où la maladie évolue très rapidement et tue les animaux en quelques semaines, sans produire de manifestations locales très grandes, et

Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur

on connaît d'autres trypanosomiases qui rappellent certaines affections cutanées de la syphilis, à tel point que les cas qui présentent des affections aux parties génitales et à la peau ont été considérés comme des cas de syphilis des animaux.

Voilà donc le résultat des recherches microbiologiques et expérimentales sur la syphilis : la syphilis est une spirillose chronique qui est produite par un spirochète, pathogène non seulement pour l'espèce humaine, mais pour les singes del'ancien continent.

La fièvre récurrente est également une maladie microbienne, pathogène non seulement pour l'espèce humaine, mais aussi pour les singes.

Quand on a voulu se rendre compte de la pathogénie de la fièvre récurrente, on a eu recours aux singes, c'est un point de contact de plus entre les deux maladies ; il y a encore, lorsque vous voulez approfondir l'étude de ces affections, un point de comparaison qui marque plutôt une différence entre elles, c'est l'allure aiguë de la fièvre récurrente et la chronicité de la syphilis ; c'est encore que, dans la fièvre récurrente, on trouve le microbe englobé dans l'intérieur des polynucléaires, tandis que la syphilis est caractérisée par une mononucléose et par l'absence de polynucléaires. Ce fait a une très grande importance : lorsque vous examinez des coupes histologiques de lésions syphilitiques, et que vous voyez une quantité de polynucléaires, vous pouvez être sûrs que l'organisme est envahi par un microbe secondaire. Sous ce rapport, la syphilis est comparable à la spirillose des oiseaux. Lorsque vous inoculez la spirillose qui est pathogène pour les oiseaux, vous êtes frappé de l'absence de polynucléaires et au contraire du grand rôle des mononucléaires ; de même dans la syphilis.

Tous ces résultats ont transformé et fait entrer dans la science expérimentale ce chapitre de la syphilis qui pendant si longtemps est resté le domaine exclusif de la clinique pure.

Les faits que nous venons de résumer sont capables de prouver que l'introduction de la pensée zoologique dans la syphiligraphie a beaucoup facilité l'étude de la syphilis. Combien d'hésitations et de souffrances réelles étaient épargnées si, au lieu d'expérimenter sur l'homme, on s'était mis à inoculer des anthropoïdes dès le début de la méthode expérimentale en médecine ! Cet exemple suffit pour démontrer l'injustice de la campagne que l'on mène contre l'enseignement des sciences naturelles dans les facultés de médecine. Il ne faut jamais oublier que la pathologie n'est qu'une branche de la biologie générale et que son principal sujet est l'étude de la vie des êtres inférieurs dans l'organisme des êtres plus élevés sur l'échelle des animaux et des plantes. Pénétrés de cette idée, nous espérons que l'étude de la syphilis expérimentale ne tardera pas à produire de nouveaux fruits.



Numérisé par la Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur