

2. — Bactériophage et virus des plantes, par M. A. GRATIA,
Correspondant.

Le bactériophage est un agent bactériolytique d'une exceptionnelle puissance tant du point de vue qualitatif que quantitatif : dans certaines circonstances on peut voir une culture tout à fait trouble de microbes sensibles, fondre sous les yeux en quelques minutes sous l'action de bactériophage à la dilution homéopathique du milliardième. Dans cette culture ainsi dissoute, on retrouvera alors le bactériophage revenu au maximum de sa concentration et susceptible de subir une nouvelle dilution au milliardième et ainsi de suite indéfiniment. Cet agent se distingue donc essentiellement de tous les autres agents bactériolytiques par ce fait, qu'il se régénère en agissant. C'est pour expliquer cette remarquable faculté de régénérescence que depuis quinze ans deux conceptions diamétralement opposées s'affrontent sans parvenir à se départager. La première soutient que le bactériophage est un être vivant et comme tel doué de reproduction, que c'est un virus filtrable parasite de la bactérie sensible : celle-ci subit donc de façon passive cet agent étranger venu de l'extérieur. C'est la théorie *exogène* du bactériophage. La seconde pense, au contraire, que le bactériophage n'est nullement un être vivant ; seule la bactérie est vivante et c'est elle qui assure de façon active la régénérescence du bactériophage en le secrétant comme un de ses produits. C'est la théorie autolytique ou *endogène* du bactériophage.

Le problème se pose comme se posait jadis celui de la fermentation du raisin et pour laquelle s'opposaient la conception de Pasteur et celle de Claude Bernard. le premier expliquant la fermentation par un être vivant, la levure, venant de l'extérieur du raisin, l'autre au contraire

l'expliquant par une diastase soluble se formant à l'intérieur même du raisin au cours de la maturation (1).

Voyons maintenant les faits essentiels.

Le bactériophage est une particule. Lorsque à la surface d'une jeune culture sur gélose d'un microbe sensible on laisse tomber une goutte de bactériophage concentré, celui-ci laisse sur son passage une traînée de clarification confluyente. S'il s'agit de bactériophage convenablement dilué, au 100.000^e par exemple, la clarification sera qualitativement tout aussi intense ; mais elle ne sera plus confluyente, elle sera localisée à certains endroits sous forme de taches claires, parfaitement circulaires de taille variable selon les cas et pouvant être ou non entourées d'un halo de diffusion.

Ces taches sont d'autant plus nombreuses que la dilution du bactériophage est moins forte : il existe une relation numérique rigoureuse entre le nombre de ces taches et la concentration du bactériophage. Elles seraient donc l'expression de l'activité lytique des particules de bactériophage là où celles-ci ont été déposées et seraient pour les partisans du virus des colonies de bactériophage. Cet aspect s'explique aussi d'ailleurs par l'hypothèse autolytique.

Cette particule doit avoir une masse extrêmement minime et l'on a contesté qu'elle puisse se sédimenter. Ceci cependant n'est plus douteux aujourd'hui que nous disposons de moyens de centrifugation extrêmement puissants. Grâce à un centrifugeur à air comprimé qui peut atteindre des vitesses de 120.000 tours-minute, nous arrivons à sédimenter en une dizaine de minutes divers bactériophages selon une courbe tout à fait régulière qui se manifeste avec la plus grande évidence dès que l'on a dépassé des vitesses de 20 à 30.000 tours-minute.

Cette particule est extrêmement petite car elle traverse

(1) Comme on le verra dans la discussion qui a suivi cette lecture, mon interprétation du conflit entre les idées de Claude Bernard et celles de Pasteur a été contestée par M. Bordet. Vérification faite en retournant à la source, à savoir le travail de Pasteur intitulé : « Examen critique d'un écrit posthume de Cl. Bernard sur la fermentation ». Je pense devoir maintenir ma façon de voir. D'ailleurs, pour Claude Bernard, la levure est elle-même un produit du raisin mûr.

les filtres Berkefeld et Chamberland et même la membrane semi-perméable de cellophane à travers laquelle ne passe pas l'une des plus petites protéines connues, l'hélicorubine. Et pourtant la particule de bactériophage doit être de nature protéique car elle est antigénique. Injectée au lapin, elle y fait apparaître des anticorps très puissants qui la neutralisent complètement. On peut donc obtenir un sérum antibactériophage exactement comme on obtient un sérum antitoxique capable de neutraliser une toxine, telle la toxine diphtérique; mais aussi comme on obtient un sérum virulicide capable de neutraliser un virus, tel celui de la vaccine, ou celui de la peste bovine.

Fait important : *l'antigène bactériophage est différent de l'antigène microbien*, un sérum antimicrobien n'est pas antibactériophage.

Grâce à ces sérums antibactériophages, l'on a pu démontrer qu'il y avait non pas un bactériophage unique capable de s'attaquer à n'importe quel microbe, mais bien plusieurs bactériophages distincts pour des espèces microbiennes distinctes. Il y a *pluralité des bactériophages* et non pas unicité du bactériophage ainsi que d'aucuns le soutenaient. En effet, s'il n'y avait qu'un seul antigène bactériophage, il n'y aurait aussi qu'un seul sérum antibactériophage capable de neutraliser indifféremment n'importe quel bactériophage celui du bacille Coli comme celui du Staphylocoque par exemple; or il n'en est rien : le sérum antibactériophage du B. Coli est rigoureusement spécifique, il ne neutralise que le bactériophage du B. Coli et est sans action sur celui du Staphylocoque et vice versa.

Mieux encore, pour une même espèce bactérienne, on trouve des bactériophages différents. Prenons le cas du Staphylocoque. Nous connaissons l'existence de deux groupes de bactériophages staphylococciques, l'un composé de bactériophages multivalents du type BH et actifs sur un très grand nombre de souches de Staphylocoques de toutes sortes et l'autre de bactériophages univalents du type BV et uniquement actifs sur une seule souche de Staphylocoque, que nous appellerons V. Ainsi ce Staphylocoque V constitue un matériel expérimental très important

car étant à la fois sensible aux deux bactériophages différents le BH et le BV, il pourra les régénérer tous les deux. Or, si comme le veut la théorie autolytique, le bactériophage est un produit du microbe lui-même, il semble logique que ce produit reçoive la marque du microbe qui le sécrète et que par conséquent le BH en passant par la souche V devienne du BV. L'expérience prouve qu'il n'en est rien. Après de très nombreux passages par la souche V, le bactériophage BH conserve tous ses caractères d'origine et cette même souche V régénèrera indéfiniment soit du BV, soit du BH selon que c'est l'un ou l'autre bactériophage qui la touche, exactement comme une même cellule cutanée reproduira du virus de la vaccine ou du virus de l'herpès selon que c'est l'un ou l'autre de ces virus qui la frappe. Il y a donc *autonomie* des bactériophages.

La pluralité des bactériophages pour une même souche a comme conséquence l'existence de mélanges ou de complexes de bactériophages. Prenons le cas du bacille Coli. En étalant un bactériophage anti Coli convenablement dilué sur une culture de B. Coli sensible, on peut voir apparaître deux types de taches nettement distinctes, d'une part de grandes taches bien visibles et d'autre part, de minuscules petites taches à peine visibles à la loupe. On peut repiquer séparément ces taches et obtenir deux bactériophages distincts, l'un à grandes taches, l'autre à petites taches et sérologiquement différents. Mais on sait d'autre part, que les microbes du groupe Coli forment de leur côté deux types de colonies, les unes sont plates et rugueuses et repiquées en bouillon donnent une culture agglutinée, ce sont les colonies du type « Rough » ou « R », les autres forment des colonies bombées et lisses et donnent en bouillon une culture diffuse homogène, ce sont les colonies du type « Smooth » ou « S ». Or, on constate que le bactériophage à grandes taches s'attaque essentiellement aux individus du type S et respecte les individus du type R, tandis que le bactériophage à petites taches au contraire, dissout principalement les individus du type R et respecte la majorité des individus du type S.

(Certains individus du type S étant en effet également sensibles aux deux bactériophages.) Ainsi donc nous trouvons ici un *complexe* de deux bactériophages partiels et complémentaires dont chacun ne peut dissoudre qu'une partie différente de la culture de B. Coli et ne produit donc qu'une lyse incomplète, une maladie bénigne, tandis que le mélange des deux s'attaquant à l'entière de la culture, produit une lyse totale ou quasi telle (certains individus étant en effet également réfractaires aux deux bactériophages) en tous cas une maladie extrêmement grave. Nous retrouverons tous ces faits plus loin.

Et maintenant voici deux faits très favorables à la théorie autolytique ou endogène du bactériophage et dont ils sont les piliers essentiels. Voici le premier : Il existe un parallélisme frappant entre la régénérescence du bactériophage et la multiplication du microbe correspondant. Jamais, en effet, l'on n'a pu faire régénérer du bactériophage sur des microbes tués ni même sur des microbes vivants si ceux-ci sont à l'état de vie latente. Pour qu'il y ait régénérescence du bactériophage, il faut qu'il y ait multiplication du microbe et tout ce qui favorise cette dernière favorisera la première, tout ce qui entravera l'une entravera l'autre exactement comme si le bactériophage était un produit de l'activité microbienne.

Et voici le second fait. On a trouvé des souches microbiennes, de B. Coli notamment, qui paraissent tout à fait normales, ne manifestant aucun symptôme de bactériophagie; or, ces souches entretiennent en abondance dans leurs cultures, du bactériophage très actif pour d'autres microbes voisins tel le B. Shiga ou d'autres souches de B. Coli. On dirait vraiment que chez ces souches « lysogènes », le bactériophage soit un produit de l'activité normale du microbe et représente l'arme physiologique d'un antagonisme microbien. Mieux encore, si l'on soumet ces souches lysogènes à l'isolement, toutes les colonies ainsi isolées et repiquées engendrent du bactériophage; mais du bactériophage d'inégale puissance. A cet égard, il existe entre elles une véritable hiérarchie de sorte que le bactériophage produit par certaines colo-

nies est si puissant qu'il attaque non seulement des individus d'espèces voisines, mais même des individus provenant d'autres colonies de cette même culture lysogène, et qui, elles, produisent un bactériophage plus faible. Bordet en déduit que tout microbe sécréterait normalement du bactériophage; celui-ci serait l'agent physiologique d'un mécanisme d'autosélection grâce auquel sont assurées la suprématie et la pérennité des individus les plus forts au détriment des individus les plus faibles; ainsi serait conservé le patrimoine des caractères fondamentaux de la race contre toute tendance spontanée à l'affaiblissement et à la dégénérescence. Le bactériophage serait donc un agent essentiel de l'hérédité. Cette théorie que j'appellerais volontiers la théorie « racique » du bactériophage est fort séduisante; mais les partisans du virus répondent avec un égal bonheur que ces cultures lysogènes ne sont point des cultures normales, mais bien des cultures porteuses de virus exactement comme il y a des personnes qui véhiculent sans en souffrir le virus de l'encéphalite léthargique ou celui de la polyomyélite antérieure tout en répandant la contagion autour d'elles, exactement aussi comme l'âne peut entretenir dans son sang le virus du typhus exanthématique sans en présenter le moindre symptôme et être un véritable réservoir de virus.

Ainsi donc tout argument invoqué en faveur d'une théorie peut aussitôt être interprété avec plus ou moins de facilité par l'autre et l'on s'éternise ainsi devant un dilemme sans issue. J'ai pensé que pour en sortir, il fallait précisément sortir la question du terrain où l'on tourne ainsi en rond et la porter sur un autre terrain similaire. C'est pourquoi nous allons essayer d'aborder maintenant comparativement le problème du virus des plantes et de tirer ensuite les conclusions que cette confrontation comporte.

On sait qu'il existe pour un grand nombre de plantes une maladie contagieuse transmissible aux plantes saines par une trace de jus filtré provenant de plantes malades. Comme cette maladie se traduit principalement par des taches de décoloration intéressant l'intimité du parenchy-

me végétal et donnant à l'ensemble un aspect de mosaïque, l'on a donné le nom de « Mosaïque » à cette maladie. L'on donna aussi au début le nom de « fluidum contagiosum » à l'agent de cette maladie. Lorsque, en 1905, la notion de « virus filtrant » fut introduite en pathologie animale au sujet de la stomatite aphteuse, on s'empressa de considérer le « fluidum contagiosum » de la Mosaïque comme un virus filtrant (ou plus correctement filtrable). Mais, dès 1914, des doutes furent émis à cet égard et l'on imagina que l'agent de la Mosaïque serait une diastase sécrétée par la plante elle-même. Ainsi donc à la conception *exogène* d'un virus venant de l'extérieur, s'oppose une conception *endogène* d'un principe venant de l'intérieur de la plante. Le problème se pose donc exactement comme devait se poser plus tard le problème du bactériophage et comme s'était posé jadis le problème de la fermentation du raisin.

Voyons maintenant les faits.

L'agent de la Mosaïque est une particule dont les effets seront confluents ou localisés sous forme de taches plus ou moins nombreuses selon la concentration de cet agent. Ces taches affectent souvent avec celles du bactériophage une ressemblance frappante et sont comme elles sujettes à certaines variantes selon les cas. Les propriétés physico-chimiques de cette particule rappellent également celles du bactériophage. Elle est également antigénique et l'on obtient du sérum anti-mosaïque comme du sérum anti-bactériophage. Lorsque l'on verse du sérum préparé contre la mosaïque du tabac par exemple, sur du jus de tabac mosaïqué, il se produit en quelques minutes une floculation intense de ce jus. Rien de comparable ne se produit si à ce jus on ajoute du sérum antitabac normal. Exactement comme un sérum antimicrobien n'est pas antibactériophage, le sérum *antivégétal* n'est pas *antimosaïque*. Cette floculation est rigoureusement liée à l'antigène mosaïque qui se révèle un antigène puissant alors que pour le tabac l'antigène végétal est de qualité médiocre. Il s'agit donc de deux antigènes essentiellement différents. La floculation par le sérum antimosaïque sera d'au-

tant plus intense que la concentration de l'agent mosaïque est plus forte dans le tissu. Ainsi on sait que pour le tabac, la maladie n'est pas transmissible par les graines. Or, si l'on prend un fruit encore vert de tabac mosaïqué et que l'on prépare deux jus apparemment identiques l'un avec le péricarpe du fruit et l'autre avec les graines, le premier seul flocule, le second se comporte comme du jus de tabac normal.

Grâce aussi à ces sérums antimosaïques, l'on peut prouver comme pour le bactériophage, qu'il y a non pas une mosaïque unique susceptible de s'adapter à toutes les espèces végétales mais bien plusieurs mosaïques selon les espèces. Les sérums antimosaïque du tabac et antimosaïque de la pomme de terre sont parfaitement spécifiques; ils ne neutralisent et ne floculent que le jus mosaïqué correspondant. Il y a *pluralité* des mosaïques comme des bactériophages.

Comme pour le bactériophage encore, il peut y avoir plusieurs mosaïques pour une même espèce végétale; une même plante peut régénérer des mosaïques différentes. Ainsi le tabac peut reproduire aussi bien la mosaïque de la pomme de terre que celle du tabac. Or, en passant par le tabac, même un grand nombre de fois, jamais la mosaïque de la pomme de terre ne devient de la mosaïque du tabac; elle conserve indéfiniment ses caractères d'origine. Il y a donc *autonomie* des agents de la mosaïque comme il y a *autonomie* des bactériophages.

Comme pour le bactériophage encore nous trouvons des *complexes* de mosaïques. Il existe par exemple, une maladie de la pomme de terre extrêmement grave appelée « crinckle ». On y a décelé la présence de deux agents distincts; l'un, appelé virus X, est l'agent de la mosaïque ordinaire de la pomme de terre, ce que nous avons pu vérifier sérologiquement; il attaque le parenchyme internervaire et respecte les nervures. L'autre, appelé virus Y, attaque au contraire les nervures et respecte le parenchyme internervaire. Exactement comme pour les bactériophages à grandes et à petites taches, nous trouvons ici

deux agents partiels et complémentaires qui chacun isolément ne détruisant qu'une partie différente de la plante donnent chacun une maladie différente relativement bénigne, tandis que le complexe des deux agents, en s'attaquant à la totalité de la plante, lui donne une maladie grave et rapidement mortelle.

Et voici que nous allons retrouver pour les mosaïques les deux arguments piliers de la théorie autolytique du bactériophage. C'est, en effet, chez les plantes jeunes, chez les feuilles les plus jeunes, au niveau des jeunes pousses, bref partout où la multiplication cellulaire est la plus active que les symptômes sont les plus marqués et la régénérescence de l'agent la plus intense. Il y a un parallélisme frappant entre la production de la mosaïque et de son agent d'une part et la croissance de la plante d'autre part. Tout ce qui favorise ou inhibe cette dernière favorisera ou inhibera la première exactement comme si l'agent des mosaïques était un produit de l'activité végétale.

Et enfin, à l'instar encore des cultures « lysogènes », on trouve pareillement des plantes, des champs entiers de pommes de terre de la variété Eerstelling, par exemple, où l'on ne remarque pas le moindre signe de mosaïque et au contraire tous les signes de la santé la plus parfaite; or, une trace du jus de n'importe laquelle de ces plantes de pomme de terre inoculée à une plante d'une autre variété, telle la Krueger, sera le point de départ d'une mosaïque ordinaire de la pomme de terre la plus typique. On dirait vraiment que la variété Eerstelling sécrète comme un produit normal de son activité le virus X de la mosaïque ordinaire de la pomme de terre comme s'il s'agissait de l'agent physiologique de quelque phénomène d'antagonisme végétal. Or, les Anglo-Saxons appellent les variétés qui entretiennent ainsi le « virus » à l'état latent, c'est-à-dire, sans présenter de symptômes, des « carriers », c'est-à-dire des porteurs de virus. Et effectivement c'est la seule interprétation possible. Il ne peut être ici question d'un agent physiologique produit de la plante elle-même; mais bien d'un agent pathologique

étranger à la plante. En effet, toutes les variétés de pomme de terre normales sont de mauvais antigènes : leur jus ne floccule pas ou seulement de façon très médiocre lorsqu'on y ajoute soit du sérum antivégétal correspondant, soit du sérum antimosaïque. Au contraire, dès qu'une plante de pomme de terre contient le virus X soit à l'état actif, c'est-à-dire avec symptômes comme la Krueger, soit à l'état latent, sans symptômes, comme l'Eerstelling, immédiatement elle floccule abondamment sous l'action du sérum antivirus X et cela que celui-ci provienne de lapins préparés avec du jus, soit de *pomme de terre* atteint de virose X, soit de *tabac* atteint de la même virose X. On ne peut mieux démontrer, de façon plus cruciale, que le virus X est un antigène propre, indépendant de tout antigène végétal. Cette flocculation intense et spécifique nous permet de déceler la présence du virus X partout où il se trouve et partout même où il se cache de façon latente et apporte ainsi à l'économie agricole un précieux instrument de sélection des pommes de terre.

Qu'il s'agisse maintenant d'un agent pathologique, même chez les porteurs sains, cela ressort du fait suivant. Une autre variété de virus qui chez une plante entièrement normale ne produit qu'une maladie bénigne, développera chez une plante apparemment saine mais porteuse de virus, une maladie très grave révélant un complexe de virus. Au cours de cette maladie se démasquent les symptômes du virus latent dont la plante était porteuse. Ainsi donc ce virus latent n'est pas un élément physiologique de la plante porteuse, mais un agent pathologique simplement toléré par elle dans les conditions normales; mais qui reprendra sa nocivité dès que la plante dès que la plante porteuse se trouve en état d'infériorité du fait d'une autre infection.

Au demeurant, comment imaginer que pour exercer un problème antagonisme végétal, une plante sécrète dans l'intimité de ses tissus un agent physiologique qui aurait des propriétés antigéniques entièrement distinctes de celles de ses propres cellules, agent physiologique qui

ne se transmettrait pas à la descendance par les graines et qui pour exercer sa fonction au loin doit passer par l'intermédiaire d'insectes chez lesquels il subit une période d'incubation souvent prolongée. Au contraire, tout cela est exactement comparable à ce qui se passe en pathologie animale pour d'authentiques maladies à virus comme le typhus exanthématique ou la fièvre jaune et dont la transmission est également assurée par des insectes, comme le pou ou la *Stégomya*.

Etant donné le complet parallélisme existant entre le problème du bactériophage et celui du virus des plantes, toute conception pour être exacte doit être valable pour l'un comme pour l'autre. Or, comme nous venons de le voir, seule la conception exogène résiste à la confrontation. Aussi, dans mon esprit, le problème du bactériophage et celui des virus des plantes est-il résolu dans le sens où fut résolu jadis celui de la fermentation du raisin.

Il nous reste cependant à expliquer la curieuse relation existant entre la multiplication du bactériophage ou du virus des plantes d'une part et la croissance du microbe ou de la plante d'autre part.

Ainsi que nous l'a rappelé tout récemment notre Collègue Jean Firket, dans une remarquable lecture sur les facteurs de la radiosensibilité des tissus, il est un stade où les cellules sont très vulnérables à des agents les plus divers, mécaniques comme le choc ou la force centrifuge, physiques comme les rayons X ou les rayons du radium, biologiques comme ceux de la fécondation. Ce stade est celui de la division cellulaire: la mitose est le défaut de la cuirasse. Il est hautement vraisemblable que les microbes et les cellules végétales ne sont vulnérables respectivement au bactériophage et au virus des plantes qu'au moment de leur division. Ainsi se conçoit aisément cette curieuse relation et s'explique que bactériophagie et virose des plantes soient des maladies de la croissance. Or, tout virus est par définition un être vicieux. C'est ainsi que le virus de la rage qui a besoin pour sa transmission que l'animal morde, excite précisément l'animal enragé à

mordre. Pareillement le bactériophage qui pour se transmettre et pulluler a besoin que la cellule se divise, va-t-il exciter cette division cellulaire qui lui est nécessaire. Et de fait, toute dissolution du microbe par le bactériophage est précédée d'une courte période de multiplication désordonnée de la bactérie. Et si dans le cas du bactériophage et de la mosaïque, c'est surtout la phase destructive qui est la plus apparente, il n'est pas impossible que dans d'autres cas similaires, ce soit au contraire la phase de multiplication hypertrophique des cellules qui soit la plus évidente. Ne serait-ce pas alors de ce déterminisme que relèverait l'explication de toute une série de tumeurs transmissibles comme les verrues, le *molluscum contagiosum*, le fowl pox, le sarcome de Peyton Rous et peut-être d'autres tumeurs encore ?

Il est extrêmement curieux de constater que cette interprétation à laquelle nous avons été amenés après quinze années de doute, d'hésitations, de méditations et de laborieuses recherches sur le bactériophage, puis sur les virus des plantes, soit sensiblement la même à laquelle est arrivé de son côté notre Collègue, M. Dustin, en partant, lui, de ses études sur les tumeurs. Et voici que de deux points tout à fait éloignés, des recherches essentiellement différentes et par leur inspiration et par leurs techniques, convergent et viennent se recouper à l'endroit de leurs conclusions. Un tel recoupement est des plus favorables à la validité de notre interprétation.

M. BORDET. — Messieurs, il n'entre pas dans mes intentions de reprendre par le menu l'exposé intéressant et limpide de notre Collègue, M. Gratia. Néanmoins, je crois utile de reprendre un ou deux points de son exposé parce qu'ils peuvent donner lieu à des interprétations un peu différentes de celles que M. Gratia défend aujourd'hui.

Il est bien vrai que l'accord n'est pas réalisé entre les partisans de la théorie du virus et ceux de la théorie autolytique. Je suis, comme vous le savez, un peu responsable de cette dernière, mais je reconnais volontiers qu'alors que les partisans de cette théorie étaient autrefois les plus

nombreux, depuis quelque temps un certain revirement s'est produit. Le nombre des partisans de la théorie du virus s'accroît. M. Gratia lui-même s'est rangé parmi eux, lui qui pendant longtemps a défendu la théorie autolytique. Au surplus, quelle que soit la théorie qui triomphe finalement, l'essentiel est d'apporter des expériences sans montrer trop d'obstination à défendre les hypothèses.

Au point de vue historique, je n'ai pas souvenir que Claude Bernard ait jamais contesté l'idée de Pasteur que la fermentation est due à la levure. Ce que Claude Bernard a dit à l'encontre de Pasteur, et c'est finalement lui qui a eu raison, c'est que la désagrégation de la molécule de sucre en alcool et acide carbonique est provoquée directement par un principe que la levure élabore, tandis que Pasteur, et en cela il avait tort, — les plus grands génies commettent des erreurs, — s'imaginait que la vie était indispensable à cette décomposition. Ce principe est la zymase, que dans la suite Buchner parvint à extraire de la levure.

M. Gratia a fait allusion aux expériences de Schlesinger faites il y a deux ou trois ans et relatives à la centrifugation du bactériophage. Cet auteur est parvenu non seulement à centrifuger le bactériophage, mais encore à calculer la grandeur probable des granules bactériophagiques d'après leur vitesse de sédimentation. Cette méthode a été appliquée semblablement à la détermination des dimensions d'une série de virus invisibles. Par exemple, on admet que la taille du virus aphteux est d'environ 15 à 20 millièmes de micron.

Cependant, le fait que le bactériophage est centrifugeable ne prouve pas irréfutablement qu'il soit un virus. On a pu centrifuger des colloïdes non organisés et l'on doit tenir compte aussi du fait que le bactériophage adhère vraisemblablement à des débris microbiens centrifugeables. M. Jaumain notamment a montré que le bactériophage se fixe sur les bactéries.

Dans la question des sérums autolytiques, M. Gratia oublie un point qui n'est pas dénué d'importance. Quand j'ai obtenu ces sérums, j'ai signalé qu'ils neutralisent le

bactériophage tandis que le sérum obtenu par injection du microbe pur de la bactérie exempte de bactériophage, ne le neutralise pas. Ce fait reste vrai, mais mon expérience n'était pas, je l'avoue, tout à fait complète. Dans la suite, M. da Costa Cruz a montré qu'un sérum obtenu par injection de *B. coli* pur ne neutralise pas le bactériophage, c'est entendu, mais, à dose un peu forte, en empêche la régénération. Ce fait est remarquable. Sans doute, nous ignorons encore comment il faut l'interpréter, mais il semble plaider plutôt en faveur de la théorie autolytique.

M. Gratia a développé l'idée que parmi les bactériophages, il en est qui provoquent une maladie grave, tandis que d'autres causent une maladie bénigne. A ce propos, il a fait allusion aux deux principes trouvés dans le bactériophage anticoli, l'un que j'ai extrait et qui attaque seulement le type Smooth, l'autre que M. Gratia a pu isoler ensuite et qui n'attaque que le type Rough. Mais on doit signaler que le principe qui originellement attaque uniquement le type Smooth peut être adapté au type Rough. Il donne alors une maladie grave parce qu'il peut désormais lyser les deux types.

M. Gratia a eu raison d'insister sur le fait que malgré les passages répétés sur des microbes différents, les bactériophages gardent obstinément leur personnalité antigénique. C'est évidemment là l'argument le plus solide en faveur de la théorie du virus et cet argument n'a pu jusqu'à présent être réfuté. La théorie autolytique n'explique pas encore ce fait d'une façon plausible.

M. Gratia a fait une série de rapprochements d'un vif intérêt entre les bactériophages et les maladies des plantes.

Il nous dit qu'il suffit qu'une plante soit attaquée par un virus de mosaïque pour qu'on y trouve un antigène précipitable par le sérum d'animaux injectés de suc de cette plante malade. Cet antigène n'existe pas dans la plante normale. M. Gratia estime que l'antigène en question appartient au virus, c'est-à-dire que la théorie du virus est démontrée de ce fait. De même que les bactériophages, les virus de plantes se caractérisent par leurs antigènes propres. Mais on ne doit pas oublier que les condi-

tions sont les mêmes dans le cancer. On trouve, dans les cellules malignes, ainsi que Wollman l'a montré, — et ses constatations ont été confirmées en Angleterre, — des antigènes qui n'existent pas dans les cellules normales correspondantes. Ce fait ne démontre pas irrésistiblement que le cancer soit dû à un virus.

M. Gratia se rallie à la théorie fort ingénieuse de M. Dustin qui admet que le cancer est causé par un virus, mais que le virus ne peut s'introduire dans les cellules qu'à la faveur des irritations capables de provoquer la prolifération cellulaire. Or, il n'est pas interdit de supposer, sans recourir à l'hypothèse d'un virus, qu'une viciation nutritive de la cellule cancéreuse puisse avoir comme conséquence d'y faire apparaître un antigène nouveau n'existant pas dans la cellule normale. Sans être d'origine parasitaire, un tel antigène résulterait d'une déviation de l'activité cellulaire; nous savons que le métabolisme de la cellule cancéreuse est tout différent de celui de la cellule normale.

M. Gratia admet la théorie du commensalisme pour expliquer l'existence des bactéries dites lysogènes, c'est-à-dire qui, tout en semblant parfaitement normales, sécrètent un principe lytique. Cependant, les expériences réalisées à Bruxelles, et qu'il serait trop long de rappeler ici, ne plaident pas en faveur de cette théorie, qui se heurte à beaucoup d'invéraisemblances. Il est à coup sûr instructif de comparer, comme l'a fait M. Gratia, les phénomènes de bactériophagie et les maladies des plantes qui semblent dépendre d'un virus. Mais il serait excessif de considérer ces problèmes comme résolus.

M. BRUYNOCHE. — Messieurs, je viens à mon tour féliciter M. Gratia et le fais d'autant plus volontiers qu'il se rallie maintenant à la théorie que j'ai toujours défendue et qu'il a combattue auparavant. Je dois seulement faire remarquer que tout ce qu'il a rapporté en faveur de la théorie des bactériophages-virus, j'ai été le premier, je pense, à le constater et à le signaler.

En 1922, j'ai établi la pluralité des bactériophages et ce

qui en découle, la possibilité de la constitution complexe de certains principes lytiques. A la même époque, j'ai démontré que les bactériophages conservent leur identité, leur autonomie, quels que soient les microbes qui leur servent à la symbiose.

Quant aux très intéressantes expériences relatives à la précipitation du virus des plantes, je tiens à rappeler qu'en 1927 j'ai réalisé, avec mon collègue M. A. Dubois, des essais similaires sur les bactériophages.

Nous étions partis de l'idée que des microbes antigéniquement distincts doivent sérologiquement se rapprocher et contenir un antigène identique, précipitable par la même précipitine, s'ils sont parasités par le même bactériophage. L'expérience a prouvé qu'il en était effectivement ainsi.

Nous avons, à diverses reprises, injecté à des lapins d'une part des bacilles typhiques comme tels et d'autre part des bacilles typhiques lysés par un bactériophage donné. Ces deux précipitines étaient actives vis-à-vis de l'antigène dissous des bacilles typhiques et sans action sur des cultures autolysées de bacille Hiss. Ces dernières donnèrent toutefois des filtrats précipitables par le sérum des lapins immunisés au moyen de cultures typhiques lysées par le bactériophage en question, à condition d'avoir subi l'adaptation au même principe lytique. Si, par contre, la lyse des cultures Hiss était opérée par un bactériophage distinct de celui utilisé pour les cultures typhiques, le sérum en question ne produisait dans le filtrat aucun trouble.

Vos belles expériences relatives aux virus des plantes confirment en tous points nos constatations concernant les bactériophages et j'ai suivi votre exposé avec le plus vif intérêt.

M. GRATIA. — Messieurs, j'aurais énormément de choses à répondre tant au sujet des questions de faits et de théorie soulevées par M. Bordet qu'à propos des questions de priorité soulevées par M. Bruynoghe; mais cette discussion pourrait nous retenir ici fort longtemps et cette séance s'est déjà suffisamment prolongée.

Comme vous l'aurez remarqué, j'ai dans mon exposé laissé de côté toutes les questions exclusivement historiques et cela pour éviter des complications. M. Bruynoghe peut à juste titre revendiquer certaines priorités, mais il en est d'autres que je me permettrai de lui contester, notamment celle concernant la pluralité des bactériophages que je crois avoir démontrée à une époque où M. Bruynoghe défendait encore l'unicité des bactériophages. Mais encore une fois, cette discussion nous entraînerait trop loin et nous forcerait à remonter à une quinzaine d'années.

Pour ce qui concerne la centrifugation, M. Bordet a appelé les expériences de Schlesinger. Ce n'est pas à ces expériences que j'ai fait allusion, mais aux miennes. Je connais les travaux de Bechold et Schlesinger qui ont surtout étudié la centrifugation des virus et cela avec des moyens de centrifugation relativement faibles si bien que la marge des vitesses pour l'établissement des courbes est peu étendue. Aussi, vouloir établir avec des formules dans ces conditions la grosseur et la masse moléculaire des bactériophages avec l'idée d'arriver à une solution satisfaisante alors que tant de causes d'erreur interviennent, c'est encore une chose très sujette à caution. Je n'ai pas la prétention de mettre dès l'abord en formules les résultats que j'ai obtenus par des moyens de centrifugation nettement supérieurs à ceux de Bechold et Schlesinger, car alors qu'ils tournaient à 15.000 tours, je puis atteindre la vitesse de 120.000 tours, le champ de calcul des courbes étant ainsi considérablement augmenté. Mais il reste, entre autres causes d'erreur, qu'on ne parvient pas à avoir le bactériophage pur. Comme l'a signalé M. Bordet, il est possible qu'il soit fixé sur les matières colloïdales qui l'entraînent avec lui et on ne peut pas prétendre que, parce qu'il est centrifugeable, il s'agit d'un être vivant. Ce n'est qu'un ensemble de très nombreux renseignements physico-chimiques qui nous permettront d'approcher de la vérité et il est du plus haut intérêt de poursuivre les recherches sur l'état physico-chimique de cette substance, état qui est encore inconnu.

Telles sont les seules remarques que je pense pouvoir

présenter en ce moment. Il serait, en effet, trop long d'entrer dans l'examen détaillé des arguments qui ont été formulés et d'en entreprendre successivement la réfutation.

M. BORDET. — Je n'ai pas voulu aborder la question historique, mais il est bien certain que M. Bruynoghe a rendu des services considérables à l'étude de cette question de la différenciation des bactériophages par les méthodes sérologiques. Je pense qu'il a été le premier à établir cette notion qui a été dans la suite reconnue exacte par toute une série d'auteurs. Il convient de rendre à l'école de M. Bruynoghe cette justice qu'elle a contribué de la façon la plus efficace au progrès de nos connaissances dans ce domaine.

M. GRATIA. — Je tiens à rappeler simplement que l'introduction de la sérologie dans la question du bactériophage remonte d'abord à l'expérience de M. Bordet qui a pu obtenir du sérum anti-bactériophage Coli; mais, pour leur application à la différenciation entre deux bactériophages d'espèces différentes, je crois bien avoir été le premier en collaboration avec M. Jaumain. Au demeurant, j'ai aussi appliqué la méthode pour différents bactériophages d'une même espèce, le staphylocoque, au moment où M. Bruynoghe s'occupait également de la question pour les bactériophages du B. typhique. Il est arrivé à la Société de Biologie un mois avant moi, mais, quant à la méthode, je crois l'avoir établie. Cette question de priorité n'a d'ailleurs pas grande importance car ce qui importe au point de vue scientifique, ce sont les faits.

M. LE PRÉSIDENT. — Je remercie M. Gratia de sa très intéressante communication. Vu l'heure avancée, les autres communications figurant à notre ordre du jour seront reportées à la prochaine séance.

COMITE SECRET.

L'Académie se constitue en comité secret à midi 55 minutes.

— Le procès-verbal du dernier comité secret est adopté.

1. — *Discussion des titres des candidats aux places vacantes de Membre titulaire, de Membre honoraire étranger, de Correspondant belge et de Correspondant étranger.*

Les rapports des Sections sont approuvés. Le premier scrutin aura lieu dans le prochain comité secret.

2. — *Désignation des Membres de la Commission chargée de faire rapport sur une demande d'avis du Gouvernement, conformément à l'article 2 de l'arrêté royal du 25 mars 1935, concernant une requête introduite par la Société « Gand Thermal ».*

Sont désignés : le Baron Fredericq, ainsi que MM. Zunz, Schoofs, Vreven et Bruynoghe.

— La séance est levée à 1 heure 10 minutes.

OUVRAGES PRESENTES.

- ADACHI (B.). Anatomie der Japaner. Das Venensystem der Japaner. Erste lieferung. Kyoto, 1933; vol. in-f°.
- ASSOCIATION Internationale de Prophylaxie de la Cécité (Assemblée générale de l'), Rapport I. — Classification des causes de la cécité, par le Prof. VAN DUYSE (de Gand); II. — Les maladies héréditaires des yeux aboutissant à la cécité. Leurs conséquences sociales. Les mesures générales qui peuvent être envisagées, par le Prof. FRANCESCHETTI (de Genève). Londres, 5 avril 1935. Alençon, 1935; 8°.
- BACQ (Z.), BROUHA (L.) et HEYMANS (C.). Action des hyperthermisants chez le Chat sympathectomisé. Paris, 1934; 8°.
- BACQ (Z.-M.), BROUHA (L.) et HEYMANS (C.). Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du système nerveux autonome : VIII. Réflexes vasomoteurs d'origine sino-carotidienne et actions pharmacologiques chez le Chat et chez le Chien sympathectomisés. Gand-Paris, 1934; 8°.
- BAINBRIDGE (W.-S.). The cancer problem. (Edition en langue hébraïque.) Beirut (Lebanon), 1935; vol. 8°.

- BOUCKAERT (J.-J.). Au sujet de l'action stimulante vasomotrice centrale des extraits de lobe postérieur d'hypophyse. Paris, 1934; 8°.
- BOUCKAERT (J.-J.) et NOWAK (S.-J.-G.). Exclusion des chaînes ganglionnaires sympathiques chez le Chien avec maintien de l'innervation sympathique des surrénales (chiens sympathectomisés à surrénales innervées). Paris, 1934; 8°.
- BOUCKAERT (J.-J.) et NOWAK (S.-J.-G.). Réflexes du sinus carotidien et pression du liquide céphalo-rachidien. Paris, 1934; 8°.
- CONGRÈS (Bulletin du) National des Sciences. N° 1, mars, 1935, Bruxelles; 8°.
- DE VLEESCHHOUWER (G.). Sur l'action vasomotrice du diéthylaminométhylbenzodioxane (F. 883). Paris, 1935; 8°.
- GASPAR (G.). Relations d'état à villes d'eaux. Protection en 20 pays étrangers. A Spa... Carence gouvernementale. Spa, 1935; 8°.
- HANDOVSKY (H.). Au sujet des propriétés biologiques et pharmacodynamiques de l'acétaldéhyde. Paris, 1934; 8°.
- HANDOVSKY (H.). Cuivre, glycémie et adrénaline. Gand-Paris, 1934; 8°.
- HANDOVSKY (H.) et SCHEPENS (Ch.). Sur le mécanisme de l'action stimulante des dinitrodérivés sur la respiration cellulaire. Paris, 1934; 8°.
- HEYMANS (C.). Les hyperthermisants et les stimulants du métabolisme. Bruxelles, 1934; 8°.
- HEYMANS (C.). Système nerveux et pression artérielle. Bruxelles, 1934; 8°.
- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.-J.). Mécanisme neuro-humoral adrénalinique des surrénales et régulation vasomotrice de la circulation. Gand-Paris, 1934; 8°.
- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.-J.). Modifications de la pression artérielle après section des quatre nerfs frénateurs chez le Chien. Paris, 1934; 8°.
- HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J.-J.) et SAMAN (A.). Influences des variations de la teneur du sang en oxygène et en CO sur l'excitabilité réflexe et directe des éléments centraux et périphériques des nerfs cardio-régulateurs. Gand-Paris, 1934; 8°.
- HEYMANS (C.) et CASIER (H.). Recherches sur l'action de différents nitrodérivés sur le métabolisme et sur la température. Gand-Paris, 1935; 8°.
- HEYMANS (C.) et HANDOVSKY (H.). Les antidotes de l'intoxication cyanhydrique. Paris, 1934; 8°.
- HEYMANS (C.) et JOURDAN (F.). Influence de l'hyperthermie exogène ou endogène sur les réflexes vasomoteurs d'origine sino-carotidienne. Paris, 1935; 8°.
- HEYMANS (C.), JOURDAN (F.) et NOWAK (S.-J.-G.). Recherches sur la résistance des centres encéphalo-bulbaires à l'anémie. Paris, 1934; 8°.

- HEYMANS (C.), NOWAK (S.-J.-G.) et SAMAAAN (A.). Sur l'action vasomotrice réflexe, centrale et périphérique de l'acide carbonique, de l'anoxémie et de l'asphyxie. Paris, 1934; 8°.
- JOURDAN (F.). Existence de centres adrénalino-sécréteurs dans la moelle cervicale chez le Chien. Paris, 1934; 8°.
- JOURDAN (F.) et NOWAK (S.-J.-G.). Les fibres cardio-accélétrices dans le nerf pneumogastrique du Chien; leur origine et leur trajet. Paris, 1934; 8°.
- MELBOURNE (The) Hospital Clinical Reports. Vol. II, n° 2; Vol. III., n° 2; vol. IV, nos 1 et 2; vol. V, nos 1 et 2. Melbourne, 1931-1934; 6 br., 8°.
- MINISTÈRE de l'Intérieur. Office Central de Statistique. Bibliothèque de la Commission Centrale de Statistique. Liste des accroissements. 1^{er} trimestre 1935; 4°.
- NOUVELLES (Les) Médicales de Paris. Neuvième année, n° 2. Paris, 1935; 8°.
- NOWAK (S.-J.-G.). Influence de l'alcool tribomoéthylrique et de dérivés nouveaux de l'acide barbiturique (Malonylurée) sur la régulation automatique et réflexe de la pression artérielle et sur la respiration. Paris, 1934; 8°.
- REGNIERS (P.) et DE VLEESCHHOUWER (G.). Influence de la toxine diphtérique sur la régulation réflexe vasosensible de la pression artérielle. Gand-Paris, 1934; 8°.
- REGNIERS (P.) et DE VLEESCHHOUWER (G.). Recherches expérimentales sur quelques anaptiques circulatoires et respiratoires. Gand-Paris, 1935; 8°.
- RONDONI (P.). Biochimica con applicazioni alla patologia ed alla diagnostica. Torino, 1935; vol. 8°.
- SAMAAAN (A.). Au sujet de l'influence du tonus cardio-accélérateur sur les effets des nerfs cardio-inhibiteurs. Paris, 1934; 8°.
- SAMAAAN (A.). Observations expérimentales chez le Chien vagotomisé. Lons-le-Saunier, 1934; 8°.
- SAMAAAN (A.). Muscular work in dogs submitted to different conditions of cardiac and splanchnic innervations. London, 1935; 8°.
- SAMAAAN (A.). The antagonistic cardiac nerves and heart rate. London, 1935; 8°.
- SAMAAAN (A.). The effect of adrenaline, atropine and ether on the heart rate of normal dogs and of animals deprived of different parts of the autonomic nervous system. Gand-Paris, 1935; 8°.
- SOCIETY (Medical) of the County of Kings. Annual report of the Library for the year 1934. Brooklyn, 1935; 8°.
- UNIVERSITÉ de Louvain. Travaux de l'Institut de Bactériologie. Année académique 1933-1934. Vol. 8°.
- VAN DER LINDEN (P.). Recherches sur les réflexes sino-carotidiens chez les Oiseaux. Liège-Paris, 1934; 8°.
- VILAR (A.). Réflexions sur le miracle et les lois naturelles. Clamecy, 1934; 12°.

SEANCE DU 25 MAI 1935.

Président, M. Vreven; Secrétaire, M. Bruynoghe.

La séance publique est ouverte à 11 heures.

Sont présents : le baron Fredericq; MM. Malvoz, De-moor, de Beco, Hendrickx, Zunz, Gengou, Vreven, Nolf, De Beule, Ide, Victor Cheval, Debaisieux, Schoofs, Keiffer, Haibe, Bruynoghe, Delrez, D'Hollander, Plumier, Henri Fredericq, Dustin, De Waele, Weekers, G. Le-boucq, Van Duyse, Heger-Gilbert, Rubay, Renaux, Hal-kin, Antoine et P. Govaerts, Membres titulaires;

MM. Gérard, Mayer, Wattiez, Bartholomé, Goormagh-tigh, Castille, Brouha, Rodhain, Max Cheval, Van den Wildenberg, Dautrebande, Roskam, Heymans, La Barre, Van Gehuchten, Albert, Bessemans, Dalcq, Gratia, Marcq, Malengreau, Van Goidsenhoven et Van Bogaert, Correspondants belges, ainsi que M. Joltrain, Correspon-dant étranger.

MM. Gallemaerts, De Myttenaere, Verhoogen et Ver-nieuwe, Membres titulaires, ainsi que MM. Lentz, Dues-berg, Coppez, De Stella, Vivario, Brull et Bremer, Cor-respondants, ont motivé leur absence.

— Le procès-verbal de la séance tenue le 4 mai dernier est approuvé.

COMMUNICATIONS DU BUREAU.

M. LE PRÉSIDENT. — Messieurs, j'ai le regret de vous annoncer le décès, survenu à Paris, de M. le Professeur Victor Morax, Correspondant étranger de l'Académie. Le