

déposais contre lui une plainte au procureur de la République pour fausse déclaration. La poursuite fut d'ailleurs suspendue par ordre du Gouverneur Général.

Les passagers européens ont pu être tous touchés et pourvus de passeports sanitaires. Mais sur le grand nombre de noirs qui avaient été amenés par ce bateau, un très petit nombre ont pu, malgré les plus soigneuses recherches, être retrouvés. Les manquants s'étaient cachés dans le village noir où 6 à 8 mois plus tard se produisaient les premiers cas sur les Européens employés aux travaux du port.

A cette époque, on croyait encore à une immunité de la race noire et on n'a pas suffisamment surveillé l'éclosion de l'épidémie à laquelle je n'ai d'ailleurs pas assisté, car j'ai quitté Dakar en août 1899.

Elections

La Commission de classement des candidatures des Membres titulaires désigne pour être présentés à l'élection prochaine :

En 1^{re} ligne : M. A. LVOFF.

En 2^e ligne : MM. F. COUTELEN et H. GALLIARD.

Conférence

La Fièvre jaune.

Recherches expérimentales effectuées à l'Institut Oswaldo Cruz.

Par le PROFESSEUR CARLOS CHAGAS

Je vais faire, dans cette conférence, un exposé succinct des récentes recherches expérimentales sur la fièvre jaune, qui se sont effectuées à l'Institut Oswaldo Cruz, dans ces derniers mois.

Rio de Janeiro, capitale du Brésil, et l'une des plus grandes

métropoles sud-américaines, avait été désolée pendant plus d'un demi-siècle, par la terrible fièvre jaune qui faisait, chaque année pendant la saison chaude, de nombreuses victimes.

OSWALDO CRUZ, mon grand maître, à la fin d'une campagne prophylactique de moins de trois années, réussit à exterminer le terrible fléau et délivra ainsi le Brésil d'un stigmate sanitaire qui lui causait un énorme discrédit. Cependant, quelques foyers de la maladie demeuraient épars dans le nord du pays, où on les combattit durant de longues années, sans pouvoir aboutir, malheureusement, à les étouffer complètement, à cause de difficultés techniques exceptionnelles.

C'est de ces foyers que la maladie est revenue à Rio de Janeiro sans doute apportée par quelque malade à la phase d'incubation, ou porteur d'une de ces formes de symptomatologie mal définie.

Une fois la maladie identifiée, en mai 1928, l'administration sanitaire brésilienne, sous la direction active et compétente du professeur CLEMENTINO FRAGA, commença, avec toute la vigueur possible et avec de puissants moyens techniques, l'application de la méthode prophylactique spécifique, et réussit à éviter que l'épidémie en vint aux proportions des époques passées.

Il convient de tenir compte de ce que, actuellement, la population de Rio de Janeiro atteint près de 2 millions d'habitants; alors qu'elle ne dépassait pas 700.000 lors des dernières épidémies combattues par OSWALDO CRUZ, et nous devons ajouter encore que le nombre des étrangers qui habitent aujourd'hui Rio de Janeiro est de beaucoup plus élevé qu'alors. Mais, nonobstant ces conditions, qui seraient de nature à donner à l'accès épidémique actuel des proportions immenses, la méthode prophylactique a pu venir à bout d'une manière appréciable de l'épidémie et en limiter l'expansion naturelle.

Le gouvernement actuel de mon pays a envisagé l'extinction définitive de la fièvre jaune, de tout le territoire national, comme un devoir de haut patriotisme et, par cela même, a accordé à l'administration sanitaire de grandes ressources financières et toute l'autonomie technique.

La méthode prophylactique employée pour combattre la terrible maladie est la même que celle adoptée dans la campagne d'OSWALDO CRUZ. La fumigation rigoureuse dans les foyers connus, visant l'extinction des moustiques infectants, est complétée par l'isolement domiciliaire ou hospitalier des malades dans les trois premiers jours.

La méthode prophylactique a comme partie la plus importante

la police des foyers c'est-à-dire, l'extinction des moustiques dans ses phases de larves ou de nymphes.

Pour donner une idée du grand effort employé par l'administration sanitaire actuelle pour combattre la fièvre jaune, il suffit de dire que plus de 7.000 personnes sont employées, dans la ville de Rio de Janeiro seulement, à l'extinction des *Aedes ægypti*.

Je dois encore faire remarquer que dans d'autres régions du Brésil, où nous avons observé des cas isolés de la maladie, la méthode de prophylaxie est aussi appliquée avec la plus grande énergie. Dans les petits foyers de la maladie qui persistent dans les États du Nord du Brésil, la commission ROCKFELLER nous apporte son concours technique et financier et s'efforce de dominer complètement l'épidémie qui pourrait être considérée comme éteinte sur tout le littoral nord du pays.

L'administration sanitaire actuelle, emploie pour la destruction des moustiques ailés, en dehors du soufre et du pyrèthre, les fumigations au moyen d'un mélange fortement insecticide, composé de pétrole, tétrachlorure de carbone et salicylate de méthyle, mélange pulvérisé en des jets puissants au moyen de pistolets attachés à des moteurs à air comprimé, actionnés par l'électricité. Cette méthode offre l'avantage d'une facile application et permet de détruire un grand nombre de foyers dans un délai très court.

Les mesures anti-culicidiennes ont déjà fait baisser considérablement l'indice des moustiques dans toute la ville.

Je n'ai pas la moindre hésitation à affirmer, Messieurs, que la grande œuvre sanitaire d'OSWALDO CRUZ sera rétablie et que mes collègues de l'administration sanitaire brésilienne obtiendront en un court délai une nouvelle conquête dans les domaines de l'hygiène publique.

L'Institut Oswaldo Cruz s'est mis, dès le commencement de l'épidémie, à des recherches expérimentales, dans le but d'éclaircir des points obscurs de l'histoire de ce terrible fléau humain.

INFECTIONS EXPÉRIMENTALES PAR LE VIRUS DE LA FIÈVRE JAUNE

Les premiers résultats appréciables de ces recherches furent obtenus par ARAGÃO, qui réussit à transmettre la maladie au *Macacus rhesus*, tantôt par inoculation de sang virulent, tantôt par la piqûre infectante de l'*Aedes ægypti*. Ainsi se trouvèrent confirmées, par le savant chercheur de Manguinhos, les mémorables études de STOKES, BAUER et HUDSON, en Afrique Occiden-

tale. De plus, ARAGÃO constata la sensibilité de deux autres espèces de singes, le *Macacus cynomolgus* et le *Macacus speciosus*, tous deux originaires de l'Asie. Les singes du Brésil, soumis aux expériences avec le virus brésilien et le virus africain, ne s'y sont pas montrés sensibles.

Chez l'une quelconque des trois espèces infectées, l'évolution des symptômes est identique à celle observée en Afrique par la Commission américaine, et les lésions anatomo-pathologiques sont, sinon identiques, du moins assez semblables à celles de l'homme. Toutefois, il convient de signaler que la sensibilité de ces singes au virus brésilien n'est pas absolue, car beaucoup de singes se montrent réfractaires, ou réagissent d'une manière passagère, à l'inoculation du virus ou à la piqûre de l'*Aedes ægypti*.

IDENTITÉ DE LA FIÈVRE JAUNE AFRICAINE ET DE LA FIÈVRE JAUNE BRÉSILIENNE

Les symptômes et les lésions histo-pathologiques de la fièvre jaune observés sur le continent africain permettaient déjà d'admettre l'identité de celle-ci avec la fièvre jaune du Brésil. Les études qui viennent de se faire actuellement à l'Institut Oswaldo Cruz ne laissent plus aujourd'hui le moindre doute à cet égard, car les deux maladies s'identifient dans toutes les réactions morbides qu'elles produisent chez les singes sensibles. En outre, avec le virus africain qui nous a été fourni par mon grand ami le professeur MARCHOUX, ARAGÃO a effectué des expériences d'immunité croisée, avec des résultats positifs.

Je dois dire, cependant, que le virus africain, expérimenté à l'Institut Oswaldo Cruz, a montré pour le *Macacus rhesus* une virulence plus grande que le virus brésilien. Ce fait s'expliquera, peut-être, par le plus grand nombre de passages du virus africain qui a servi aux expériences de l'Institut Oswaldo Cruz, à travers le *Macacus rhesus*.

RECHERCHES NÉGATIVES EN CE QUI CONCERNE LE « LEPTOSPIRA » DE NOGUCHI

La doctrine étiologique du savant japonais HIDEYO NOGUCHI, qui considérait le *Leptospira icteroides* comme l'agent de la fièvre jaune, n'a pas été confirmée au cours des expériences de la commission américaine, en Afrique Occidentale. La recherche de ce germe dans la fièvre jaune du Brésil était spécialement

indiquée, car on avait isolé le leptospira dans des cas authentiques de la maladie, au nord du pays. ARAGÃO, ARISTIDES CUNHA et JULIO MUNIZ ont essayé de vérifier la présence du leptospira, en adoptant la technique expérimentale de NOGUCHI, et sont arrivés à des résultats complètement négatifs. Il faut dire que ces recherches furent entreprises pendant toutes les périodes de la maladie, mais principalement dans les premiers jours. Les recherches sur les singes infectés n'ont pas non plus confirmé la doctrine du regretté savant japonais. Ainsi donc le leptospira ne joue aucune espèce de rôle dans l'étiopathogénie du typhus ictéroïde, et son isolement par certains chercheurs ou bien signifie une pure erreur de diagnostic clinique, soit qu'ils aient pris pour de la fièvre jaune des cas de fièvre ictéro-hémorragique, ou bien, ce qui paraît plus probable, qu'il s'agisse là de la présence accidentelle de ce germe dans le sang. Cette dernière hypothèse trouverait sa base dans le fait que l'on a fréquemment isolé d'eaux de provenances diverses des leptospiras pathogènes pour le cobaye.

VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE JAUNE

La Commission de l'Institut Pasteur de Paris, composée de MARCHOUX, SIMON et SALIMBÉNI, dans ses études sur la fièvre jaune à Rio de Janeiro a démontré le pouvoir immunisant du sérum de convalescent de cette maladie. Je dois, en cette occurrence, rendre hommage, tant en mon nom qu'en celui de mon pays, à ces savants investigateurs, dont les travaux ont établi la sûreté de la méthode prophylactique employée par OSWALDO CRUZ, et dont les conclusions, relatives à l'étiopathogénie de la fièvre jaune se sont trouvées amplement confirmées par la technique expérimentale moderne.

D'accord avec cette constatation, l'immunisation passive contre le typhus ictéroïde a été employée chez nous sur un grand nombre de personnes, pendant l'accès épidémique actuel, et a, de préférence, été appliquée dans les cas où le risque de contagion était le plus grand. Cependant l'immunisation active fut appliquée à Rio de Janeiro sur une plus grande échelle, au moyen de vaccin préparé par H. ARAGÃO avec les viscères du *Macacus rhesus* et du *cynomolgus*, inoculés avec le virus de la fièvre jaune. X

Avant de conseiller l'application de ce vaccin dans la prophylaxie individuelle de la fièvre jaune, il a été effectué des expériences sur des singes sensibles, avec des résultats encourageants.

Les premiers essais de ce vaccin ont été faits de préférence sur des émigrants et autres étrangers arrivés récemment dans le pays, ceux-ci étant les plus réceptifs et, de préférence également, le vaccin a été employé sur des personnes habitant des foyers notoirement connus de fièvre jaune.

Il n'est pas possible, jusqu'à présent, d'émettre une opinion définitive sur l'efficacité de ce vaccin sur l'homme. Le nombre de vaccinés, à Rio de Janeiro, s'élève déjà à quinze mille, or, sur ceux-ci, il a été constaté quelques insuccès, car quatorze des individus vaccinés contractèrent la maladie, alors que l'immunité active aurait dû déjà exister.

Toutefois, je ne crois pas que ces insuccès puissent indiquer l'absence de pouvoir immunisant du produit, mais devraient faire croire que la quantité d'antigène introduite a été peut-être insuffisante pour surmonter le haut degré de réceptivité individuelle ou la quantité très élevée de virus inoculée.

POSSIBILITÉS DE TRANSMISSION DU VIRUS DE LA FIÈVRE JAUNE PAR LES DÉJECTIONS DE L'« AEDES ÆGYPTI » INFECTÉ

ARAGÃO et COSTA LIMA, au cours de leurs essais de transmission expérimentale de la fièvre jaune au *Macacus rhesus*, sont parvenus à démontrer la possibilité d'infection par les déjections de moustiques infectés. Dans les expériences de ces investigateurs, les déjections du moustique infecté, recueillies aussitôt après qu'il s'était alimenté sur des singes normaux, furent inoculés à des singes de l'espèce *rhesus*, qui accusèrent les symptômes typiques de la fièvre jaune, à évolution ralentie, et dont l'autopsie révéla les lésions histo-pathologiques caractéristiques.

Le pouvoir infectant des déjections de moustiques infectés demeura ainsi vérifié.

Est-ce là le mécanisme normal de pénétration du virus dans l'organisme humain ? Je suis certain que non, car l'infection par piqûre ne supporte aucune objection. Mais la présence du virus dans les déjections de l'*Aedes aegypti*, et la possibilité de la pénétration de celui-ci par la peau intacte constituent un fait d'une haute portée biologique.

QUELQUES CONSTATATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES DANS LA FIÈVRE JAUNE

Je n'ai pas l'intention d'exposer ici les lésions histo-pathologiques de la fièvre jaune humaine, sujet déjà largement étudié et amplement éclairci, depuis les travaux fondamentaux de

ROCHA LIMA jusqu'aux recherches plus récentes effectuées en Afrique Occidentale. Je me bornerai à exposer les faits nouveaux, résultant principalement des recherches de MAGARINOS TORRES, anatomo-pathologiste de l'Institut Oswaldo Cruz.

En étudiant l'anatomie pathologique de la fièvre jaune expérimentale, TORRES a pu confirmer les travaux de STOKES, BAUER et HUDSON, relatifs aux lésions de la fièvre jaune africaine chez le *Macacus rhesus*, et apporter ainsi une nouvelle démonstration de l'identité qui existe entre la fièvre jaune du Brésil et celle de l'Afrique.

Cependant, certaines variations dans le processus anatomo-pathologique furent observées par MAGARINOS TORRES, variations dues sans doute à la différence de virulence entre le virus africain et le virus brésilien.

D'ailleurs, MARQUES DA CUNHA et JULIO MUNIZ avaient déjà constaté chez le *Macacus rhesus*, une diversité notable dans l'évolution de la maladie. Alors que le virus africain détermine des infections plus violentes et d'évolutions plus courtes, le virus brésilien occasionne parfois des infections atténuées. On a vu des insuccès dans quelques cas et nombreux sont les singes qui réussissent à guérir de la maladie après des réactions fébriles passagères. Les auteurs interprètent ces différences en admettant une meilleure adaptation du virus africain au *Macacus rhesus*, par suite des très nombreux passages réalisés avec le matériel africain reçu à l'Institut Oswaldo Cruz. Chez des singes inoculés avec le virus brésilien, MAGARINOS TORRES a constaté dans les lésions hépatiques des différences appréciables, lorsqu'on les compare avec celles décrites par la commission américaine.

Cependant, les constatations les plus intéressantes de MAGARINOS TORRES se rapportent à des altérations spéciales, observées dans le noyau des cellules hépatiques du *Macacus rhesus*. Chez des animaux inoculés avec le virus brésilien, ce pathologiste a vérifié des inclusions nucléaires acidophiles, également décrites comme étant de la dégénérescence oxychromatique, semblables à celles que l'on observe dans d'autres maladies à virus filtrables, tels que l'herpès simple et symptomatique, la varicelle et le virus III du lapin.

Au début, cette dégénérescence est caractérisée par l'apparition autour du noyau de la cellule hépatique, d'une substance colorée en rose par l'hématoxyline-éosine. Le noyau perd peu à peu sa coloration violet foncé, en acquérant une tonalité violet-rose qui passe finalement, à la teinte rose en se confondant avec la substance oxychromatique. Cette substance devient de plus en

plus abondante, la zone de suc nucléaire s'appauvrit graduellement en chromatine, tandis que la membrane nucléaire apparaît épaissie par l'apposition de basi-chromatine.

Dans les aspects typiques de cette dégénérescence, qui rappellent de près ce qui s'observe dans l'herpès simple, le noyau présente à son centre volumineux une inclusion fortement colorée en rose sans structure bien définie, entourée d'un halo clair. La membrane nucléaire apparaît alors épaissie et laisse apercevoir des bâtonnets colorés en bleu (basi-chromatine).

Avec la méthode de GOODPARTURE, employée pour la coloration des corpuscules de NEGRI dans la rage, MARGARINOS TORRES a pu obtenir quelques vérifications intéressantes. Par cette méthode, les nucléoles se colorent en rouge, tandis que les inclusions acidophiles se colorent en bleu-violet. Dans quelques nucléoles les inclusions se présentent avec une structure réticulaire, structure qui disparaît dans les phases les plus avancées, lorsque les inclusions se colorent fortement en violet et se condensent dans la partie centrale du nucléole.

Par la méthode de GOODPARTURE, il est ainsi évident que les inclusions acidophiles intranucléaires dans la fièvre jaune montrent une structure et des réactions colorantes différentes de celles du nucléole et, ne peuvent pas se confondre avec eux.

Egalement par la méthode de coloration nucléaire de FEULGEN, on arrive à une conclusion identique, vu que ces inclusions ne sont pas colorées, ce qui indique chez eux une absence d'acide thymo-nucléaire et démontrent que ceux-ci ont une composition différente de la chromatine.

Chez l'homme, les inclusions nucléaires acidophiles ont pu seulement être vérifiée dans le foie d'un cadavre de malade mort le troisième jour de la maladie. Dans un grand nombre d'autres recherches dans le foie d'individus morts après le troisième jour, ces inclusions n'ont pas été observées.

Quelle est la signification exacte de ce processus qui se présente d'une manière constante chez les singes inoculés avec le *virus amarillique* et jamais ne s'observe chez les singes normaux ou victimes d'autres maladies ? Il est certain qu'il ne s'agit pas d'une dégénérescence banale comme la nécrose ou la dégénérescence graisseuse observée dans la fièvre jaune, mais rencontrée également dans d'autres maladies ; au contraire, c'est une formation absolument spécifique liée à l'action pathogénique du *virus amarillique*.

MARGARINOS TORRES admet l'hypothèse que ces inclusions sont liées à la présence du virus dans la cellule hépatique et il croit

qu'elles représentent une coagulation du nucléo-plasma par l'action de ce virus.

De toute façon, étant donnée la constance de ce processus et en considérant la banalité relative de la nécrose et de la dégénérescence graisseuse dans les cellules hépatiques des singes, avec différentes infections, les inclusions oxychromatiques constituent, sans aucun doute, un excellent élément pour le diagnostic de la fièvre jaune expérimentale.

Je ne m'étendrai pas non plus sur la description de lésions internes, vérifiées dans les capsules surrénales des malades de fièvre jaune et qui seront bien reconnues dans les projections lumineuses.

Je dirai, cependant, que ces lésions se traduisent de toute évidence, dans l'expression clinique de cette maladie, qui, parfois, présente des symptômes d'insuffisance supra-rénale aiguë, suivant des observations cliniques qui ont été faites à l'hôpital de l'Institut Oswaldo Cruz.

DIMINUTION DU COMPLÉMENT DANS LA FIÈVRE JAUNE

Une des vérifications récentes du plus grand intérêt pratique et théorique, qui ont eu lieu dans mon Institut est celle relative à la diminution considérable, jusqu'à presque la disparition de l'alexine, du sérum des malades de la fièvre jaune.

COSTA CRUZ, un de mes meilleurs collaborateurs, en des recherches réalisées à peu près dans une centaine de cas, a obtenu à ce point de vue, des résultats uniformes.

Il a démontré que la diminution de l'alexine a lieu dès le premier jour de la maladie et s'accroît chaque fois davantage à mesure que l'infection progresse. Cette diminution est d'autant plus accentuée que la maladie est plus grave.

Il a fait des recherches similaires, en un grand nombre d'autres maladies, cosmopolites ou des pays chauds, et dans aucune d'elles il n'a vérifié un fait identique, jusqu'à présent constaté seulement dans l'intoxication par le phosphore ou dans d'autres conditions pathologiques.

En raison de la précocité de ce phénomène dans la fièvre jaune et de son absence dans des infections aiguës plus communes et qui pourraient être confondues avec celle-là, il n'y a aucun doute que la constatation rapportée, devient un élément de la plus haute valeur dans le diagnostic biologique précoce de cette maladie, et par cela même un guide sûr dans la méthode prophylactique.

Je dois encore mentionner que la même vérification a été constatée sur les singes infectés et constitue, par conséquent, une condition inhérente à l'infection par le *virus amarillique*.

Devra-t-on attribuer cette diminution de l'alexine aux lésions du foie, toujours intenses dans la fièvre jaune ? Il faut croire que non parce qu'il s'agit d'un symptôme très précoce, observé avant que les lésions histo-pathologiques puissent expliquer les altérations fonctionnelles profondes de la cellule hépatique.

Le mécanisme exact des altérations de l'alexine dans le sérum des malades de la fièvre jaune, ne trouve pas d'explications pour le moment.

Ne voulant pas abuser de l'attention dont vous, mes éminents maîtres, et illustres collègues, m'avez tellement honoré je vous demande la permission de vous faire passer un petit nombre de projections, relatives à quelques-uns des faits dont je viens de vous parler.
