

pipettes jumelles, provenant d'un même tube de verre éfilé en son milieu, de sorte que l'effilure de chaque pipette offre le même calibre.

En examinant un à un tous les tubes, on reconnaît à quelle dilution le sérum cesse de provoquer la formation d'amas bien nets. Si cette limite est atteinte dans la dilution à une goutte de sérum p. 100 de bouillon, l'on dit que le sérum agglutine au centième ou possède un pouvoir agglutinant de 1 p. 100.

Les amas sont plus ou moins longs à se former. Aussi a-t-on conseillé, pour mesurer le pouvoir agglutinant, d'attendre environ deux heures de contact entre le sérum et le bouillon, avant de procéder à l'examen et à la recherche des amas.

Dans la pratique courante, on peut se contenter de faire des dilutions à 1 p. 10, 1 p. 20, 1 p. 50 et 1 p. 100 et d'attendre seulement une demi-heure de contact. On se rend compte ainsi, sans recherches trop longues ni trop compliquées, de l'existence et de l'intensité approximative de l'agglutination. Mais il importe de savoir qu'un certain degré de pouvoir agglutinant est nécessaire pour que la réaction soit considérée comme positive et utilisable pour le diagnostic. Car le sérum des sujets atteints d'autres maladies que la fièvre typhoïde agglutine assez souvent le bacille d'Eberth au dixième. Par exception aussi, chez des sujets exempts de fièvre typhoïde, le sérum peut agglutiner à des dilutions plus élevées. Avec M. Bensaude j'ai vu, chez une femme infectée par un bacille paratyphique, le sérum agglutiner au quarantième le bacille d'Eberth; et dans la psittacose, infection provoquée par le bacille de Nocard qui est assez voisin du bacille d'Eberth, M. Ch. Nicolle a observé l'agglutination du bacille d'Eberth au trentième. Kossel a constaté même l'agglutination du bacille d'Eberth au cinquantième par le sérum d'un pneumonique. Aussi s'accorde-t-on à ne considérer comme tout à fait probante qu'une réaction au cinquantième.

Une autre particularité qu'il est bon de connaître, c'est l'influence des échantillons de bacille d'Eberth sur la réaction. Tous ne sont pas également agglutinables. C'est là un fait général, qui est plus manifeste pour certaines espèces microbiennes que

pour le bacille d'Eberth, mais qui n'est pas non plus tout à fait négligeable pour ce dernier. J'ai attiré l'attention sur ce point avec M. Bensaude (1), et depuis, plusieurs observateurs ont également constaté de semblables différences. Kolle pense que les échantillons peu virulents se laissent plus facilement agglutiner et c'est également l'opinion de Kühnau (2).

Le pouvoir agglutinant, qui existe, comme nous l'avons vu, dans le sérum au cours même de la période fébrile de la fièvre typhoïde, n'y apparaît cependant pas dès le début de l'infection. Expérimentalement, lorsqu'on inocule le bacille d'Eberth aux animaux, il faut, ainsi que je l'ai montré avec M. Bensaude, attendre trois ou quatre jours pour voir apparaître la propriété agglutinante dans le sang. Mais chez l'homme, non seulement il est le plus ordinairement impossible de déterminer la date de la pénétration du microbe dans l'organisme, mais encore il est parfois difficile de préciser le début exact de la maladie et de l'invasion fébrile. Souvent, en effet, plusieurs jours avant l'ascension de la température, les malades éprouvent un malaise, une lassitude qui les empêchent de se livrer à leurs occupations habituelles, et d'autre part, il est, comme vous le savez, des cas de fièvre typhoïde dite ambulatoire, dans lesquels, malgré la fièvre et l'infection déclarée, les sujets ne prennent pas le lit. Ces réserves faites, on peut dire que dans un assez grand nombre de cas le pouvoir agglutinant apparaît dans le sérum au cours du premier septénaire. On l'a même constaté, mais rarement, dès le troisième jour. D'après les relevés de M. Bensaude, c'est dans près de la moitié des cas

(1) Ch. ACHARD et R. BENSAUDE, Sur l'agglutination des divers échantillons du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques (*Soc. de Biol.*, 21 nov. 1896, p. 940; — *Presse médicale*, 25 nov. 1896, p. 639).

(2) KOLLE, Zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus (*Deutsche med. Wochens.*, 1897); — KUHNAU, Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominaltyphus (*Berlin. klin. Wochens.*, 1897). — Au cours de ses expériences sur la recherche du bacille d'Eberth dans l'eau, M. CHANTEMESSE (Recherche du bacille typhique dans l'eau potable, *Presse médicale*, 5 juin 1901, p. 261) a rencontré des échantillons complètement dépouillés de la propriété d'être agglutinables. — Voir aussi E. SACQUEPÉE, Variabilité de l'aptitude agglutinative du bacille d'Eberth (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, avril 1901, p. 249).

qu'il existe au huitième jour de la maladie. Or dans tout le cours de ce premier septénaire, la présence de la réaction peut être fort utile pour fixer le diagnostic.

Par contre, il est des cas où la réaction tarde à se montrer. M. Widal dans ses premières communications avait déjà cité un cas où elle n'était apparue qu'entre le 10^e et le 22^e jour. Mais elle peut être beaucoup plus tardive. Elle peut ne faire son apparition que pendant la défervescence ou même, comme l'a observé Blumenthal et comme j'en ai rapporté des exemples avec M. Bensaude et M. Castaigne, qu'après la chute de la fièvre, c'est-à-dire pendant la convalescence. Plus curieux encore sont les cas où elle a manqué dans une première atteinte pour se montrer pendant la rechute, et même, comme dans le fait de MM. Thoinot et Cavasse, ne se présenter avec netteté que pendant une deuxième rechute (1).

La date de sa disparition est très variable et plus difficile encore à fixer que celle de son apparition, car il est nécessaire de faire des examens répétés et l'on perd souvent de vue les malades avant que le sang soit privé de son pouvoir agglutinant.

Il est des cas où la disparition est tout à fait précoce : j'ai rapporté un fait de ce genre, dans lequel, dès le 10^e jour de la convalescence, le sang avait perdu son pouvoir agglutinant.

Inversement, la persistance de ce pouvoir peut être fort longue. Il peut subsister des mois, des années même après la guérison. MM. Widal et Sicard l'ont constaté au bout de 8 ans, M. Weinberg au bout de 10 et de 27 ans même.

Pendant la durée longue ou brève de sa présence dans le sang, le pouvoir agglutinant subit des variations dans son taux.

En général ce taux dépasse 1/50, sauf au début et à la fin. Quelquefois il atteint une valeur énorme, puisque MM. Widal et Sicard ont cité un cas où il s'élevait à 1 p. 12000.

Plus intéressants pour la pratique, parce qu'ils pourraient

(1) L. THOINOT et A. CAVASSE, Fièvre typhoïde légère typique suivie d'une double rechute. Séro-diagnostic négatif dans la première attaque, positif dans les deux suivantes et dans la convalescence définitive (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 11 déc. 1896, p. 863).

donner lieu à des erreurs, sont les cas où, au contraire, la réaction n'atteint qu'un faible degré et n'a qu'une durée passagère. J'ai vu chez un malade le pouvoir agglutinant n'apparaître que le 20^e jour avec la valeur très faible de 1/12, s'élever seulement à 1/20 le 22^e jour et tomber à 1/10 le 24^e. M. Bensaude a cité un cas où il n'exista que le 20^e jour, et seulement à 1/20.

Enfin, en dressant des courbes d'agglutination qui permettaient de suivre presque quotidiennement les variations de la réaction, MM. Widal et Sicard ont constaté que le pouvoir agglutinant présentait souvent des oscillations brusques et considérables, d'ailleurs inexplicables.

Je vous parlais tout à l'heure des cas dans lesquels la réaction ne faisait pour ainsi dire que paraître et disparaître, n'ayant qu'une durée presque littéralement éphémère et une intensité très faible. Ces cas donnent à penser qu'à un degré de moins encore, la réaction pourra faire entièrement défaut. C'est, en effet, ce qui a été constaté dans quelques cas exceptionnels. MM. Widal et Sicard en ont rapporté un, en 1897, dans lequel l'existence de la fièvre typhoïde était pourtant bien authentique, puisque le bacille d'Eberth avait été trouvé dans la rate. Dans le cas de MM. Antony et Ferré, le sang avait donné des cultures du bacille. Biggs et Park ont également cité un cas où la réaction n'avait jamais pu être constatée.

Il ne faut pas confondre avec ces cas négatifs, ceux dans lesquels la mort est survenue dans le cours de la maladie sans que la réaction ait pu être obtenue pendant la vie, ainsi que Pelon et Curschmann en ont publié des exemples, car on peut toujours se demander alors si la réaction n'aurait pas apparu, plus ou moins tardivement, si le malade avait survécu plus longtemps et avait pu parcourir toute l'évolution de sa maladie.

La réaction agglutinante rend à la clinique d'importants services pour le diagnostic de la fièvre typhoïde. Tout d'abord, elle peut être utile pour la distinguer d'autres affections avec lesquelles on pourrait la confondre, surtout au début. Vous savez combien autrefois était malaisé le diagnostic différentiel entre l'embar-

ras gastrique fébrile et la fièvre typhoïde : la présence de la séro-réaction peut trancher la question. Il semble bien, d'ailleurs, qu'elle a permis de faire rentrer dans le cadre de la dothiérien-térie un certain nombre de cas légers qui eussent été rattachés à l'embarras gastrique, affection qui paraît avoir diminué de fréquence depuis que le diagnostic de la fièvre typhoïde s'est enrichi d'un certain nombre de signes, tirés de la ponction de la rate, de la séro-réaction, de la diazo-réaction, de l'examen des globules blancs.

La grippe, la tuberculose aiguë, la méningite cérébro-spinale peuvent, au début, être confondues avec la fièvre typhoïde. Là encore la réaction, si elle est positive, peut lever les doutes.

La fièvre typhoïde ne revêt pas toujours, vous le savez, son type classique. Elle peut être plus ou moins atténuée, certains symptômes peuvent manquer : on est alors en présence des *formes frustes*, telles que les formes apyrétiques, où le diagnostic, fort malaisé, est considérablement simplifié, comme l'a montré M. Bondet (de Lyon), par la séro-réaction, ou encore les formes ambulatoires, les typhoïdettes.

La fièvre typhoïde peut aussi se présenter sous des *formes anormales*, soit en raison de son évolution irrégulière, soit à cause de complications ou de symptômes prédominants, soit à cause du terrain sur lequel se développe l'infection. Ainsi la fièvre typhoïde à début brusque, la forme à début apyrétique, le pneumotyphus pourront être plus facilement reconnus grâce à la réaction agglutinante. Il en est de même chez le vieillard dont la fièvre typhoïde prend souvent une allure anormale, outre que l'on hésite à cet âge à porter ce diagnostic. De même encore chez le nouveau-né. Dans un cas de M. Guinon, après la guérison, le diagnostic de fièvre typhoïde, qui était resté très incertain, a pu être rétrospectivement établi. Chez les accouchées, la fièvre typhoïde est facilement confondue avec des accidents d'infection puerpérale. M. Lepage a montré le bénéfice qu'on pouvait tirer en pareil cas de la séro-réaction.

D'autres cas, très épineux, sont ceux où il s'agit d'*associations morbides*; la fièvre typhoïde évolue en même temps que

d'autres maladies, d'où résulte un complexe symptomatique qui ne laisse pas que d'être fort embarrassant pour le clinicien. L'agglutination a permis de reconnaître l'association de la fièvre typhoïde à la tuberculose aiguë dans les cas de MM. Guinon et Meunier, Chantemesse et Ramond, — à la diphthérie dans le cas de Scheffer. Les fièvres typho-malariennes peuvent aussi être diagnostiquées, grâce à la séro-réaction d'une part et à la constatation du parasite de Laveran dans le sang, d'autre part.

La séro-réaction est encore utile, non seulement pour faire le diagnostic de la fièvre typhoïde pendant le cours de son évolution, mais encore après sa guérison. Ce séro-diagnostic rétrospectif peut permettre de rattacher à une fièvre typhoïde antérieure, sur laquelle le clinicien n'a que des renseignements peu précis, certaines complications tardives.

Ainsi l'on peut se trouver en présence d'une ostéomyélite suppurée, comme chez une malade de M. Le Dentu qui disait avoir eu la fièvre typhoïde un an auparavant : la constatation de la réaction agglutinante dans le sérum me permit de conclure qu'il s'agissait bien d'une ostéomyélite typhoïdique, ce qui était d'ailleurs d'accord avec la marche de la complication; cette constatation constituait la seule preuve de l'origine de la suppuration, car le pus, comme le fait n'est pas très rare dans ces cas tardifs, était stérile (1).

Dans tous les cas passés jusqu'ici en revue, c'est au diagnostic seulement que la réaction agglutinante a été appliquée. Mais on a cherché encore à en obtenir des renseignements sur la gravité de la maladie, et à faire, à côté du séro-diagnostic, le *séro-pronostic* de la fièvre typhoïde, d'après les variations du pouvoir agglutinant. M. Catrin (2) a fait les premières tentatives dans ce sens et M. P. Courmont (3) a beaucoup étendu ses recherches sur

(1) Ch. ACHARD, Séro-diagnostic rétrospectif de la fièvre typhoïde et séro-diagnostic retardé (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1897, p. 495).

(2) CATRIN, Séro-diagnostic et séro-pronostic de la fièvre typhoïde (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 16 oct. 1896, p. 698).

(3) P. COURMONT, Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques; séro-pronostic (*Thèse de Lyon*, 1897); — Courbes agglutinantes chez les typhiques; applications au séro-pronostic (*Revue de méd.*, avril-juin 1900, p. 317 et 483).

ce point. Mais les résultats obtenus soit par lui, soit par d'autres observateurs, ne semblent pas avoir une fixité suffisante pour que la clinique en puisse tirer un parti vraiment avantageux.

Vous voyez donc que, dans des circonstances très nombreuses et très variées, la réaction agglutinante est appelée à rendre de très grands services au clinicien pour établir le diagnostic de la fièvre typhoïde. La facilité de sa recherche lui donne un avantage incontestable, dans la pratique, sur les autres signes tirés de la bactériologie. La bactériologie peut, en effet, venir en aide à la clinique de façons diverses et lui fournir des indications dont la valeur est inégale. Le meilleur signe bactériologique est nécessairement la démonstration du bacille typhique dans les organes du malade, au moyen des cultures obtenues par la ponction de la rate, du poumon, etc.; elle donne la certitude que l'organisme est infecté et que l'infection est en voie d'évolution (1). Immédiatement après ce signe de certitude, prend rang la réaction agglutinante: elle indique que l'organisme est ou a été infecté par le bacille d'Eberth. Enfin, en troisième lieu seulement, il faut placer la constatation du bacille dans les selles, car le bacille peut exister dans l'intestin sans provoquer la maladie, restant alors à la surface interne de l'organisme sans pénétrer dans son intimité.

Mais cette hiérarchie entre les signes bactériologiques de la fièvre typhoïde a surtout une importance théorique. En pratique, la séro-réaction est la plus facile à rechercher.

La ponction de la rate, en effet, exige certaines précautions et, bien que je la croie sans danger lorsqu'elle est faite dans de bonnes conditions, n'est pas toujours facile ni possible. Et quant à la recherche du bacille d'Eberth dans les selles, l'insuffisance de sa valeur diagnostique l'empêche d'être vraiment utilisable en clinique.

(1) Il faut y ajouter l'ensemencement du sang, pris dans la veine du malade, qui donne des cultures d'une façon précoce, lorsqu'on a soin d'ensemencer une assez notable quantité de sang dans une très grande proportion de bouillon. J. COURMONT, Sur la présence du bacille d'Eberth dans le sang de typhiques. Application au diagnostic précoce de la fièvre typhoïde (*Journ. de physiol. et de pathol. générale*, janv. 1902, p. 153).

La fièvre typhoïde est incontestablement la maladie dans laquelle le séro-diagnostic rend les plus grands services. Mais il est d'autres états morbides où la séro-réaction peut aussi exister et être parfois de quelque utilité.

Comme je vous l'ai dit, un certain nombre de recherches expérimentales avaient été faites sur le choléra pour l'étude du phénomène de l'agglutination, avant que la réaction eût été employée pour le diagnostic clinique.

L'idée d'en faire l'application au choléra humain devait donc suivre immédiatement les premières recherches sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Or, précisément à cette époque, pendant l'été de 1896, régnait en Égypte une épidémie cholérique. Avec M. Bensaude, nous nous fîmes envoyer du sang des malades, grâce à l'obligeance des D^{rs} Comanos Pacha (du Caire) et Trékaki (d'Alexandrie), et nous pûmes constater qu'il était doué du pouvoir agglutinant (1).

Mais la technique de ce séro-diagnostic du choléra présente un peu plus de difficultés que pour la fièvre typhoïde. En effet, la récolte du sang est parfois malaisée, car le sang épais et poisseux des cholériques s'écoule mal. D'autre part, les bouillons de culture du vibron cholérique ne peuvent être utilisés à cause des flocons qu'ils contiennent presque toujours et qui donnent, à l'examen microscopique, des amas trop nombreux, même sans addition de sérum. Il faut donc employer des émulsions de vibrions, préparées en diluant avec de l'eau et du bouillon vierge des cultures sur gélose, ayant seulement de 16 à 20 heures d'étuve. On obtient dans ces conditions des émulsions homogènes de bacilles.

Enfin l'influence des échantillons de vibrions paraît ici plus importante que pour le bacille d'Eberth.

Nous avons obtenu l'agglutination dès le troisième jour de la maladie, mais le cas où le pouvoir agglutinant était le plus élevé (il atteignait 1/120) est relatif à un ancien cholérique, 6 mois après la maladie.

(1) Ch. ACHARD et R. BENSAUDE, Séro-diagnostic du choléra asiatique chez l'homme (*Presse médicale*, 26 sept. 1896, p. 504); — Séro-diagnostic du choléra (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 23 avril 1897, p. 579).

Ces faits sont encore trop peu nombreux pour permettre d'apprécier dans quelle mesure le séro-diagnostic du choléra sera utile en clinique. Il y aurait à déterminer la date d'apparition du pouvoir agglutinant dans le sang des malades; il faudrait observer des épidémies nombreuses et en des régions diverses, pour savoir si la réaction présente des différences notables suivant la provenance du virus cholérique. Mais peut-être la séro-réaction permettra-t-elle de déterminer assez promptement et plus facilement que l'examen bactériologique des selles, la nature d'une épidémie suspecte, et de distinguer le choléra indien du choléra nostras.

Le séro-diagnostic permet de reconnaître aisément la curieuse maladie qui sévit sur divers points des rives de la Méditerranée et qu'on appelle la *fièvre de Malte*. Elle simule soit la fièvre typhoïde, soit le paludisme, affections avec lesquelles elle était confondue jusqu'au jour où le microbe spécifique fut isolé par Bruce (1887), qui lui donna le nom de *micrococcus melitensis* et reproduisit avec les cultures la maladie chez le singe. Or le sérum des malades agglutine ce microbe, ainsi que l'a constaté Wright (1), et il l'agglutine en général à un taux fort élevé, 1 p. 600 en moyenne. On peut donc aisément par ce moyen faire le diagnostic de la maladie et même Wright et Smith ont pu reconnaître ainsi qu'elle n'existe pas seulement dans le bassin de la Méditerranée, mais encore dans l'Inde (2).

Dans la *peste*, l'agglutination du bacille par le sérum des animaux immunisés et des pestiférés convalescents fut constatée par la Commission allemande de Bombay en 1897 (3).

Elle existe aussi dans le cours de l'infection comme l'ont vu Paltauf (4) chez le cobaye et Zabolotny (5) chez l'homme.

Le bacille de la *fièvre jaune* ou bacille ictéroïde de Sanarelli

(1) WRIGHT, *The Lancet*, 6 mars 1897, p. 657; — WRIGHT et SEMPLE, *Brit. med. Journ.*, 15 mai 1897.

(2) WRIGHT et SMITH, *Brit. med. Journ.*, 10 avril 1897.

(3) *Deutsche med. Wochensch.*, 1897, n° 17.

(4) PALTAUF, *Soc. impérial-roy. des méd. de Vienne*, 28 mai 1897.

(5) *Deutsche medic. Wochensch.*, 10 juin 1897.

subit l'agglutination, comme l'a vu Sanarelli avec le sang des cadavres et des malades convalescents. Archinard et Woodson, Lerch ont également observé ce fait (1).

Sous le nom de *bacilles paratyphiques*, j'ai décrit, avec M. Bensaude (2), en 1896, des microbes qui présentent la plupart des caractères du bacille d'Eberth et qui se rapprochent certainement beaucoup plus de ce dernier que du coli-bacille proprement dit. Nous les avons rencontrés dans deux cas dont nous avons signalé les analogies symptomatiques avec la fièvre typhoïde, de sorte que le diagnostic de ces infections paratyphoïdiques, comme nous les avons appelées, doit être fait cliniquement avec la fièvre typhoïde et bactériologiquement avec le bacille d'Eberth. Depuis cette époque, on a publié plus de soixante cas de ce genre d'infections, observées en divers points du globe, soit à l'état sporadique, soit à l'état épidémique, et auxquelles les auteurs étrangers ont donné généralement le nom de paratyphus (3). Suivant Kayser et Brion, il y aurait lieu de distinguer deux types de bacilles paratyphiques, d'après quelques caractères de culture et d'après l'agglutination.

Le sang des malades agglutine le bacille spécifique, et il en est de même du sérum des animaux infectés. C'est principalement par la séro-réaction et par les caractères biologiques de l'agent pathogène retiré des organes des malades, que le diagnostic peut être fait avec la fièvre typhoïde, car il ne semble pas exister jusqu'à présent dans les symptômes ni même dans les lésions de caractère différentiel dont la valeur soit décisive.

(1) J. SANARELLI, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 753; — J. ARCHINARD et R. S. WOODSON, *Serum-diagnosis of yellow fever (N. Orleans med. and surg. Journ., 1897-1898, vol. I, p. 455)*; — LERCH, *A typical case of yellow fever illustrating the value of Widal's reaction with the bacillus icteroïdes (Journ. of the americ. medic. Associat., 26 juin 1898)*.

(2) Ch. ACHARD et R. BENSUADE, *Infections paratyphoïdiques (Soc. méd. des hôp., 27 nov. 1896, p. 820)*.

(3) Voir l'importante revue de A. BRION (*Paratyphus, Deutsche Klinik, Bd. II, 1903, p. 527*); — G. ASCOLI, *Zur Frage des Paratyphus (Zeitschr. f. klin. Med., 1903, Bd. 48, p. 419)*.