

Un autre microbe très voisin du bacille d'Eberth et intermédiaire aussi entre lui et le coli-bacille, mais encore plus rapproché du premier que du second, est le *bacille de Nocard*, ainsi nommé parce qu'il fut retiré par cet auteur, en 1893, du cadavre de perruches ayant donné lieu à ces curieuses et meurtrières épidémies connues sous le nom de psittacose ou maladie des perruches infectieuses. La psittacose se traduit surtout par des bronchopneumonies, mais avec un état général qui rappelle assez la fièvre typhoïde.

Il était tout indiqué de chercher si le sang des malades agglutinait le bacille de Nocard, d'autant plus que dans les épidémies humaines, ce bacille n'avait pu être décelé qu'une seule fois et encore sur un cadavre, et que quelques doutes pouvaient s'élever sur les relations du bacille en question avec la psittacose. Or dans trois cas de psittacose proprement dite, nous n'avons eu, avec M. Bensaude, qu'un résultat négatif avec le sérum des malades. MM. Gilbert et Fournier (1), Sicard (2) n'ont eu aussi que des résultats négatifs. Pourtant M. Ch. Nicolle (3) a obtenu l'agglutination à 1/50 et 1/60, deux fois sur six cas, de sorte que les relations du bacille de Nocard avec la psittacose semblent maintenant bien établies.

On peut donc conclure, en somme, que l'agglutination du bacille de Nocard s'observe, mais d'une façon assez inconstante, dans la psittacose.

Au cours de nos recherches avec M. Bensaude sur les bacilles paratyphiques, nous avons posé la question de leurs rapports avec le bacille de Nocard et nous inclinons à les identifier. Il semble, toutefois, d'après les recherches de Brion, qu'il s'agisse d'espèces distinctes.

Mais il est une particularité, d'un grand intérêt théorique, que je dois vous signaler et qui a été observée pour les bacilles

(1) GILBERT et FOURNIER, *Soc. de Biol.*, 19 déc. 1896.

(2) SICARD, Épidémie de psittacose. Recherches bactériologiques (*Soc. de Biol.*, 31 juill. 1897, p. 845).

(3) Ch. NICOLLE, *Soc. de Biol.*, 24 déc. 1898, p. 1171. — M. GIRAUD, Contrib. à l'étude de la psittacose (*Thèse de Paris*, 12 mars 1903, n° 229).

paratyphiques et pour le bacille de Nocard : c'est que ces microbes peuvent subir l'agglutination par le sérum typhique et qu'inversement, dans les infections qu'ils déterminent, le sérum peut agglutiner le bacille d'Eberth. Ainsi MM. Gilbert et Fournier ont signalé l'agglutination du bacille de Nocard par le sérum typhique, et dans nos recherches avec M. Bensaude, nous avons constaté que le sérum des sujets et des animaux infectés par les bacilles paratyphiques agglutinait le bacille d'Eberth. MM. Widal et Sicard (1) ont très justement fait observer que le taux de l'agglutination diffère alors beaucoup pour l'un et pour l'autre microbe, en sorte qu'il n'en résulte pas de confusion pour le diagnostic avec la fièvre typhoïde. Chez l'homme, le pouvoir agglutinant le plus élevé à l'égard du bacille d'Eberth qui ait été observé dans le sérum de psittacose a atteint 1 p. 30 dans les examens de M. Nicolle. Le sang d'une malade atteinte d'infection paratyphoïdique, que j'ai observée avec M. Bensaude, agglutinait à 1 p. 40 le bacille d'Eberth.

Il s'agit là de ce que les auteurs allemands ont appelé une agglutination de groupe, ce qui veut dire que, dans une infection, la propriété agglutinante du sérum peut se manifester non seulement d'une façon très accentuée pour le microbe spécifique, mais encore à l'état d'esquisse en quelque sorte, pour d'autres microbes du même groupe naturel. Un phénomène analogue s'observe, d'ailleurs, pour d'autres propriétés de sérum dont j'aurai par la suite à vous entretenir.

Enfin l'infection éberthienne véritable peut s'associer avec l'infection paratyphoïdique, et l'on observe alors dans le sérum un pouvoir agglutinant relativement élevé à la fois pour le bacille d'Eberth et pour le bacille paratyphique. Ainsi le sang, dans un cas de Libmann, agglutinait le bacille d'Eberth à 1 p. 200 et le bacille paratyphique à 1 p. 100; Kayser et de Feyfer l'ont vu agglutiner le premier de ces microbes à 1 p. 720 et le second à 1 p. 1 440.

Le *coli-bacille*, microbe dont vous connaissez les relations

(1) WIDAL et SICARD, *Soc. de Biol.*, 28 nov. 1896.

avec le bacille d'Eberth, au sujet desquelles on a tant discuté, est apte à subir l'agglutination, comme l'avaient montré les premières recherches expérimentales que je vous ai indiquées plus haut. Chez l'homme, dans les infections coli-bacillaires, les recherches faites en 1896 par MM. Widal et Sicard et par moi-même n'ont donné que des résultats confus. D'ailleurs, sous le nom de coli-bacille, on réunit en réalité un grand nombre de types microbiens possédant certains caractères communs, mais différant assez les uns des autres par plusieurs propriétés. Aussi faut-il tenir grand compte de l'influence des divers échantillons sur l'agglutination, le sérum d'un animal infecté par un des types coli-bacillaires agglutinant les échantillons de ce même type et n'agglutinant pas les autres; c'est ce qui ressort des expériences que j'ai faites avec M. Bensaude et de celles de Van de Velde (1) et de M. Nobécourt (2).

Parmi les types de coli-bacille, on a parfois cherché à distinguer une race spéciale et virulente qui produirait les gastro-entérites aiguës estivales. On s'est demandé si l'agglutination ne permettrait pas de donner un caractère spécifique à ce type coli-bacillaire: or les recherches expérimentales de M. Nobécourt ont montré qu'il n'en est rien. Toutefois Pfaundler (3), chez les enfants atteints de lésions du gros intestin, a obtenu avec leur sérum l'agglutination du coli-bacille retiré de leurs propres selles.

Le bacille de la *dysentérie*, décrit en 1888 par MM. Chantemesse et Widal, et très voisin du coli-bacille, est agglutiné par le sérum des malades (4); ce fait est le meilleur argument en faveur de sa spécificité qui avait paru douteuse à certains auteurs.

Le *bacille pyocyanique* est, comme je vous l'ai dit, le microbe

(1) VAN DE VELDE, *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 27 mars 1897.

(2) P. NOBÉCOURT, Recherches sur la pathogénie des infections gastro-intestinales des jeunes enfants (*Thèse de Paris*, mai 1899, n° 348).

(3) PFAUNDLER, Zur Sero-diagnostik im Kindersalter (*Jahrb. f. Kinderheilk. und Phys. Erziehung*, 1899, Bd I, p. 298).

(4) SHIGA, *Centralbl. f. Bakteriolog.*, 1898; — PFUHL, *Veröffentlichungen aus d. Gebiete des Militär-sanitätswesen*, 1902; — CHANTEMESSE, *Acad. de méd.*, juill. 1902.

avec lequel le phénomène de l'agglutination a été découvert en culture, par MM. Charrin et Roger. Depuis, cette agglutination a été étudiée de nouveau expérimentalement par M. Gheorghiewsky (1). Chez l'homme infecté par ce bacille, j'ai pu constater, avec MM. Lœper et Grenet, que le sérum était doué d'un pouvoir agglutinant de 1/40 à 1/100. Mais ce phénomène est loin de s'observer toutes les fois qu'on trouve du pus bleu avec les taches caractéristiques qu'il produit sur les linges de pansement. Il n'est pas rare, en effet, que l'infection ne dépasse guère le pansement et ne pénètre pas dans l'organisme; or, dans de tels cas, nous n'avons jamais pu obtenir l'agglutination (2).

Le bacille de la *morve* subit, d'après Mac Fadyeau (3) et Foulerton (4), l'agglutination par le sérum du cheval et de l'homme morveux, mais il est également agglutiné par le sérum de sujets atteints d'autres infections, ce qui empêche d'en tirer parti pour le diagnostic. Toutefois MM. Bourges et Méry (5) ont vu dans quelques cas le sérum de chevaux morveux produire l'agglutination à un taux élevé.

Le séro-diagnostic de la *diphthérie* présenterait un intérêt sur lequel il n'est guère besoin d'insister. Vous savez, en effet, combien, aujourd'hui que l'on possède contre cette maladie un sérum spécifique, il est important de la reconnaître avec certitude et vous n'ignorez pas, d'autre part, que le diagnostic bactériologique par l'ensemencement des fausses membranes sur sérum, outre qu'il demande du temps, est difficile et souvent incertain. Malheureusement les recherches faites par M. Nicolas (6), en vue de pratiquer le séro-diagnostic de cette maladie,

(1) GHEORGHIEWSKY, Mécanisme de l'immunité vis-à-vis du bacille pyocyanique (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, p. 303).

(2) CH. ACHARD, M. LÖPER et H. GRENET, Séro-réaction dans l'infection pyocyanique chez l'homme (*Soc. de Biol.*, 15 nov. 1902, p. 1274).

(3) MAC FADYEAU, Preliminary note on sero-diagnosis of glanders (*Journ. of comparative Pathol. and Therap.*, déc. 1896, vol. IX, p. 322).

(4) FOULERTON, On sero-diagnosis in glanders (*Lancet*, 1^{er} mai 1897, p. 1201).

(5) BOURGES et MÉRY, Recherches sur le séro-diagnostic de la morve (*Soc. de Biol.*, 1898, p. 163).

(6) J. NICOLAS, *Soc. de Biol.*, 25 juill. 1896; 1898, p. 627, 1001, 1128.

ont donné des résultats trop inconstants pour que ce moyen soit utilisable en clinique (1).

Le bacille du *tétanos* est agglutiné par le sérum du cheval normal d'après M. Bordet (2). Mais je n'ai obtenu avec M. Bensaude que des résultats négatifs avec le sérum de 4 malades atteints de *tétanos* (3). M. Weinberg dans 3 autres cas a eu également des résultats négatifs. Une seule réaction positive a été obtenue par MM. Sabrazès et Rivière (4). Des recherches de M. J. Courmont (5), il ressort que la réaction ne se produit pas avec le sérum des sujets *tétaniques*, pas plus qu'avec celui des chevaux atteints du *tétanos*; il faut pour obtenir une réaction positive employer le sérum des chevaux ayant acquis un haut degré d'immunisation par les injections de sérum antitétanique.

Dans 2 cas de pustule maligne, je n'ai pu constater l'agglutination de la bactérie du *charbon* par le sérum (6); il est d'ailleurs très difficile d'obtenir des émulsions homogènes de ce bacille. Toutefois MM. Lambotte et Maréchal (7) ont depuis indiqué un moyen qui permet d'avoir de bonnes émulsions: il consiste à employer le bacille atténué qui sert de premier vaccin dans l'immunisation des animaux. Ces auteurs ont constaté ainsi que ce bacille est agglutiné par le sérum de sujets sains ou atteints d'affections diverses. Mais on ignore encore si le sérum des sujets infectés par le charbon produit l'agglutination à un plus haut degré.

(1) Une difficulté technique consiste à obtenir une émulsion homogène de bacilles. Or, on y parvient en chauffant une heure à 100° des bacilles avec très peu de liquide, en délayant ensuite et en prenant la partie supérieure du liquide après dépôt. Les chevaux ayant reçu en injection intra-veineuse des bacilles morts ont un sérum fortement agglutinant (1 p. 200). — L. MARTIN, Propriétés du sérum antidiphthérique (*Soc. de biologie*, 16 mai 1903, p. 624).

(2) BORDET, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1896, p. 211.

(3) Thèse de Bensaude, p. 216.

(4) SABRAZÈS et RIVIÈRE, *Soc. de Biol.*, 26 juin 1897.

(5) J. COURMONT, *Soc. de Biol.*, 3 déc. 1898: — J. COURMONT et JULLIEN, De l'agglutination du bacille de Nicolaïer par le sérum d'animaux normaux, *tétaniques* ou immunisés (*Arch. de méd. expér.*, janvier 1899, p. 54).

(6) Thèse de Bensaude.

(7) LAMBOTTE et MARÉCHAL, L'agglutination du bacille charbonneux par le sang humain normal (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1899, p. 637).

Pour le *staphylocoque*, la difficulté d'obtenir de bonnes émulsions subsiste. Toujours est-il que chez des sujets infectés je n'ai pu constater la propriété agglutinante.

Avec le *streptocoque*, M. Bensaude n'a obtenu chez l'homme que des résultats inconstants. L'influence des échantillons paraît jouer un assez grand rôle, d'après les recherches de Van de Velde et les nôtres.

L'agglutination du *pneumocoque* a été obtenue avec le sérum d'animaux vaccinés, par M. Metchnikoff (1891) et par M. Issaëff (1893). M. Mosny avait aussi constaté que dans le sérum d'animaux vaccinés ce microbe pousse sans produire de trouble. Mais c'est à MM. Bezançon et Griffon (1) que l'on doit d'en avoir fait l'application à la clinique et d'avoir étudié le séro-diagnostic de la pneumococcie. Le phénomène ne peut bien s'observer qu'en culture; il importe donc d'avoir du sérum recueilli aseptiquement. Dans le sérum normal, le pneumocoque pousse en produisant un trouble uniforme; dans le sérum des sujets infectés par le pneumocoque, le microbe pousse en grumeaux qui se déposent au fond du tube et le liquide reste clair; mais comme le pneumocoque pousse mal dans le sérum pur et que le pouvoir agglutinant est faible chez l'homme, c'est à la réaction microscopique qu'il faut surtout recourir.

Or les préparations faites avec les cultures dans le sérum normal montrent des pneumocoques bien encapsulés, ne formant point d'amas et restant à l'état de diplocoques. Au contraire, les cultures dans le sérum des sujets atteints d'affections pneumococciques montrent des chaînettes flexueuses, pelotonnées en amas et composées de grains sans capsules nettes.

La réaction a été constatée par MM. Bezançon et Griffon dans la pneumonie, où elle apparaît quelquefois tardivement, à la fin de la période d'état. Elle a été rencontrée aussi dans la broncho-pneumonie à pneumocoques, chez les malades atteints

(1) F. BEZANÇON et V. GRIFFON, *Soc. de Biol.*, 5 juin 1897, p. 351, et 19 juin, p. 579; — V. GRIFFON, L'agglutination du pneumocoque (*Thèse de Paris*, fév. 1900, n° 199).

de pleurésie, d'arthrite, d'endocardite à pneumocoques sans pneumonie. Elle fait défaut dans la septicémie pneumococcique.

Enfin l'influence des échantillons ne paraît pas douteuse.

Le séro-diagnostic de la *tuberculose* a fait l'objet d'importantes recherches dues à MM. Arloing et P. Courmont (1). Vous savez que la démonstration de la nature spécifique des lésions tuberculeuses est souvent difficile en clinique. La preuve bactériologique est surtout fournie par la recherche des bacilles dans les produits expectorés et dans le pus. Mais pour que les bacilles puissent être décelés par ce procédé, il est nécessaire qu'ils se trouvent dans ces produits en assez grand nombre et certaines lésions caséuses contiennent peu de bacilles. D'autre part, dans la tuberculose pulmonaire au début, dont les foyers ne sont pas ouverts dans les bronches, les bacilles font défaut et c'est surtout alors qu'il serait important d'établir le diagnostic en pratique. L'inoculation au cobaye est un procédé de laboratoire et exige un assez long temps pour fournir un résultat. Quant à l'épreuve de la tuberculine, ses défauts l'ont empêchée jusqu'ici d'être d'un emploi courant. Vous comprenez donc combien il serait important de posséder une réaction simple qui permettrait en quelques heures d'être fixé sur l'existence d'une infection aussi répandue et aussi variée dans ses manifestations cliniques.

Malheureusement le séro-diagnostic de la tuberculose n'est pas aussi simple dans sa technique ni aussi précis dans ses résultats que celui de la fièvre typhoïde.

Une première difficulté de la technique consiste à obtenir des cultures en bouillon homogènes, c'est-à-dire dans lesquelles les bacilles sont isolés; car vous savez que dans les cultures sur milieux solides les bacilles forment des masses cohérentes, et que dans les milieux liquides ordinairement usités, ils ne poussent

(1) Voir pour les détails et la bibliographie : S. ARLOING et P. COURMONT, Le séro-diagnostic de la tuberculose (*Gaz. des hôp.*, 1^{er} déc. 1900); — WIDAL et RAVAUT, Recherches sur l'agglutination du bacille de Koch et le cyto-diagnostic dans 24 cas d'épanchements séro-fibrineux de la plèvre (*Congrès britannique de la tuberculose*, Londres, juill. 1901); — V. MASIUS et L. BECO, Recherches sur la séro-réaction de la tuberculose (*Bull. de l'Acad. roy. de Belgique*, 22 fév. 1902); — A. DESCOS, Le séro-diagnostic de la tuberculose chez les enfants (*Thèse de Lyon*, 1902).

qu'à la surface sous forme d'un voile épais, ne se désagréant qu'en grumeaux avec lesquels il est très difficile d'obtenir, même par le broyage, des émulsions fines.

MM. Arloing et P. Courmont sont arrivés à obtenir une race particulière de bacilles tuberculeux donnant des cultures homogènes. Tout d'abord ils cultivent le bacille sur pomme de terre en agitant très fréquemment le tube de culture, de manière à désagréger les petits grumeaux qui se développent dans le liquide additionnel. En second lieu, ils acclimatent progressivement le bacille ainsi préparé, par des ensemencements dans le bouillon glycérimé (1). Ils sont ainsi parvenus à avoir un bacille tuberculeux présentant la curieuse particularité d'être mobile, et troublant le bouillon glycérimé. Dans ces cultures, il est bon toutefois de prélever seulement pour l'utiliser la partie supérieure où l'on a moins de chance de trouver des grumeaux.

MM. Arloing et P. Courmont ont reconnu que le bacille ainsi adapté subit l'agglutination par le sérum d'animaux auxquels ils avaient fait des injections répétées de virus tuberculeux d'origine humaine ou aviaire, ou de tuberculine, et qu'il est aussi agglutiné par le sérum et la sérosité des malades tuberculeux.

Pour observer l'agglutination dans de bonnes conditions, il faut faire la réaction dans des tubes de petit diamètre. On mélange dans ces tubes le sérum frais que l'on veut éprouver aux cultures faites comme je viens de vous l'indiquer, et l'on attend 24 heures; au bout de ce temps des grumeaux se sont formés au fond des tubes si la réaction est positive. Il est bon, pour observer plus facilement le dépôt de grumeaux sur une plus grande surface, d'incliner les tubes à 45° pendant leur formation. L'examen à l'œil nu, à jour frisant, sur un fond noir, permet de constater ces grumeaux, mais le contrôle microscopique

(1) Suivant un procédé indiqué par Hawthorn, on obtient, par l'ensemencement dans une solution aqueuse de peptone Defresne, des cultures homogènes et abondantes, en 24 heures. Seulement, d'après M. Vincent (*Soc. de Biol.*, 2 mai 1903, p. 533), ces cultures sont agglutinées même par le sérum d'individus indemnes de tuberculose.

pique doit toujours être fait. De plus, il est utile de faire un tube témoin, contenant seulement la dilution de culture employée, qui doit rester claire.

Pour apprécier le degré de l'agglutination, il faut faire des dilutions; mais dans la pratique il suffit d'en préparer trois : à 1/5, 1/10, 1/20; ces limites sont suffisantes pour déterminer le pouvoir agglutinant du sérum et des sérosités de l'homme. Mais expérimentalement on obtient chez le chien une agglutination beaucoup plus forte, à 1/500.

Les résultats cliniques du séro-diagnostic de la tuberculose chez l'homme, montrent que l'agglutination se rencontre surtout dans les tuberculoses discrètes et peu intenses; elle manque souvent, au contraire, chez les tuberculeux atteints de lésions graves; les résultats sont moins nets aussi dans les cas de granulie, de méningite tuberculeuse, de tuberculoses chirurgicales. Quant aux sérosités des tuberculeux, elles sont presque toujours agglutinantes. En somme, la séro-réaction peut être utilisée par la clinique, puisqu'elle existe surtout dans les cas de diagnostic difficile, c'est-à-dire dans les formes du début, avec peu de lésions.

MM. Arloing et Courmont, ayant pratiqué systématiquement le séro-diagnostic au cours d'une épidémie de grippe, ont pu reconnaître par ce moyen des tuberculoses latentes, qu'ils ont vérifiées ensuite à l'autopsie.

Enfin, outre les infections nombreuses que nous venons de passer en revue et dans lesquelles la séro-réaction a été constatée chez l'homme, je dois encore vous citer quelques infections dans lesquelles on l'a seulement observée chez l'animal. M. Arloing (1) l'a étudiée dans la *péripneumonie* des bêtes à cornes, Dawson et Cashin dans le *choléra des pores* (2), M. Ledoux-Lebard dans la *pseudo-tuberculose* de Malassez (3). Avec le pro-

(1) ARLOING. *Lyon médical*, 5 juill. 1896, p. 339.

(2) DAWSON. The serum diagnosis of hog cholera (*New-York med Journ.*, 7 févr. 1897); — CASHIN. The serum-reaction in hog cholera (*Journ. of amer. med. Associat.*, Chicago, 1897, vol. XXVIII, p. 784).

(3) LEDOUX-LERARD. De l'action du sérum pseudo-tuberculeux sur le bacille de la pseudo-tuberculose (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, déc. 1897, p. 909).

fesseur Lannelongue, nous l'avons étudiée dans les *infections protéo-bacillaires* et nous avons vu que l'influence des échantillons jouait en pareil cas un très grand rôle (1).

L'agglutination par le sérum peut encore s'observer pour des parasites plus élevés en organisation que les bactéries. Elle a été obtenue expérimentalement pour le champignon du *muquet* (2). On l'a constatée pour les *trypanosomes* chez les rats infectés et chez les animaux atteints de l'épizootie redoutable qui suit la piqûre de la mouche tsétsé (2).

(1) LANNELONGUE et ACHARD. Sur les infections provoquées par les bacilles du groupe *Proteus* et sur les propriétés agglutinantes du sérum dans ces infections (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 5 oct. 1896, t. CXXIII, p. 533).

(2) ROGER. *Rev. génér. des sciences*, 1896, p. 775.

(3) A. LAVERAN et F. MESNIL. Recherches morphologiques et expérimentales sur le trypanosome des rats (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, sept. 1901, p. 673); — Recherches morphologiques et expérimentales sur le trypanosome du Nagana ou maladie de la mouche tsétsé (*Ibid.*, janv. 1902, p. 1).