

non virulents se rencontrent d'ailleurs aussi dans ces cas mortels, mais y sont toujours en petit nombre.

Trente-neuf cas de diphthérie non mortelle — ayant d'ailleurs évolué avec une allure clinique variable ou sévère, ou moyennement grave ou légère — ont donné des cultures pures inoculées à des cobayes : « dix-sept ont amené la mort des animaux en moins de trois jours : sept ont tué dans un délai qui a varié de quatre à neuf jours; cinq n'ont fait périr qu'une partie des animaux inoculés; dix se sont montrées inactives, mais à des degrés divers, les unes donnant un œdème suivi d'eschare, les autres un œdème plus ou moins étendu, mais promptement dissipé. »

Dans les diphthéries qui guérissent, on trouve donc des bacilles très virulents, des bacilles de virulence moyenne et des bacilles sans virulence pour le cobaye. « Quoiqu'il ne s'agisse pas là d'une règle générale, les diphthéries les plus anodines donnent les bacilles les moins actifs, et de toutes façon l'expérience est d'accord avec la clinique, puisqu'elle montre une différence saisissante entre l'inoculation des bacilles extraits de cas mortels et des bacilles extraits de cas qui guérissent : « le virus le moins actif se rencontre surtout dans les cas les moins graves. »

Ajoutons, en terminant ce paragraphe, que, dans les diphthéries sévères, qui ont une terminaison favorable, on trouve une atténuation de virulence des bacilles. Les colonies des premiers jours sont toutes virulentes, « mais à mesure que le temps s'écoule, on a des colonies qui sont les unes très actives, les autres moins; il y en a même qui ne causent aucun mal aux cobayes. Ces colonies non virulentes, finissent même par dominer et bientôt on ne trouve plus qu'elles.

VI. — Associations microbiennes dans la diphthérie.
Les pseudo-diphthéries.

Tous les auteurs qui ont étudié la diphthérie ont, depuis Klebs, signalé la présence de nombreux microbes associés au bacille de Klebs. Quelquefois le bacille de Klebs est presque à l'état de pureté; plus ordinairement il est mélangé à d'autres organismes.

Tantôt ces organismes ne jouent manifestement qu'un rôle banal, — et c'est ainsi qu'on voit dans les diphthéries sévères le nombre de microbes étrangers, purs saprophytes, augmenter si la maladie marche vers la guérison, quand la fausse membrane se désorganise — tantôt ces organismes paraissent jouer un rôle des plus actifs, et leur présence imprime à l'affection un cachet tout particulier : tel est le streptocoque pyogène, le mieux étudié des microorganismes associé au bacille de Klebs.

Sur soixante-neuf cas d'angine diphthéritique vraie, M. Martin trouve cinquante-deux fois le bacille de Klebs presque seul. Les microorganismes étrangers étaient tellement rares que la diphthérie pouvait être dite pure; — dix-sept fois il trouve des associations microbiennes et dix fois l'association est celle du streptocoque pyogène (1).

Nous verrons ci-dessous que le streptocoque est capable de produire seul dans la gorge des fausses membranes, de créer une pseudo-diphthérie qui est

(1) « Les angines où la diphthérie s'associe aux streptocoques donnent en culture sur le sérum deux sortes de colonies bien distinctes :
» Des colonies volumineuses déjà après vingt-quatre heures, ordinairement isolées : ce sont des colonies de diphthérie. Entre ces colonies, si l'on regarde attentivement, on voit, après vingt-quatre heures, un semis très serré de colonies plus petites, transparentes : ce sont les colonies de streptocoques. » (L. Martin, *Annales Pasteur*, 1893.)

loin d'être toujours sans danger. Nous avons dit que l'association expérimentale du bacille de Klebs et du streptocoque avait, entre les mains de MM. Roux et Yersin, singulièrement exalté la virulence du bacille de Klebs atténué. On pouvait conclure *a priori* que la diphtérie à association streptococcique devait être grave : c'est à elle que revient la forme clinique si maligne connue sous le nom d'*angine infectieuse* (Barbier, *Arch. de méd. exp.*, 1892, et Martin, *loc. cit.*). Fausses membranes grises, sanguinolentes, jetage, diarrhée, cou proconsulaire, broncho-pneumonies consécutives à la trachéotomie, etc., tels sont les caractères de cette forme ; le streptocoque est présent partout : dans les fausses membranes, dans le jetage, dans les suppurations du cou, dans les foyers de broncho-pneumonies, dans le rein, dans le sang même ; c'est une infection générale surajoutée à l'action toxique du bacille de Klebs.

Pseudo-diphtéries. — La présence du bacille de Klebs étant aujourd'hui le critérium de la nature diphtéritique d'une affection pseudo-membraneuse, comme le bacille de Koch est caractéristique de la nature tuberculeuse vraie d'une affection tuberculiforme, il convient d'admettre un groupe de pseudo-diphtéries, comme on admet un groupe de pseudo-tuberculoses.

Il faut savoir que l'examen clinique seul est à peu près absolument impuissant à faire le départ entre la diphtérie et la pseudo-diphtérie : aussi, créé d'hier par la microbiologie, le groupe des pseudo-diphtéries n'est-il encore qu'ébauché.

a) Il existe un petit coccus que MM. Roux et Yersin ont isolé dans trois cas d'angine pseudo-membraneuse simulant, jusqu'à la méprise, au point de vue clinique, l'angine diphtéritique.

M. L. Martin a retrouvé vingt fois ce coccus

dans des angines pseudo-membraneuses dont le bacille de Klebs était absent. « Il se trouve, dit-il, en nombre immense dans les fausses membranes où il est, par places, en culture pure ; nous le regardons comme la véritable cause de l'angine. L'ensemencement de ces fausses membranes sur *sérum* donne, en moins de vingt-quatre heures, des colonies qui ne liquéfient pas, aussi nombreuses et aussi pures que les colonies de Klebs obtenues dans les cas de diphtérie typique. A un examen superficiel, ces colonies *simulent* celles de la diphtérie, mais elles sont plus humides et plus transparentes. Le bleu de Löffler, le bleu composé, colorent facilement le coccus, qui se teint aussi par la méthode de Gram. »

Ce coccus, dont l'étude n'a pas encore été poursuivie, ne donne lieu qu'à des pseudo-diphtéries non meurtrières.

b) Le streptocoque pyogène (1) produit facilement sur les muqueuses des exsudats fibrineux et des fausses membranes. MM. Fränkel, Löffler, Chantemesse et Widal en ont cité des exemples. Prudden a même admis — à tort — que les angines diphtéritiques étaient des angines streptococciques.

Le streptocoque ensemencé sur *sérum*, par la méthode diagnostique ordinaire, donne de petites colonies punctiformes, qui ne se développent jamais beaucoup, et qui diffèrent absolument des colonies du bacille de Klebs.

M. L. Martin a rencontré, dans le cours de ses recherches, huit angines pseudo-membraneuses à streptocoques.

(1) Nous disons *streptocoque pyogène* de Rosenbach, et il paraît vraisemblable qu'il s'agit en effet de cet organisme pathogène, qui est aussi celui de l'érysipèle, celui de l'infection puerpérale, etc. Mais de nouvelles recherches sont encore nécessaires pour faire cesser tous les doutes sur l'identification complète de cet organisme.

Les cas où l'on rencontre le plus fréquemment cette variété d'angine pseudo-diphthéritique streptococcique sont les cas d'angine scarlatineuse précoce.

Sur quarante-cinq cas de cette sorte rassemblés par M. Bourges (*La Diphthérie*, 1892), quarante-quatre fois le bacille de Klebs était absent, l'angine était nettement d'origine streptococcique (cas de Löffler, d'Espine; Morel — onze fois sur douze; — Tangl; Martin; Würtz et Bourges — dix-huit fois) (1).

On a rapporté encore au streptocoque pyogène la formation des pseudo-membranes dans l'angine syphilitique diphthéroïde, etc.

c) D'autres organismes encore peuvent être facteurs de pseudo-diphthéries : citons encore le pneumocoque (Netter); les *Staphylococcus aureus* et *albus*, un coccus liquéfiant le sérum (Martin), etc., etc.

Toute cette intéressante question n'est encore qu'ébauchée : elle mérite d'être reprise en entier.

Les angines dont l'aspect clinique est celui qu'ont jusqu'ici assigné à la diphthérie les traités classiques peuvent donc se classer de la façon suivante : angines *diphthériques vraies* à bacille de Klebs pur ou presque seul ; angines à *associations microbiennes* ; angines pseudo-diphthériques, produites par des microorganismes variés, le coccus de Roux et Yersin surtout et le streptocoque pyogène.

On peut appliquer au croup la même classification : s'il ya des fausses membranes dans la gorge, l'examen de ces fausses membranes éclairera sur la nature de l'enduit laryngé ; si les fausses mem-

(1) L'angine scarlatineuse tardive est au contraire dite, le plus ordinairement, diphthérique vraie, comme en témoignent les cas rapportés par Löffler, Morel et surtout Würtz et Bourges. (*Arch. de méd. expér.*, 1890.)

branes pharyngées n'existent pas, onensemencera les mucus pharyngien.

VII. — Le poison diphthéritique.

Chez l'homme succombant à la diphthérie spontanée, chez l'animal tué par la diphthérie expérimentale, il n'y a pullulation du bacille qu'en un seul point : la fausse membrane chez l'homme, le lieu de l'inoculation chez l'animal. Bien mieux encore, chez l'animal inoculé dans les veines, le bacille a complètement disparu du sang après quelques heures, et cependant la maladie continue son cours ; elle tue avec ou sans paralysie. Quel est donc le facteur de la mort dans cette maladie où la terminaison fatale et les accidents caractéristiques de paralysie ne peuvent être attribués, comme dans le charbon, etc., à la pullulation du bacille ? Ce facteur, c'est le *poison diphthérique*. MM. Roux et Yersin, ont rendu ce poison *tangible*, pour ainsi dire, et avec lui ils ont tué et paralysé les animaux.

« Filtrons sur porcelaine, disent ces auteurs, une culture dans du bouillon de veau après qu'elle est restée sept jours à l'étuve ; tous les microbes sont retenus par le filtre, et le liquide obtenu est parfaitement limpide et *légèrement acide*. Il ne contient aucun organisme vivant ; laissé à l'étuve il ne se trouble point ; ajouté à du bouillon alcalin il ne donne pas de culture ; introduit aux doses de 2 à 4 centigrammes sous la peau des animaux, il ne les rend pas malades. Il n'en est plus ainsi si on emploie des doses plus fortes, si on injecte par exemple 35 centigrammes dans la cavité péritonéale d'un cobaye ou dans les veines d'un lapin. »

Le cobaye devient malade après deux ou trois jours, et meurt vers le cinquième ou sixième jour,

avec gonflement ganglionnaire, dilatation des vaisseaux, congestions viscérales, surtout des reins et des capsules surrénales, etc., etc.

Chez le lapin qui a reçu dans les veines 35 centigrammes de liquide filtré, il survient vers le quatrième ou le cinquième jour une paralysie du train postérieur, qui se généralise rapidement, et tue l'animal.

Le poison existe dans les cultures récentes et acides mais il est loin d'être en quantité aussi considérable que dans les cultures redevenues alcalines, dans les cultures redevenues à réaction alcaline — cultures anciennes — la puissance toxique a considérablement augmenté. Un lapin qui reçoit 35 centigrammes du liquide filtré d'une culture de quarante-deux jours est malade au bout de deux heures et succombe en cinq ou six heures avec de la diarrhée profuse et une vive anxiété respiratoire; un cobaye qui reçoit même quantité du même poison dans le péritoine meurt en dix heures avec une dyspnée intense. Les lésions sont celles que nous avons signalées plus haut.

Quand les cultures du bacille de la diphthérie sont aussi chargées de produits toxiques, il n'est pas besoin pour observer les effets sur les animaux, d'employer de si fortes doses, et de recourir aux injections dans les veines ou dans le péritoine (1). Introduisons sous la peau d'une série de

(1) MM. Roux et Yersin décrivent un procédé pour activer la production du poison dans les liquides de culture. Le bacille diphthérique ensemencé dans des ballons de Fernbach, traversés par un courant d'air pousse plus abondamment à 35° que dans les conditions ordinaires. Au bout de trente-six heures le liquide primitivement alcalin est déjà acide et dès le quatrième jour il est de nouveau alcalin, alors que dans les conditions ordinaires ces changements de réaction ne s'accomplissent qu'en une quinzaine de jours. Dans ce mode de culture le poison se produit avec rapidité. Le liquide est bientôt énergiquement toxique, il acquiert en quelques jours la

cobayes des quantités de liquide toxique débarassé de microbes variant de un cinquième de centimètre cube à 2 centimètres cubes, et comparons les effets de ces injections à ceux de l'inoculation d'une culture fraîche de bacilles de Klebs, pratiquée sur des cobayes témoins. Tous les animaux qui ont reçu le liquide filtré présentent bientôt un œdème au point d'injection, tout comme les témoins en ont un au point d'inoculation; ils sont bientôt hérissés et ont la respiration haletante, comme ceux qui ont reçu la culture vivante. Ils meurent comme eux, sans que pendant tout le temps de l'expérience on puisse saisir une différence dans l'attitude des uns et des autres. Les cobayes auxquels on a donné le plus de liquide toxique meurent en moins de vingt-quatre heures, les autres en quarante-huit heures ou trois jours, selon les doses reçues. Les lésions sont identiques, qu'ils aient succombé à l'injection du poison diphthérique ou à l'inoculation du bacille de la diphthérie. La maladie, symptômes et lésions, est donnée aussi sûrement par l'injection du poison que par l'inoculation du bacille. »

Les lapins succombent comme les cobayes à l'injection sous la peau de ces produits toxiques, les symptômes et les lésions sont les mêmes que ceux qui suivent l'injection de la culture vivante, les phénomènes paralytiques font partie du syndrome consécutif à l'injection.

Les pigeons succombent après l'introduction de moins de un centimètre cube dans le muscle pectoral, et trois à quatre gouttes sous la peau tuent en quelques heures les petits oiseaux.

L'action du poison diphthérique sur le chien

toxicité qu'il n'obtient qu'en un mois et plus dans les cultures ordinaires.

est des plus intéressantes. Inoculé à haute dose dans les veines (4 à 20 c. c.) avec un liquide toxique ils succombent en douze à vingt-quatre heures : ils deviennent tristes, ont des frissons, des vomissements, de la diarrhée, de l'incapacité motrice, et meurent presque subitement. A l'autopsie, dilatation générale des vaisseaux sous-cutanés, congestion de l'estomac, des intestins et des reins, urine albumineuse, sang noir et fluide.

Inoculé à dose plus faible (2 c. c. par exemple), l'animal survit plus longtemps, quatre à six jours : il maigrit, ne mange pas, a des vomissements, et de l'ictère. « La muqueuse de la bouche, les conjonctives, la peau du ventre sont manifestement colorées en jaune, et les lésions sont plus intenses que dans les cas aigus ; elles consistent dans une distension des vaisseaux avec hémorragies multiples, un état cirieux du foie, une urine albumineuse.

» Les chiens de 7 à 10 kilos ne meurent pas en général si on leur injecte une quantité de liquide filtré inférieure à un centimètre cube. Ils restent longtemps tristes et affaiblis ; ils deviennent paralysés du train de derrière, parfois de tout le corps, puis ils se rétablissent peu à peu. »

Alors que chez les lapins et le cobaye la paralysie est progressive et aboutit à la mort, chez le chien elle est curable et affecte une étroite ressemblance avec la paralysie post-diphthéritique de l'homme.

Le mouton succombe au liquide diphthéritique toxique (Nocard).

Les animaux (souris et rats) réfractaires à l'inoculation de la culture vivante sont réfractaires au poison diphthéritique.

En résumé « l'injection à doses variables aux animaux, du poison soluble de la diphthérie nous

a montré les diverses formes de l'intoxication diphthéritique, depuis celles qui amènent la mort en quelques heures, jusqu'à celles qui, au bout d'un temps plus ou moins long, se traduisent par des paralysies mortelles ou susceptibles de guérison ».

Une intéressante propriété du bacille diphthéritique est la suivante : le bacille diphthéritique atténué artificiellement, le bacille pseudo-diphthéritique produisent peu ou point de toxine dans leurs cultures. « La propriété de faire le poison diphthéritique appartient au bacille virulent, et cette propriété toxigène va en s'affaiblissant à mesure que la virulence des bacilles diminue. Elle est au minimum dans les bacilles très atténués et dans les bacilles pseudo-diphthéritiques. Cependant les animaux qui reçoivent de grandes quantités de la culture filtrée de ces bacilles sans virulence ou de celle du pseudo-diphthéritique maigrissent, et quelques-uns finissent par succomber avec des symptômes paralytiques. »

Quelle est la nature du poison diphthéritique ? Il a semblé à MM. Roux et Yersin qu'il se rapprochait des diastases par quelques-unes de ces propriétés.

a) Comme les diastases le poison diphthéritique est modifié par la chaleur et d'autant plus profondément que la température est plus élevée et plus longtemps prolongée. « Un liquide filtré, qui injecté sous la peau à la dose de 1/8 de c. c. tuait les cobayes, ne les fait plus mourir même s'ils en reçoivent 1 c. c. lorsqu'il a été chauffé douze heures à 58°. Il n'est pas cependant absolument inoffensif, puisqu'il produit de l'œdème au point d'injection et tue facilement les petits oiseaux. » Le même liquide chauffé à 100° pendant vingt minutes est inoffensif pour un lapin à la dose de 35 c. c.

alors qu'un demi-centimètre sous la peau ou dans les veines était toxique pour cet animal avant le chauffage. Mais il s'en faut pourtant que les résultats éloignés de cette injection, inoffensive tout d'abord, soient aussi favorables. L'animal maigrit lentement, se paralyse et meurt après un délai de quelques semaines, circonstances que nous avons vu se produire avec les liquides peu chargés en toxine des cultures de bacille de Klebs atténué ou sans virulence.

b) Comme les diastases, la toxine diphthérique est modifiée par l'action de l'air, et cette modification est plus énergique encore si on fait intervenir l'action de la lumière solaire.

c) Comme les diastases, la toxine diphthérique, soluble dans l'eau, est insoluble dans l'alcool, qui la précipite de ses solutions.

d) Comme les diastases, le poison diphthérique jouit de la propriété d'adhérer facilement aux précipités. C'est ainsi que, si on ajoute au bouillon de culture du chlorure de calcium, il se fait un précipité de phosphate de chaux qui, recueilli et lavé sur filtre, est très toxique.

e) La puissance du poison diphthérique est considérable. Voici quelques chiffres qui permettent de juger cette puissance, qui ne peut encore être connue absolument, la toxine n'ayant pas été isolée à l'état de pureté.

« Un centimètre cube de liquide actif évaporé dans le vide donne un centigramme de résidu sec. Si on défalque le poids des cendres et la portion insoluble dans l'alcool, qui n'a aucune action toxique, il reste un poids de $\frac{4}{10}$ de milligramme de matière organique. Il est certain que la majeure partie de ces $\frac{4}{10}$ de milligramme est formée de substances autres que le poison diphthérique. Cette dose si faible est cependant suffisante pour faire périr au

moins huit cobayes de 400 grammes ou deux lapins de 3 kilos chacun. »

f) Le poison diphthérique, si actif quand il est introduit dans les veines ou sous la peau, n'a aucune action quand il est injecté.

Il semble donc, en résumé, que le poison diphthérique « a beaucoup d'analogie avec les diastases : son activité est tout à fait comparable à celle de ces substances ou encore à celle des venins ». (Roux et Yersin.)

Brieger et Fränkel (*Berlin. klin. Woch.*, 1890) en font une toxalbumine, Wassermann et Proskauer (1891) arrivent aux mêmes conclusions. Sans discuter le mot employé, on doit dire que le produit obtenu par précipitation et desséché de Roux et Yersin est cent fois plus toxique que la toxalbumine de Brieger et Fränkel.

M. Guinochet (*Soc. de biol.*, 1892) a montré qu'on pouvait cultiver la diphthérie dans l'urine — exempte de matières albuminoïdes — filtrée et tuer les cobayes inoculés de cette culture avec tous les symptômes et les lésions connues de la toxine diphthérique. Celle-ci ne dérive donc pas nécessairement des matières albuminoïdes. Dans l'urine de culture il est d'ailleurs impossible de déceler par les réactifs la trace d'une matière albuminoïde.

VIII. — Diphthérie humaine et diphthérie aviaire.

Les oiseaux de basse-cour sont souvent décimés par une maladie encore mal connue dans sa nature, que les vétérinaires désignent sous le nom de *diphthérie* ou *tuberculo-diphthérie*.

A diverses reprises on a remarqué l'apparition de la diphthérie humaine dans des exploitations, des hameaux, des villages où régnait la diphthérie des volailles, et plusieurs médecins ont établi entre

ces deux faits une relation de cause à effet. Il ne s'agissait en réalité que de simples coïncidences. La diphthérie des volailles est si fréquente qu'il n'est pas étonnant d'en rencontrer dans les localités où se montre la diphthérie de l'homme. Mais fort heureusement la concomitance des deux affections est exceptionnelle, et c'est par milliers que l'on pourrait citer les basses-cours ruinées par la diphthérie, sans qu'aucun des enfants de la maison, qui passent la plus grande partie de la journée à se rouler sur le fumier au milieu des poules malades, ait pris la diphthérie.

L'observation clinique à elle seule permettait déjà de différencier les deux affections. La diphthérie des oiseaux, en effet, a une évolution très lente et jamais elle ne provoque de paralysies comparables à celles qui sont la caractéristique de la diphthérie de l'homme.

A cet argument grave, on pouvait objecter que la différence des espèces atteintes expliquait peut-être la différence des effets observés; les expériences de MM. Roux et Versin montrent que les oiseaux qui ne succombent pas dans les quelques jours qui suivent l'inoculation du bacille de Klebs, succombent tardivement à la paralysie diphthérique.

On peut en conclure que la diphthérie de l'homme et celle des oiseaux sont deux affections de nature différente (Nocard).

III

FIÈVRE TYPHOÏDE

I

La fièvre typhoïde est une affection qui n'atteint que l'homme et dont les deux principaux symptômes sont, ainsi que l'indique le nom, la *fièvre* à type continu et l'*abattement*.

On connaît en vétérinaire une affection équine qu'on désigne sous le nom de fièvre typhoïde, maladie « infectieuse et contagieuse, caractérisée *cliniquement* par la *stupéfaction des sujets*, et la *coloration acajou des muqueuses* dès la période d'invasion ».

Dans ces derniers temps M. Servoles a cherché à démontrer l'identité parfaite des deux *affections typhoïdes* de l'homme et du cheval. Cette thèse paraît être radicalement fautive : il n'y a entre l'affection humaine et l'affection équine qu'une identité de *nom* et nullement de *nature* (1).

Passant sous silence les recherches de Coze et Feltz (1866), Hallier (1866), Recklinghausen (1871) — qui le premier signala le fait si intéressant de colonies microbiennes dans les abcès miliaires du rein au cours de la fièvre typhoïde, — de Klein (1875), on peut dire que c'est à Eberth qu'on doit les

(1) Dans une de ses chroniques du *Recueil de médecine vétérinaire* (1888), M. Nocard a résumé les différences radicales qui séparent ces deux affections : le bacille d'Eberth, constant dans la rate de l'homme typhique, fait constamment défaut dans la rate du cheval typhique; l'inoculation ou l'ingestion de cultures fraîches du bacille d'Eberth ne provoque chez le cheval aucun symptôme qui puisse rappeler l'affection humaine ou équine.