

Deneke, les bacilles des matières fécales (Voy. *Coli-bacille*) et le *Bacillus pyogenes fœtidus*. La réaction rouge apparaît alors seulement lorsqu'on traite ces cultures par un acide impur, souillé de produits nitreux, tels qu'acides sulfurique ou chlorhydrique ordinaire.

L'indol n'existe pas dans les cultures du bacille d'Eberth. Si on traite ces cultures avec un acide minéral impur, souillé de produits nitreux, ou encore par une solution d'azotite de potasse à 2 p. 10000 et quelques gouttes d'acide sulfurique pur, on n'obtient aucune réaction.

e) *Culture dans les milieux colorés.* — C'est à Nœggerath (1887) qu'on doit sinon l'idée, du moins la première application sur une large échelle de ces cultures dans l'emploi desquelles il cherchait un moyen diagnostique pour certains organismes, moyen d'ailleurs absolument illusoire. La culture sur milieux colorés du bacille d'Eberth et aussi du colibacille ne constitue qu'une ingénieuse pratique sans grand intérêt. Lorsqu'on additionne la gélose stérile liquéfiée de quelques gouttes d'une solution aqueuse de fuchsine stérile, ou de solution aqueuse saturée de chlorhydrate de rosaniline (Gasser), on obtient un milieu de culture coloré qu'on pourra ensemercer en *strie* dans le tube à essai même, ou après répartition dans une boîte de Petri. On voit alors que le milieu de culture se décolore au profit de la *strie* microbienne qui finit par former une trainée rouge nette sur le fond du milieu plus ou moins décoloré.

f) *Produits sécrétés par le bacille typhique.* — Nous n'avons sur ce sujet que des notions tout à fait incomplètes — peut-être même entièrement erronées — résultant des travaux de Brieger, et plus tard de Brieger et Fränkel. M. Sanarelli en opérant avec la *toxine brute* a obtenu d'ailleurs

des résultats expérimentaux intéressants que nous signalerons ci-dessous.

#### VI. — Recherches du bacille typhique dans l'eau.

Cette recherche effectuée pour la première fois par Mörs à Mühlheim-sur-Rhin (1886) et par I. Michaël à Dresde (1886) n'est entrée dans la pratique courante que depuis les études systématiques de MM. Chantemesse et Widal sur l'eau d'une borne-fontaine de Ménilmontant à Paris (1886), l'eau qui causa la célèbre épidémie de Pierrefonds, l'eau d'un réservoir de Clermont-Ferrand où régnait alors une si vive épidémie de fièvre typhoïde. Depuis ces recherches se sont multipliées (1).

Le procédé d'isolement du bacille typhique dans une eau donnée repose sur un tour de main indiqué par MM. Chantemesse et Widal. Il consiste à mettre l'eau à essayer en présence d'un milieu de culture *phéniqué* qui ne nuit pas au développement du bacille d'Eberth, mais arrête la croissance de beaucoup des autres organismes contenus dans l'eau en épreuve. Plus tard est intervenue, conjointement avec les sucres en culture phéniquée l'exposition à une haute température qui, sans influence sur le bacille d'Eberth, s'oppose à la croissance de bien des germes étrangers. Cette heureuse innovation est due à M. Vincent (1890).

Bien des méthodes ont été successivement préconisées pour cette recherche, depuis la méthode initiale de MM. Chantemesse et Widal. Nous donnerons seulement l'indication des procédés les plus modernes et les plus sûrs.

*Procédé de Vincent.* — Ce procédé consiste à

(1) Voy. Chantemesse, in *Traité de médecine*, t. I, p. 719, pour la bibliographie complète, au moins jusqu'en 1891, de cette question.



préparer des matras de bouillon peptoné qu'on additionne d'une goutte de solution phéniquée à 5 p. 100 pour deux centilitres de bouillon.

Dans six de ces matras on met cinq à quinze gouttes de l'eau à éprouver et on porte à l'étuve réglée à 42°.

S'il se fait un trouble dans les bouillons, après douze heures environ le plus souvent — on ensemence une goutte de chacun des matras contenant du bouillon phéniqué. On porte à 42°. Assez souvent le bacille typhique — qui troublait le bouillon — est en culture pure à ce second passage.

On s'assure qu'on a bien affaire à cet organisme en le portant sur les milieux ordinaires et en étudiant ses réactions exposées ci-dessus.

« D'autres fois, quelques saprophytes (*Bacillus subtilis*, bacille de la pomme de terre) persistent, et il est alors nécessaire de faire un troisième et même un quatrième passage dans le bouillon phéniqué avant d'ensemencer dans les milieux ordinaires.

» Il est important de noter que, examiné dans le bouillon phéniqué, le bacille typhique est à peu près immobile, et a souvent la forme de diplobacilles très courts ou de diplocoques; mais, ensemencé dans du bouillon normal, il y récupère tous ses caractères habituels. »

Le procédé de Vincent est excellent; il n'y a qu'un seul inconvénient, majeur en l'espèce, c'est qu'une fraction des plus minimes de l'eau à analyser est seule éprouvée: cinquante à cent gouttes au plus.

La méthode de Péré (in *Annales Pasteur*, 1891) permet au contraire d'opérer sur un volume de liquide considérable, en y décelant les microbes typhiques qui risquent de passer inaperçus avec la méthode de Vincent et les méthodes anciennes.

La base du procédé est d'ailleurs, ici encore, la culture en milieu phéniqué, véritable méthode

d'isolement partiel; le côté nouveau de la méthode est que c'est l'eau suspecte elle-même qu'on transforme « en un terrain de culture suffisamment nutritif dans lequel la présence d'une proportion déterminée d'acide phénique sans empêcher la multiplication des germes du colibacille et du bacille typhique met obstacle à celle des germes étrangers ».

Dans un vase de 1000 grammes stérilisé (matras ou ballon) on introduit 100 centimètres cubes de bouillon simple à demi neutre et stérile, 600 à 700 centimètres cubes de l'eau à analyser, 20 centimètres cubes d'acide phénique pur en solution à 5 p. 100, 50 centimètres cubes d'une solution de peptone pure stérile et neutre à 10 p. 100 et on complète à 1000 grammes par l'eau à analyser. Le liquide A, ainsi obtenu, contient donc par litre un gramme d'acide phénique et 830 d'eau suspecte.

On répartit dans dix vases (matras) stérilisés et on porte à l'étuve réglée de 31 à 36°, à 34° température d'élection.

« Un trouble se produit dans le cas d'une eau polluée par les espèces susdites (colibacille et bacille d'Eberth), non pas à heure fixe, mais d'autant plus vite que la pollution est plus forte, et que la température s'est maintenue plus élevée dans les limites assignées. On pourra déjà observer ce trouble vers la douzième heure, généralement entre la quinzième et la vingtième heure, mais seulement vers la trentième heure si la pollution est réduite à des traces.

» Dès que le trouble est bien évident, on ensemence le liquide A d'une part dans un tube de bouillon normal qui pourrait déjà donner une culture pure de l'un des organismes que l'on recherche et d'autre part sur un nouveau liquide stérilisé, renfermant comme le premier un gramme d'acide phénique, 5 grammes de peptone et 100 grammes



de bouillon normal par litre, et réparti dans des tubes à essai.

» J'ensemence deux de ces tubes, et les expose pendant six heures à la température moyenne de 34°. A ce moment, que leur contenu soit trouble ou liquide, on l'ensemence par le même moyen que précédemment dans deux autres tubes où les organismes subissent leur troisième passage en liquide phéniqué dans les mêmes conditions de température. On attend cette fois que le trouble se produise; l'ensemencement de ce dernier liquide sur bouillon normal donne, après quelques heures d'étuve, une culture pure du *Bacillus coli commune*, du bacille d'Eberth, ou un mélange des deux espèces, comme on peut le vérifier par culture sur plaque de gélatine. »

Voici maintenant le procédé employé par M. G. Pouchet au laboratoire du Comité consultatif d'hygiène. Il unit tous les avantages des méthodes précédentes: opération en grand, culture en milieu phéniqué, exposition à une température élevée (42°).

L'eau est recueillie dans les flacons stériles de 150 centimètres cubes. Tout le contenu d'un flacon est versé dans un matras de 275 centimètres cubes contenant 100 grammes de bouillon stérile additionné de 5 centimètres cubes d'acide phénique en solution à 5 p. 100.

Le matras est porté à l'étuve à + 42 degrés.

On l'y laisse de quarante-huit à soixante-douze heures suivant le cas. S'il ne se trouble pas, l'opération est terminée pour le flacon: il ne contient ni bacille d'Eberth ni colibacille. S'il se trouble on ensemence après croissance suffisante dans le matras, dix à vingt gouttes dans un ballon Pasteur contenant 10 centimètres cubes de bouillon phéniqué au millième, c'est-à-dire additionné d'environ six gouttes d'acide phénique en solution à 5 p. 100.

Ce flacon mis à l'étuve à + 42° servira à faire des passages de quarante-huit en quarante-huit heures de matras Pasteur — contenant toujours la même quantité de bouillon phéniqué de même. Les passages se continuent jusqu'au troisième à la température de + 42°. Il est des eaux qui supportent un beaucoup plus grand nombre de passages; il en est d'autres qui s'arrêtent au second ou au premier. On ne poursuivra pas en pratique au delà du troisième.

Si la culture a vécu de passage en passage se troublant toujours, on en porte 3 gouttes dans un matras contenant du bouillon ordinaire, et on met 48 heures à l'étuve à + 36°. Après ce laps de temps on prélève de la semence et on fait des ensemencements de contrôle et de diagnostic sur gélatine, pomme de terre, lait. Si la culture s'arrêtait dans la série des passages, on prendrait celle du degré précédant la culture arrêtée, et on ferait sur elle le diagnostic des espèces.

Les organismes qui résistent à ce traitement sont le colibacille et le bacille d'Eberth qu'on aura à distinguer par les caractères réactifs qui seront indiqués ci-dessous, mais ils ne sont pas les seuls: on peut signaler en outre le *M. vulgatus*, le *B. subtilis*, le *Mic. aurantiacus*, le *Mic. cavicida*, etc., etc.

Tels sont les procédés divers employés à l'heure actuelle pour déceler le bacille typhique dans les eaux. Le deuxième et le troisième sont les plus recommandables.

La confiance en ces sortes de recherches a d'ailleurs singulièrement diminué depuis quelques années. Il n'est que trop évident que dans nombre des premières recherches c'est le colibacille et non le bacille d'Eberth qui a été décelé dans les eaux.

M. Grimbert nous a appris en outre (1894) qu'il



n'est pas possible de déceler le bacille d'Eberth dans l'eau ou tout autre milieu lorsqu'il se trouve associé au colibacille, ce qui est presque la règle dans les eaux souillées typhigènes.

Le discrédit dans lequel la recherche du bacille d'Eberth dans l'eau est tenue aujourd'hui par la majorité des bactériologistes s'explique donc aisément.

#### VII. — Fièvre typhoïde expérimentale.

On a cherché à réaliser l'infection Eberthique chez les animaux soit avec le bacille d'Eberth même, soit avec ses toxines.

*Inoculations du bacille d'Eberth.* — Les réactions du bacille d'Eberth sur les diverses espèces animales — *il ne faut pas entendre autre chose par le mot de fièvre typhoïde expérimentale* — ont donné lieu aux discussions les plus vives et nul sujet ne semblait plus controversé jusqu'à une époque toute récente.

Les faits qui paraissent les mieux établis pour certains expérimentateurs étaient hautement contestés par les autres : les deux excellents mémoires parus dans le même numéro des *Annales Pasteur* (1892), le premier par D. Sanarelli, le second par MM. Chantemesse et Widal, mémoires dont les conclusions sont de tous points identiques, nous semblent trancher la question.

Nous ferons donc de cet exposé deux parties : la première retracera la question telle qu'elle était jusqu'aux mémoires de MM. Sanarelli, Chantemesse et Widal; la seconde la montrera telle que l'ont faite ces deux études.

I. — Gaffky, qui le premier (1884) tenta les inoculations expérimentales, échoua complètement. Ses tentatives sur le singe, le lapin, le cobaye, le

rat blanc, la souris, le pigeon, la poule, le veau ne lui donnèrent aucun résultat quelle qu'eût été la voie d'inoculation (ingestion, inoculation intraveineuse péritonéale).

Après Gaffky les nombreux expérimentateurs qui ont traité la question se sont partagés en deux camps :

Les uns, tuant les animaux par inoculation de cultures typhiques, n'ont voulu voir dans le résultat atteint qu'un empoisonnement causé par les produits solubles sécrétés au sein du liquide de culture, sans action véritable du bacille inoculé, sans *infection typhique* en un mot :

Tels Sirotinin (1886), Beumer et Pipper (1887), Brieger, Kitasato et Wassermann (1891), Baumgarten et Wolffowicz (1887), Ali-Cohen (1888) refusent au bacille typhique la faculté de pouvoir déterminer des phénomènes infectieux chez les animaux et doutent même de son caractère toxique.

Dans un travail tout récent (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1892) Petruschky conclut de ses expériences, faites surtout sur les souris, que les bacilles typhiques inoculés « se multiplient peu sur les surfaces sereuses et envahissent rarement les organes et le sang, où en général on ne les trouve qu'avec peine ».

Dans le camp opposé on admet l'infection typhique expérimentale, la généralisation du bacille inoculé dans l'organisme : c'est à cette conclusion qu'arrivent MM. Fränkel et Simmonds (1886), A. Fränkel (1886), Michaël (1885), Fodor (1886), Seitz (1886), Chantemesse et Widal (1887), Bel-fanti (1890), Cygnœus (1890), Gasse (1890), Gilbert et Girode (1891).

Nous parlerons seulement des expériences de Chantemesse et Widal, W. Cygnœus, Gilbert et Girode.



Voici sommairement exposées les expériences de MM. Chantemesse et Widal :

1° — « L'inoculation dans le péritoine des souris, de 1 centimètre cube de bacilles typhiques cultivés à la température ordinaire, détermine chez ces animaux une septicémie qui les tue le plus souvent en vingt-quatre heures. »

» Les inoculations faites dans le tissu cellulaire, avec des cultures prises à la surface de la gélatine, déterminent une septicémie qui évolue beaucoup plus lentement, qui tue le plus souvent en dix ou douze jours. Les microbes trouvés à l'autopsie sont alors moins nombreux. »

2° — « Les inoculations faites dans le péritoine des cobayes réussissent à peu près dans la moitié des cas, et la mort survient en général après un ou deux jours. »

» A l'autopsie de tous les animaux mentionnés, on retrouve des cultures de bacille typhique dans les ganglions mésentériques, dans le foie, la rate, souvent dans les poumons, quelquefois dans le cerveau. »

3° — « Les inoculations faites chez les lapins, dans le péritoine ou les veines de l'oreille, déterminent des symptômes tels que fièvre, diarrhée, amaigrissement rapide survenant après une période d'incubation de quelques jours; souvent l'animal résiste et guérit; la mort, du moins immédiate, est exceptionnelle. »

» Quatorze jours après l'inoculation, nous avons trouvé les lésions rappelant celles de la fièvre typhoïde, et le bacille persistait vivant dans les organes. »

Les inoculations de MM. Chantemesse et Widal ont toujours été faites avec du virus typhique fraîchement retiré de l'organisme humain typhique.

W. Cygnœus, agissant également avec un virus

fraîs, a tenté l'inoculation sur les lapins, les chiens et les souris. « Les divers modes d'infection ont été l'injection intraveineuse, l'introduction par la bouche, l'injection dans le duodénum et l'iléon après laparotomie, et chez les souris l'injection intrapéritonéale et l'inhalation. Sur seize lapins infectés par divers moyens il en est mort neuf; sur onze chiens trois; huit souris inoculées dans le péritoine ont toutes succombé. Les animaux présentaient de la somnolence, du manque d'appétit, de l'immobilité. Les lapins montraient une élévation de température qui commençait quelques heures après l'inoculation, puis de la diarrhée, et de l'amaigrissement. La mort survenait dans les premiers jours; deux fois Cygnœus l'a observée trois et cinq semaines après l'infection par la bouche. »

» A l'autopsie on trouvait une augmentation de volume de la rate et des ganglions mésentériques; de la rougeur, du gonflement de la muqueuse de l'intestin et des plaques de Peyer. Les bacilles ont été vus dans la rate, le foie, les intestins, la moelle des os. » (Chantemesse, *Traité de méd.*, 1891.)

MM. Gilbert et Girode (1891) ont pu, par injection sous-cutanée, déterminer la mort du cobaye en quinze jours. Le foie et la rate contenaient une culture pure du bacille d'Eberth. Il y avait de la rougeur de la muqueuse intestinale, gonflement des plaques de Peyer, et dans un cas une ulcération intestinale.

Nous-mêmes (1890-1891) employant un virus jeune, fraîchement extrait de l'organisme ou surtout un virus de passage après réussite chez un ou plusieurs animaux (1), agissant toujours d'ailleurs avec une

(1) On trouvera plus loin la relation des expériences de passage qui, entre les mains de MM. Sanarelli, Chantemesse et Widal, ont réussi à exalter au maximum la virulence du bacille d'Eberth. Nous



culture de fraîche date, avons, dans bien des cas, mais non dans tous, réussi à tuer souris, cobayes et lapins. Nous avons rencontré dans le cours de nos expériences des virus qui sont toujours restés sans aucune action.

Le mode d'inoculation qui nous a le mieux réussi dans les trois espèces animales a toujours été l'inoculation *intrapleurale* ou, pour mieux dire, *intrapulmonaire*, qui semble avoir été négligée par les auteurs, encore qu'elle semble avoir une puissance bien supérieure à l'inoculation intrapéritonéale et surtout à l'inoculation sous-cutanée, celle-ci exigeant des doses très fortes de virus pour amener la mort.

Chez les *souris* succombant à l'inoculation intrapulmonaire, une dose de 4 gouttes de virus actif est suffisante; on trouve à l'autopsie, après la mort survenue souvent en quinze heures, un foie friable, une rate hypertrophiée, un peu de liquide péritonéal, de la congestion pulmonaire, et un *exsudat pleural double* souvent séro-sanguinolent, et un épanchement péricardique. Les bacilles d'Eberth fourmillent dans le liquide pleural; les cultures le décèlent en quantité variable dans le sang, la rate, le foie, les reins.

Les *cobayes* succombent à l'inoculation de 10 à 12 gouttes de virus actif dans le péritoine et surtout dans la plèvre. L'inoculation sous la peau exige des doses beaucoup plus fortes et ne réussit

n'avions pas poursuivi systématiquement de pareils essais, mais nous avons seulement remarqué qu'on exalte singulièrement la virulence du bacille d'Eberth dans des *séries heureuses* en recueillant le liquide pleural d'une injection intrapleurale réussie, en l'ensemencant dans du bouillon, en injectant alors la culture dans la plèvre d'un nouvel animal et en répétant plusieurs fois cette série. Nous ne doutons pas que des expériences faites avec le liquide pleural suivant la méthode de Sanarelli ne donnent les résultats si brillants qu'a obtenus cet auteur avec le liquide péritonéal.

pas toujours : les animaux qui ont résisté ne sont d'ailleurs pas *vaccinés*, ils peuvent succomber soit à une deuxième, soit même à une troisième tentative d'inoculation par la même voie ou des voies différentes.

L'inoculation intrapéritonéale amène la mort en quinze à vingt-quatre heures avec les lésions signalées par les auteurs, lésions surtout marquées au péritoine qui est injecté et contient un abondant épanchement séreux ou séro-sanguinolent, fourmillant de bacilles d'Eberth; les cultures faites avec le sang, les pulpes de rate, de foie, de rein, donnent une pousse abondante.

L'inoculation intrapleurale est plus sévère encore; après la mort survenue rapidement, on trouve un abondant exsudat pleural dans l'une et l'autre plèvre, ordinairement jaune citron, quelquefois sanguinolent; les poumons sont congestionnés ou même hépatisés; il y a du liquide dans le péricarde. Les bacilles fourmillent dans la sérosité pleurale; le sang, les pulpes de rate, de foie, de rein donnent une abondante culture.

Les *lapins* succombent à l'inoculation intraveineuse, à l'inoculation intrapéritonéale, à l'inoculation intrapleurale faite avec 10 ou 12 gouttes de liquide actif. Les lésions après inoculation intrapéritonéale et intrapleurale sont celles exposées plus haut; les bacilles siègent aux mêmes endroits désignés ci-dessus.

Il résulte de tout cet exposé qu'on peut réussir à tuer les animaux par infection typhique, mais qu'on n'y réussit pas toujours, même avec un virus dit actif, que rien n'est plus sujet à l'aléa que la fièvre typhoïde expérimentale.

Restait donc à trouver le moyen de disposer d'un virus toujours actif, toujours semblable à lui-même, un virus fixe: la question de la fièvre typhoïde



expérimentale serait alors facilement jugée ; ce virus, M. Sanarelli d'une part, MM. Chantemesse et Vidal de l'autre, nous ont donné les moyens de l'obtenir.

II. — M. Sanarelli indique deux procédés pour la préparation du virus fixe (1).

On injecte dans le tissu sous-cutané d'un cobaye 5 centimètres cubes d'un virus typhique *quelconque* et en même temps dans la cavité péritonéale environ 10 à 12 centimètres cubes d'une vieille culture en bouillon de colibacille préalablement stérilisée.

Les cobayes meurent en douze heures, et l'exsudat péritonéal au moins contient abondamment le bacille d'Eberth.

« Les cultures dans le bouillon faites avec le péritoine du premier cobaye mort de cette façon ne sont pas encore assez actives pour tuer seules les animaux ; cependant l'injection avec 5 centimètres cubes de ces cultures sous la peau d'un cobaye n'exige plus l'injection simultanée dans le péritoine de 10 à 12 centimètres cubes de la culture stérilisée du colibacille ; dans ce cas, il suffit de 7 à 8 centimètres cubes pour déterminer la généralisation des bacilles typhiques, et par conséquent la mort.

» Si on continue ainsi les passages et les inoculations sous la peau des cobayes de la même quantité de la culture de plus en plus active qu'on retire chaque fois de l'exsudat du péritoine du cobaye précédent, on peut diminuer par degrés la quantité des produits toxiques du colibacille à inoculer simultanément dans le péritoine, et on arrive bien vite à obtenir une infection typhique

(1) Le mot fixe que nous employons n'est qu'à moitié propre en l'espèce, car le virus exalté, cultivé en dehors de l'organisme, perd rapidement ses propriétés virulentes (Sanarelli).

générale après inoculation de 5 centimètres cubes seulement de culture de bacille typhique dans le bouillon.

» Arrivé à ce point, le virus typhique est devenu si actif qu'il détermine tout seul, à petites doses, la mort des cobayes. Quelques gouttes dans le péritoine, ou 3 à 4 centimètres cubes sous la peau, tuent régulièrement les cobayes et les lapins en douze à vingt-quatre heures, avec tous les caractères constants de la *véritable* infection. »

On peut remplacer les cultures stériles du colibacille par des *vieilles* cultures stériles de *Proteus vulgaris*, c'est-à-dire en somme par une autre culture contenant elle aussi beaucoup d'*indol*.

Une autre méthode moins complexe et plus sûre d'exaltation consiste à faire passer le virus typhique à travers le péritoine d'une série d'animaux.

On part d'un bacille typhique remonté par le procédé précédent et déjà capable de tuer lorsqu'il est injecté seul dans le péritoine des cobayes.

« La mort survient d'ordinaire en vingt-quatre heures et ainsi se trouve rendu possible, pendant plusieurs jours, le passage non interrompu d'un animal à l'autre. On injecte dans le péritoine l'exsudat péritonéal qui se trouve toujours en quantité plus ou moins grande chez tous les cobayes qui succombent à l'infection.

» Au commencement, lorsque le virus n'est pas encore bien actif, cet exsudat, toujours fort riche en microbes, se trouve en grande quantité (4 à 5 centimètres cubes) ; on en injecte alors 2 à 3 centimètres pendant un certain nombre de passages. Au fur et à mesure que le virus s'exalte les animaux succombent plus vite et le liquide péritonéal diminue. La quantité à injecter peut se réduire à 1 centimètre cube, à 0<sup>cc</sup>.5, à 0<sup>cc</sup>.1 et après quinze à vingt passages non interrompus, il suffira d'une goutte



pour tuer un cobaye dans l'espace de douze à quatorze heures. Après trente passages de péritoine à péritoine, le virus a acquis des caractères fixes. Dans ces conditions, on peut cultiver le virus dans le bouillon et ces cultures sont très actives, même après vingt-quatre heures, soit injectées dans le péritoine, soit en injection sous-cutanée; dans le premier cas, il suffira de quelques gouttes pour tuer tous les animaux sensibles; dans le second, il faudra de 3 à 4 centimètres cubes pour les lapins de moyenne taille et pour les cobayes, et 0<sup>cc</sup>,5 pour les souris.

MM. Chantemesse et Widal indiquent deux moyens pour arriver à l'exaltation maximum du virus:

Sur un cobaye inoculé avec un virus typhique actif, c'est-à-dire retiré fraîchement du corps humain — à la dose de 4 à 6 centimètres cubes, on prélève à l'autopsie l'exsudat péritonéal, on en mêle 2 à 3 centimètres cubes à 10 centimètres cubes de bouillon, on laisse à l'étuve à 37° pendant quelques heures et on inocule 4 à 5 centimètres cubes sous la peau d'un cobaye, qui meurt plus vite; on continue la série ainsi en passant de cobaye à cobaye; on arrive ainsi à posséder un virus qui, après plusieurs passages, tue le *cobaye* en quelques heures avec infection généralisée, à la dose de 3/4 de centimètre cube sous la peau, à dose de huit à dix gouttes dans le péritoine. Deux centimètres cubes de la même culture injectée dans le péritoine du lapin, ou 4 centimètres cubes dans le sang, tuent l'animal en vingt-quatre à trente-six heures avec généralisation. Ce résultat est pourtant inconstant.

MM. Chantemesse et Widal ont vu qu'on pouvait partir d'un virus typhique *quelconque*, et l'amener par un artifice au maximum d'exaltation.

« Si en même temps que l'on inocule dans le tissu cellulaire d'un cobaye 4 centimètres cubes d'une culture typhique peu virulente, on injecte dans son péritoine 8 à 10 centimètres cubes d'une culture de streptocoque stérilisée par une heure de chauffage à 60°, l'animal succombe en général à cette double inoculation, en moins de vingt-quatre heures avec généralisation du bacille typhique dans le sang, les organes et la cavité péritonéale. Si on inocule 4 centimètres cubes d'une culture venant de ce premier animal sous la peau d'un second, en même temps que 5 centimètres cubes seulement de substance soluble de streptocoque dans le péritoine, l'animal meurt avec généralisation du microbe. En continuant ainsi la série des passages, on voit que le bacille acquiert une virulence progressive. Bientôt il détermine l'infection, sans que l'on ait besoin de préparer le cobaye par l'injection de substances solubles de streptocoques; puis il tue l'animal avec des doses de moins en moins considérables. Nous sommes arrivés à rendre un bacille typhique préalablement inactif assez virulent pour tuer le cobaye à dose de 3/4 de centimètre cube sous la peau, ou à dose de quatre à cinq gouttes en injection intrapéritonéale. »

*Symptômes et lésions de la fièvre typhoïde expérimentale provoqués par le virus exalté.* — Nous emprunterons à M. Sanarelli le tableau intéressant qu'il a tracé de ces faits dans son travail; MM. Chantemesse et Widal sont arrivés à des conclusions identiques.

Tout ce que nous allons rapporter s'applique au cobaye; chez le lapin et la souris, symptômes et lésions sont beaucoup moins marqués, moins frappants.

a) *Évolution et caractères de la maladie expérimentale.*



*tale.* — C'est l'injection péritonéale qui tue le plus vite et le plus sûrement; une goutte de virus très actif peut amener la mort en huit à quarante-huit heures; l'injection sous-cutanée ne doit pas être faite à moins de 3 à 4 centimètres cubes pour amener soit la mort rapide comme dans le cas d'injection intrapéritonéale, soit une infection subaiguë — par moindre activité du virus, ou résistance plus forte de l'organisme — durant de trois à douze jours.

Lorsque chez les animaux inoculés sous la peau il ne se fait pas d'infection générale, on voit se produire au point d'inoculation une large infiltration purulente qui peut se terminer de deux façons: ou bien le phlegmon progresse, atteint le tissu sous-cutané, ou bien le pus reste limité, une eschare se fait, et la guérison se produit ensuite.

L'injection intraveineuse est au contraire chez le cobaye d'une inconstance singulière. Elle tue parfois en vingt-quatre heures, mais échoue souvent même à fortes doses.

Les *symptômes* de la maladie expérimentale sont des plus simples. Dans les cas aigus il se produit, aussitôt après l'injection virulente, une poussée hyperthermique durant de une à quatre heures, puis à cette hyperthermie succède un abaissement qui va progressant jusqu'à la mort.

On note aussi — quelle que soit la voie d'inoculation — trois à quatre heures après l'injection, du météorisme et une grande sensibilité du ventre.

Les *lésions* et les *localisations* du bacille d'Eberth dans l'organisme infecté expérimentalement sont des plus intéressantes: elles sont identiques, quelle que soit la voie d'introduction du virus.

La plus constante est une péritonite séro-fibrineuse ou séro-purulente, « parfois hémorragique. L'épanchement varie de quelques gouttes à 6 ou à

8 centimètres cubes en général; plus le virus est énergique, moins est abondant l'exsudat recueilli dans la cavité péritonéale ».

Il existe aussi une pleurésie séreuse ou hémorragique. Les viscères abdominaux sont congestionnés.

L'intestin — *quelle qu'ait été la voie d'inoculation* — congestionné, contient une abondante sécrétion muqueuse, et les plaques de Peyer sont tuméfiées.

La rate est tuméfiée, quelquefois noirâtre, hémorragique.

Le foie est, dans les cas d'une certaine dureté, décoloré, grasseux.

Les reins sont congestionnés; les capsules surrénales sont infiltrées de sang; la vessie est vide.

En somme lésions séreuses, lésions exsudatives et hémorragiques, tel est l'aspect anatomique de la fièvre typhoïde expérimentale.

Dans les *cas aigus* le bacille d'Eberth a son lieu d'élection sur les surfaces séreuses; l'exsudat pleural et péritonéal le contient très abondamment; si l'exsudat n'existe pas, le bacille se trouve à la surface de la séreuse.

La rate — d'autant plus noire, tuméfiée, hémorragique qu'elle est plus envahie — est parfois aussi chargée de microbes que dans le charbon.

Puis viennent les localisations — par ordre de fréquence — dans les capsules surrénales, le foie, le rein, le poumon. L'élimination se fait par les voies biliaires; la vésicule biliaire renferme le bacille ainsi d'ailleurs que la vessie.

Le sang est également infecté, mais toujours à un moindre degré.

Dans les cas chroniques, le bacille peut disparaître complètement de cinq à vingt-cinq jours après l'inoculation.



Il persiste seulement au point d'inoculation, mélangé au pus.

M. Sanarelli a fait pour les cas chroniques où la seule lésion est la lésion locale — abcès à bacille d'Eberth, une bien curieuse remarque. L'animal a survécu, il va guérir de cette lésion locale : on lui injecte alors dans le péritoine de la toxine de colibacille ou de *Proteus* : il succombe rapidement à une fièvre typhoïde expérimentale, à la généralisation par le bacille d'Eberth.

b) *Inoculation de toxines typhoïdiques.* — M. Sanarelli, injectant le bouillon de culture typhoïdique privé de ses microbes, est arrivé à d'intéressants résultats que nous résumerons rapidement.

Le cobaye inoculé sous la peau est le réactif par excellence. La durée de la survie varie avec la dose d'inoculation. L'introduction de la toxine typhoïdique détermine immédiatement une *hypothermie* plus ou moins intense, plus ou moins rapide, mais régulière, et procédant « presque sans interruption jusqu'au moment de la mort ».

Les signes morbides observés chez l'animal consistent, outre cette hypothermie, en « une forte *météorisation abdominale*, accompagnée d'une extrême sensibilité douloureuse »... Le rectum donne issue à une *mucosité jaunâtre et sanguinolente*, et dans les cas de plus longue durée, à une véritable diarrhée, parfois hémorragique. La mort arrive dans le coma et la résolution générale.

A l'autopsie on trouve : exsudat péritonéal plus ou moins abondant, souvent trouble; gonflement de la rate; congestion hémorragique de toute la masse intestinale : la surface de la muqueuse de l'intestin grêle est rouge, et les plaques lymphatiques infiltrées et congestionnées ressortent nettement par leur aspect et leur grandeur. L'estomac est hyperhémicié; les reins sont peu atteints, mais

les capsules surrénales sont fortement congestionnées ainsi que l'utérus. La muqueuse laryngotrachéale est légèrement atteinte.

*Tableau morbide et lésions sont donc les mêmes dans la fièvre typhoïde expérimentale provoquée par l'inoculation de la culture ou par la toxine seule : à la toxine semblent donc devoir être attribués et le syndrome et les altérations pathologiques*, le microbe n'agissant que par sa présence. Localisé dans le système lymphatique, il s'y multiplie et fabrique le poison qui exerce à distance « une action très énergique sur toutes les muqueuses, et la muqueuse entérique en particulier, en provoquant de violentes congestions veineuses, des infiltrations embryonnaires étendues, de l'hypertrophie des plaques de Peyer, des œdèmes aigus des cellules épithéliales, le détachement complet de l'épithélium intestinal, des hémorragies et ulcérations »...

## IV

COLIBACILLE — BACTERIUM COLI COMMUNE  
BACILLE D'ESCHERICH

Le colibacille, dont l'histoire date seulement de quelques années, a pris une singulière importance en microbiologie médicale, et cette importance, il la doit surtout à deux raisons :

a) En voulant identifier le bacille d'Eberth et le colibacille, l'École lyonnaise a appelé sur ce dernier organisme l'attention des bactériologistes et provoqué un grand nombre de travaux.

b) Il s'est trouvé que le colibacille, considéré d'abord comme un saprophyte banal, presque seu-