

au bouillon, du sérum d'animal immunisé ; mais il est des cas où les flocons sont à peine appréciables et où l'aspect, à première vue, est moins typique. Il suffit parfois d'agiter le tube et de le comparer à une culture typhique en bouillon simple pour saisir immédiatement des différences appréciables. Tandis que la culture en bouillon ordinaire présente un trouble parfait et, regardée par transparence, offre un aspect moiré tout à fait spécial, le tube additionné de sérum, vu sous un certain angle, présente un trouble apparent dû seulement à un précipité constitué par une très fine poussière.

Dans la pratique courante, on se contente habituellement de recueillir par piqûre du doigt quelques gouttes de sang, de laisser se produire le caillot et se faire la transsudation du sérum, de prendre alors une goutte de sérum et 50 gouttes de culture jeune de bacille d'Eberth en bouillon, de les mélanger dans un verre de montre, et de prendre une goutte du mélange que l'on examine au microscope entre lame et lamelle. La réaction est tantôt instantanée, tantôt ne se produit qu'au bout d'une demi-heure. On voit alors les bacilles agglutinés présenter un aspect en amas séparés par de grands vides. — Pour que la réaction soit considérée comme suffisamment caractéristique de la fièvre typhoïde, il faut qu'une goutte de sérum agglutine 50 gouttes de culture de bacille d'Eberth.

Plus récemment, Fiocca a conseillé le procédé suivant qui est une simplification du procédé de Widal : avec l'anse de platine on prend une goutte d'une culture récente de bacilles d'Eberth en bouillon et on l'étend en une couche mince sur une lame couvre-objet. On pique alors le doigt ou l'oreille du malade en expérience, puis, avec la pointe de l'aiguille, on prélève une quantité minime du liquide sanguin ainsi obtenu et on la mêle immédiatement avec la goutte de bouillon de culture déposée sur le couvre-objet ; celui-ci est enfin appliqué sur une de ces lames porte-objets creuses dont on se sert pour l'étude des cultures bactériennes en goutte suspendue. De cette façon la quantité de sang mélangée au bouillon de culture est encore inférieure à celle que Widal indique comme nécessaire pour la réussite de la réaction, et les globules sanguins sont assez peu nombreux pour ne pas entraver l'agglutination des bacilles. La réaction doit être considérée comme absolument caractéristique lorsqu'on voit se former des amas bacillaires immobiles, dans les intervalles desquels on n'aperçoit plus de microbes libres et mobiles. Cependant, si quelques bacilles libres et plus ou moins mobiles se rencontraient entre les

amas agglutinés, la réaction, quoique étant moins nette, peut encore être considérée comme positive. D'après l'auteur, ce procédé, tout en étant aussi sûr que celui de F. Widal, offrirait l'avantage d'une plus grande rapidité et surtout d'une facilité d'exécution qui le rend fort commode dans la pratique privée. La réaction s'obtiendrait presque toujours en dix minutes, plus rarement au bout de vingt à vingt cinq minutes seulement. Si elle ne se produit pas après trente minutes, le résultat de l'examen peut être regardé comme négatif. En faisant bien adhérer le verre couvre-objet à la lame porte-objet à l'aide d'une petite quantité de vaseline, on peut conserver la préparation durant plusieurs jours et l'examiner ainsi à loisir.

Est-il besoin d'ajouter que les résultats annoncés par Widal ont été essentiellement confirmés par tous les travaux ultérieurs, aussi bien ceux qui ont porté sur les adultes que ceux qui ont porté sur les enfants. On peut dire que la réaction agglutinante est à peu près constante, qu'elle apparaît ordinairement dès les premiers jours de la maladie et qu'elle existe longtemps après sa guérison.

b) *Séro-diagnostic de la tuberculose.* — Grâce à l'emploi de cultures homogènes, en bouillon glycérolé, du bacille de la tuberculose humaine, S. Arloing d'abord, puis S. Arloing et P. Courmont, ont pu démontrer l'existence, dans le sérum sanguin des tuberculeux, d'un pouvoir agglutinant vis-à-vis de ce microbe, et créer une méthode de séro-diagnostic déjà féconde et pleine de promesses.

De leurs nombreuses observations, ils ont tiré les conclusions suivantes, dont la valeur a été maintes fois vérifiée (notamment par Ferré, Mongour, Buard, Mosny, Carrière, Romberg, A. Descos, etc.) :

« 1° Pour les cas de tuberculose pulmonaire peu avancée, le pouvoir agglutinant du sérum est presque constant, mais à des degrés divers ; il varie de 1 p. 5 à 1 p. 20 et plus. — Dans les cas graves, à lésions très étendues ou très virulentes, la séro-réaction peut manquer fréquemment ou être très faible. Elle peut aussi diminuer d'intensité et disparaître à mesure que l'état s'aggrave. Les faits expérimentaux confirment ceux

de la clinique. Le pouvoir agglutinant chez les tuberculeux paraît donc le plus souvent, et dans certaines limites, en raison inverse de la gravité de l'infection et de l'étendue des lésions ;

« 2° Chez les malades atteints d'affections diverses et chez lesquels la clinique ne révèle pas de signes certains de tuberculose, la séro-réaction permet de déceler un grand nombre de tuberculoses latentes. L'autopsie ou l'évolution ultérieure de la maladie viennent fréquemment apporter la confirmation du séro-diagnostic ;

« 3° De même, chez les sujets sains en apparence, la réaction agglutinante, absente le plus souvent, est positive dans un certain nombre de cas dont les chiffres correspondent à ce que l'on sait de la fréquence de la tuberculose latente ;

« 4° Par conséquent, en pratique, une *séro-réaction positive*, chez un sujet suspect, sera un signe de grande valeur pour établir l'existence d'une tuberculose viscérale ; une *séro-réaction négative* n'aura qu'une valeur moindre, puisque l'agglutination fait défaut chez un certain nombre de tuberculeux. Mais l'absence de séro-réaction se rencontre surtout chez les tuberculeux avancés où l'on n'a plus besoin de séro-diagnostic ; elle pourra, dans certains cas, confirmer un pronostic défavorable. — Au contraire, chez un sujet soupçonné de tuberculose, mais sans signe clinique évident et sans symptôme de gravité, l'absence du pouvoir agglutinant paraît avoir une grande valeur pour contribuer à éliminer cette affection ;

« 5° En résumé, la séro-réaction tuberculeuse paraît constituer un procédé rapide, inoffensif pour le malade et d'une grande valeur pour le diagnostic précoce de la tuberculose, surtout chez les sujets suspects de lésions pulmonaires au début. »

Les seules difficultés ont trait, — d'une part, aux détails de technique pour entretenir les cultures liquides dans un état convenable, et, — d'autre part, à l'appréciation de l'agglutination.

Sous le premier point de vue, il convient — d'agiter les cultures au moins une fois par jour, de la même façon, pour conserver leur homogénéité ; — d'éviter l'ensemencement dans un bouillon où la

stérilisation aurait laissé subsister le moindre précipité ; — d'ensemencer toujours des doses semblables de culture mère (de 4 à 5 semaines) pour un volume déterminé de bouillon, de façon à maintenir constamment, dans les mêmes limites, l'aptitude à l'agglutination des cultures successives.

Sous le deuxième point de vue, celui de l'appréciation de l'agglutination, Ed. Hawthorn conseille de faire cette appréciation à l'œil nu plutôt qu'au microscope : on recueille aseptiquement, au doigt du sujet, 1 centimètre cube de sang, quantité suffisante pour obtenir quelques gouttes de sérum parfaitement limpide ; avec celui-ci on fait dans des tubes de faible diamètre des mélanges à 1/5, 1/10, 1/15, 1/20, c'est-à-dire de une goutte de sérum pour 5, 10, 15, 20 gouttes de culture ; on fait également un mélange témoin de la même culture avec un sérum étalon ; enfin, dans un dernier tube, on met un échantillon type de la culture. Puis, tous les tubes sont laissés au repos dans la même situation presque verticale. On observe alors — tantôt, la formation lente de petits grumeaux sans consistance, avec dépôt presque nul et culture trouble (la réaction est *négative*) ; — tantôt, la formation, au bout de 5 ou 6 heures, de petits flocons, d'un dépôt peu abondant, avec clarification partielle du bouillon (la réaction est *douteuse*) ; — tantôt, la formation plus rapide de gros flocons et d'un dépôt abondant et adhérent, avec clarification presque complète du bouillon (la réaction est *positive*) ; — tantôt la formation très rapide d'un dépôt abondant avec clarification complète et rapide du bouillon (la réaction est *positive, intense*). — Il convient naturellement de faire l'examen comparatif des tubes témoins, notamment de celui qui contient le mélange de culture avec le sérum étalon.

Ajoutons avec Ed. Hawthorn : — 1° que le sérum sanguin normal ne provoque pas d'agglutination, ou tout ou moins n'en donne jamais de comparable à celle que produit le sérum des tuberculeux ; — 2° que la créosote, l'eucalyptol, le cacodylate de soude, fréquemment employés dans la thérapeutique de la tuberculose, n'ont, aux doses ordinaires, qu'un pouvoir agglutinogène nul et point du tout comparable à celui du sérum des tuberculeux, contrairement à ce qui a été avancé par divers expérimentateurs.

La réaction agglutinante n'a pas été cherchée seulement avec le sérum sanguin, mais a été employée aussi pour l'étude

des épanchements séreux dont on soupçonnait la nature tuberculeuse (Widal et Ravaut). Il a été constaté que le pouvoir agglutinant des épanchements tuberculeux existe, mais est moins élevé que celui du sérum sanguin des mêmes sujets, et est particulièrement faible dans les cas de méningite tuberculeuse.

E. Romberg a préconisé, mais sans grand succès, la substitution d'émulsions de bacilles de Koch aux cultures homogènes d'Arloing et Courmont.

c) *Le séro-diagnostic dans d'autres maladies.* — Le séro-diagnostic, basé sur la réaction agglutinante, a encore été appliqué, avec des résultats plus ou moins encourageants, au diagnostic de beaucoup d'autres infections : choléra (Achard et Bensaude), pneumococcies angineuses ou pneumoniques (F. Bezançon et Griffon), infections colibacillaires (Widal et Nobécourt, Lesage, Pfaundles, etc.), lèpre (C.-H. Spronck), morve, etc.

**Étude histologique des humeurs.** — L'étude histologico-pathologique des humeurs comprend l'étude de tous les éléments anatomiques qu'elles peuvent contenir : globules rouges et blancs du sang ou de l'urine ; cellules rénales, vésicales, etc., contenues dans l'urine pathologique ; bourgeons néoplasiques expectorés au cours du cancer du poumon, etc., etc. Mais l'étude de tous ces divers éléments se fera plus avantageusement aux chapitres consacrés au liquide sanguin, à l'urine, etc., et nous ne nous occuperons présentement que du cyto-diagnostic.

**CYTO-DIAGNOSTIC.** — On désigne sous ce nom une méthode de diagnostic due à F. Widal et Ravaut, et fondée sur l'étude histologique des sérosités.

On savait sans doute, depuis Metchnikoff, que toute réaction inflammatoire se traduit par un afflux, au niveau du point irrité, de cellules blanches jouant le rôle de microphages ou de macrophages.

On savait aussi, depuis longtemps, que les épanchements séreux renferment, en quantité variable, des cellules endothé-

liales, des globules rouges et des leucocytes : Dieulafoy avait défini l'épanchement pleural histologiquement hémorrhagique ; Lancereaux, Ehrlich, Quincke avaient décrit les éléments figurés qu'on observe dans les liquides transsudés. — Korczyrski et Wernuki en 1891, Winiarski en 1896, avaient même signalé l'importance des lymphocytes dans les épanchements de la plèvre, du péritoine, et dans les œdèmes.

Mais aucun de ces auteurs n'avait envisagé la question à un point de vue d'ensemble, comme une méthode générale de diagnostic.

C'est donc bien à Widal et Ravaut (15 juin 1900) que revient le très grand mérite d'avoir fait, de l'examen histologique des épanchements, une méthode générale de diagnostic, en montrant que la formule histologique des épanchements et des sérosités varie d'une façon à peu près constante et régulière avec leur nature et leur cause.

Sans entrer dans tous les détails de la technique, il nous suffira de dire que le liquide à examiner doit être recueilli aseptiquement, par ponction exploratrice ou évacuatrice, en quantité variable, de 2 à 3 centimètres cubes, au minimum, à 15 ou 20, au maximum ; — que, s'il est fibrineux, il doit être soumis à la défibrination dans des ballons assez résistants, contenant des perles de verre, stérilisés avec leur contenu, et qu'on agite, durant un quart d'heure environ, jusqu'à la coagulation en masse homogène ou en flocons divisés ; — qu'il doit être ensuite soumis à la *centrifugation* dans un tube conique ou effilé à son extrémité inférieure, ou encore dans une pipette, durant dix minutes environ, jusqu'à production d'un culot qui est débarrassé du liquide en excès, et sur lequel culot on prélève des gouttes destinées à être examinées au microscope, après avoir été déposées et étalées sur des lames, puis séchées, fixées à la chaleur à 110° ou à l'alcool-éther, et colorées, dans le premier cas par le triacide d'Ehrlich, dans le second cas par l'une des couleurs suivantes : hémateïne-éosine, thionine, bleu de Unna.

Les préparations offriront alors à considérer : = 1° des *Globules rouges*, colorés en rose par l'éosine, en vert méta-