

en quoi que ce soit la couleur, l'apparence, l'homogénéité du liquide *qui reste un peu acide*. Tandis que le coli-bacille, même atténué, finit au bout de sept à huit jours et souvent beaucoup plus tôt par amener une coagulation soit complète, soit parcellaire du liquide. Au bout de ce temps, l'agitation du lait permet de reconnaître la présence de petits grumeaux, lesquels sont toujours absents quand la culture est faite avec le bacille typhique. Il est certains microbes étrangers au bacille d'Eberth qui, après avoir ébauché des phénomènes de coagulation dans le lait, le rendent au bout de quelques jours à peu près limpide par peptonisation et fluidification des caillots, mais en pareil cas, la réaction du lait est *alcaline*, ce qui est tout le contraire de ce que présente le lait fluide qui sert de culture au bacille typhique.

La pomme de terre avec sa culture typhique à peine visible sur la surface d'une tranche est aussi un moyen de diagnostic capable de rendre des services.

C. Propriétés pathogènes. — Ces propriétés peuvent être utilisées pour le diagnostic du microbe à deux points de vue. On peut rechercher les modifications anatomiques et symptomatiques que provoque à dose suffisante l'inoculation du bacille d'Eberth (voir page 25) et tenir compte en particulier de l'intensité des phénomènes diarrhéiques et de la congestion intestinale. On peut aussi provoquer l'apparition du phénomène de Pfeiffer : le vrai bacille typhique étant rapidement englobé par les leucocytes disparaît vite dans le péritoine d'un animal vacciné contre le bacille typhique, tandis que les microbes pseudo-typhiques ne disparaissent pas et se cultivent.

Un procédé de diagnostic qui offre de la sécurité, mais qui est un peu long, consiste à inoculer à un cobaye des doses croissantes du microbe qu'on soupçonne être du bacille typhique et au bout de 8 à 10 jours examiner les propriétés agglutinantes acquises par le sérum de l'animal. Si ce sérum fait preuve, même à dose diluée, de propriétés agglutinantes vis-à-vis d'un échantillon de vrai bacille typhique, on doit penser que le microbe inoculé sous la peau de l'animal appartenait bien à la race du bacille d'Eberth.

D. Propriétés agglomérantes ou agglutinantes. — Nous sommes ici sur un terrain qui va nous permettre d'achever la réunion des caractères qui impriment au bacille d'Eberth sa physionomie bactériologique. Pfeiffer avait vu qu'une petite quantité de sérum pris sur un animal immunisé contre le bacille typhique jouissait de propriétés préventives très puissantes contre l'infection par ce même microbe. Avant le travail de Pfeiffer, j'avais constaté avec M. Widal, chez un malade du service de mon ami le Dr Faisans, l'existence dans le sang, au dixième jour de la fièvre typhoïde, d'une propriété préventive très puissante contre l'infection expérimentale du bacille d'Eberth. Notre travail publié en 1892 (*Ann. de l'Institut Pasteur*) signalait pour la première fois que le sérum des typhiques, en cours de maladie, possédait des propriétés spécifiques particulières contre l'infection par le bacille d'Eberth. Cependant Bordet, sous l'inspiration de Metchnikoff, montrait que le phénomène de Pfeiffer n'avait pas besoin du péritoine d'un animal vacciné pour être mis au jour. Bordet fit voir que le phénomène d'altération physique du microbe s'observait *in vitro* sous l'influence d'un sérum spécifique. Charrin et Roger avaient antérieurement constaté que le sérum d'un lapin vacciné contre le pyocyanique agglutinait ce microbe.

Après le travail de Bordet, Gruber et Durham étudièrent longuement les moyens d'établir le diagnostic du bacille typhique en faisant agir sur lui *in vitro* le sérum d'animal vacciné, et le sérum d'homme guéri de la fièvre typhoïde. Ils purent ainsi établir que le vrai bacille typhique se faisait remarquer par sa sensibilité particulière vis-à-vis des propriétés agglutinantes du sérum des animaux vaccinés, et des hommes guéris de la fièvre typhoïde. Ainsi fut constituée la connaissance du séro-diagnostic du bacille d'Eberth. M. Widal ayant découvert que la propriété agglomérante n'existait pas seulement dans le sérum des typhiques à la fin, mais dans le cours même de leur maladie s'est servi de ce procédé pour faire non plus le séro-diagnostic du bacille d'Eberth, mais le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.

Aujourd'hui la technique est fixée. Quand on possède un sérum spécifique qui agglomère un échantillon de vrai bacille typhique à une dose donnée, dose que l'on peut chercher très facilement en faisant des dilutions successives de plus en plus étendues, on fait agir la dilution agglutinante minima sur une culture en bouillon du microbe soumis à l'investigation. Si l'agglutination se produit dans ce dernier cas, c'est-à-dire dans la culture du microbe suspecté, comme elle se produisait dans celle du bacille authentique, sensiblement aux mêmes doses et dans le même laps de temps (deux heures au maximum) on en conclut que les deux germes agglomérés appartiennent à la même espèce et que l'un étant typhique, l'autre l'est aussi. Il est bien évident que le défaut de similitude dans les réactions entraîne la conviction que les deux microbes sont de races différentes. La question de dose de la dilution du sérum spécifique révélateur est, on le conçoit, très importante. — En effet, le sérum agglutinant typhique peut, à dose concentrée, présenter quelque action sur divers microbes, coli-bacille, bacille de la psittacose de Nocard, etc., mais à dose très diluée le vrai bacille typhique seul est touché par lui. — Il faut donc, en se servant de ce moyen de diagnostic par le sérum révélateur, faire la comparaison du microbe suspect et d'un bacille typhique authentique. (Voir pour plus de détails le chapitre du *Diagnostic de la fièvre typhoïde*.)

Un nouveau procédé de diagnostic entre le coli-bacille et le bacille typhique a été indiqué par Laschtschenko : le sang défibriné du lapin est bactéricide pour les cultures du bacille d'Eberth et ne l'est pas pour les cultures jeunes du coli-bacille.

Recherches sur le cadavre. — La présence du bacille typhique est constante, dans la période d'état de la maladie, et sa disparition s'effectue avec le déclin de celle-ci. Sa constatation seule peut lever les doutes dans les cas où le diagnostic anatomique est hésitant. Cette recherche se fait sur les coupes colorées après durcissement⁽¹⁾ et sur la culture des organes à l'état frais.

Dans un travail antérieur j'ai rapporté une statistique faite avec M. Widal, dans laquelle nous avons pu isoler onze fois sur douze autopsies le bacille

(1) Pour la coloration des coupes, je signale la méthode de KÜHNE : des coupes fines sont pratiquées sur un fragment de tissu durci et enrobé dans la paraffine suivant le procédé ordinaire. La coupe portée sur la lame, on fait disparaître la paraffine par l'action du xylol, puis de l'alcool absolu. On verse alors sur la coupe quelques gouttes d'une solution colorante contenant : eau 100 grammes, acide phénique 5 grammes, bleu de méthylène 1 gramme, alcool 10 grammes. On laisse la matière colorante en contact avec la coupe pendant 15 ou 50 minutes; on essuie au papier brouillard, on lave avec quelques gouttes d'eau distillée, puis on fait agir soit l'huile d'aniline pure, soit l'huile d'aniline saturée d'auramine pour obtenir la double coloration. On rince avec l'huile d'aniline pure, puis avec le xylol, et l'on ajoute le baume de Canada. Si l'on veut colorer plus rapidement, il suffit, au bout de 4 à

d'Eberth, souvent même à l'état de pureté. Fränkel et Simmonds ont de la sorte cultivé ce microbe 25 fois sur 29 autopsies. Rheiner 5 fois sur 7, Seitz 22 fois sur 24, et A. Fränkel, Heumann, Kefuhl et Merkel l'ont obtenu presque constamment dans leurs recherches. Les organes dont nous avons pu retirer le microbe de la fièvre typhoïde se répartissent de la façon suivante :

Foie, rate, ganglions mésentériques, plaques de Peyer.	constamment.
Muscle cardiaque.	2 fois.
Poumons atteints de bronchite, de broncho-pneumonie ou de pneumonie typhoïde.	6 fois.
Méninges du cerveau.	4 fois sur 8 recherches.
Testicules d'un homme mort en pleine période d'état.	1 fois sur 1.

J'ajoute que plusieurs fois j'ai essayé d'isoler le bacille typhique du sang du cadavre, mais toujours sans succès. Sa présence doit y être absolument exceptionnelle, puisque Fränkel et Simmonds, après nombre de recherches, n'ont pu en trouver qu'une seule colonie.

Sa constatation dans les poumons permet de comprendre les manifestations si fréquentes observées, dès le début de la dothiéntérie, vers les bronches ou le poumon. Son siège dans les centres nerveux nous explique les troubles neuropathiques si graves, apparaissant au cours de la maladie.

Dans un cas de paralysie spinale aiguë survenant pendant l'évolution d'une dothiéntérie, Curschmann a trouvé dans la moelle épinière des bacilles typhiques. Vaillard et Vincent⁽¹⁾ ont aussi constaté la présence de ce germe dans les centres nerveux. Depuis que les recherches se sont multipliées, il est bien peu d'organes ou d'humeurs de l'économie dans lesquelles on n'ait pu la déceler.

Parfois à l'autopsie des typhiques, surtout après une longue maladie, on trouve dans les organes, à côté du bacille type, ou même à son exclusion, d'autres germes plus ou moins rapprochés de lui par leurs caractères de forme, de cultures, de propriétés, mais qui cependant peuvent en être distingués.

Le plus souvent les viscères renferment, à côté du bacille typhique, d'autres germes parmi lesquels le coli-bacille et le streptocoque; il s'agit d'une infection agonique ou cadavérique, plus rarement d'une infection secondaire contractée pendant la vie. L'isolement du bacille d'Eberth, parfois des plus délicats, est facilité par l'emploi du *milieu d'Elsner*, milieu pauvre, dans lequel l'acide phénique, dont nous avons jadis recommandé l'emploi, est remplacé par un autre antiseptique, l'iodure de potassium⁽¹⁾. Voici le mode de préparation : on écrase soigneusement 500 grammes de pommes de terre, qu'on fait ensuite macérer 3 ou 4 heures dans 1 litre d'eau; le liquide est passé sur un tamis, et laissé au repos pendant 12 heures. On décante avec soin, et l'on ajoute de 150 à 250 grammes de gélatine, qu'on fait fondre à feu doux. La réaction du produit est très acide; aussi l'additionne-t-on d'une certaine quan-

5 minutes d'imprégnation par le bleu de méthylène, de passer la coupe quelques secondes seulement dans une solution alcoolique de tannin au dixième (Nicolle), puis de laver soigneusement à l'eau distillée. La coupe est déshydratée et montée dans le baume suivant la méthode classique. On peut remplacer dans la formule le bleu de méthylène par la thionine; la coloration se fait en deux minutes, et résiste parfaitement à la déshydratation par l'alcool absolu, l'huile d'aniline ou l'acétone.

⁽¹⁾ Soc. méd. des hôpitaux, mars 1890.

⁽²⁾ ELSNER, *Zeitsch. f. Hyg.*, 1895, Bd. XXI.

tité de solution normale de soude, jusqu'à ce que la réaction ne soit plus que *très faiblement acide*. On filtre, on stérilise et l'on répartit dans de petits ballons de 100 centilitres; on ajoute ensuite 1 pour 100 d'iodure de potassium, au moment de s'en servir.

On ensemence comme pour les cultures sur plaques ordinaires, en se servant de boîtes de Petri. Au bout de 24 heures, les colonies de coli-bacilles se développent avec leur aspect habituel; celles du bacille typhique sont plus lentes à se montrer; à la 48^e heure, ce sont encore de petits points transparents, à reflets irisés, semblables à des gouttelettes de rosée. La plupart des autres microbes commensaux du bacille typhique apparaissent seulement vers le 5^e ou 4^e jour, à cause de la réaction acide du milieu, et de la présence de l'iodure de potassium. Les milieux de Max Holz, Lösener, Capaldi rendent les mêmes services que celui d'Elsner. Lorsque le coli-bacille est par trop abondant, on peut opérer de la façon suivante : une parcelle de l'organe à examiner est mise en bouillon à 37^o pendant 8 heures seulement; le bacille d'Eberth et le coli-bacille se développent rapidement, sans avoir le temps de produire des précipités. On ajoute alors 1/2 centimètre cube de sérum agglutinant; le bacille d'Eberth ne tarde pas à se déposer au fond du tube, à l'exclusion du coli-bacille. Le liquide est soigneusement décanté; et le dépôt renferme presque uniquement le bacille typhique, qu'il est facile d'isoler (Chantemesse et Ramond).

Recherches sur le vivant. — Le germe typhique peut devenir, dans certaines conditions, pyogène. La première mention de ce fait a été donnée par A. Fränkel⁽¹⁾, qui n'avait trouvé que des bacilles d'Eberth dans le pus d'une péritonite enkystée, 4 mois et demi après le début d'une fièvre typhoïde. Ebermaier⁽²⁾ sur 8 cas de périostite typhique en observa deux qui aboutirent à suppuration, et il put démontrer, soit dans le sang du périoste, soit dans le liquide venu du tissu osseux, la présence des bacilles typhiques à l'état de pureté.

Valentini⁽³⁾ trouva dans le liquide d'une pleurésie purulente, survenue dans le décours d'une fièvre typhoïde, des bacilles d'Eberth à l'exclusion de tous les autres organismes. Plus récemment M. Achalme⁽⁴⁾ a rapporté l'observation d'une malade atteinte d'un abcès ostéo-périostique du tibia, au début de la convalescence d'une fièvre typhoïde. L'examen microbiologique a démontré l'existence dans le pus du seul bacille d'Eberth. M. Raymond a observé un fait analogue⁽⁵⁾. Dans le pus d'abcès survenus quinze mois après la fièvre typhoïde, M. Vidal et moi avons isolé le bacille typhique.

L'expérimentation sur les animaux confirme ces données de l'observation sur l'homme. Vinay et G. Roux ont injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un lapin 2 grammes de bouillon chargé de bacilles typhiques virulents. Il se forma une nodosité qui, au bout de 5 jours, renfermait du pus séreux contenant des bacilles typhiques à l'état de pureté. J'ai obtenu des résultats semblables dans une expérience très analogue⁽⁶⁾.

⁽¹⁾ MAX HOLZ, *Zeitsch. f. Hyg.*, 1892, Bd. VIII. — LÖSENER, Arbeit. aus dem. kais. Gedsunheitsamte, 1895. — CAPALDI, *Zeitsch. f. Hyg.*, 1896, p. 475.

⁽²⁾ Ueber Knochenerkrankungen bei Typhus; *Deutsch. Archiv f. klin. Med.*, Bd. XLIV, 1889.

⁽³⁾ *Berlin. klin. Woch.*, avril 1889, n° 17.

⁽⁴⁾ Société de biologie, 21 juin 1890.

⁽⁵⁾ *Soc. méd. des hôpitaux*, févr. 1891.

⁽⁶⁾ *Société médicale des hôpitaux*, juillet 1890.

Sur le vivant, la présence du bacille typhique n'est constatée qu'exceptionnellement dans le sang de la circulation générale. Signalons les cas d'Ettlinger, Teissier, Thiemich, Sabrazès et Hugon (1), etc. Suivant la loi de Wyssokowitsch (2), ce microbe se cantonne dans les organes. Cependant, dans le sang de la grande circulation pénètrent les bacilles venus par les lymphatiques de l'intestin. L'infection sanguine est au maximum au moment de l'apparition des taches rosées. Celles-ci, d'après Neuhauss (3), seraient produites par des embolies bacillaires.

Philippowicz, Lucatello et nous-même avons maintes fois trouvé le bacille typhique dans la culture d'une goutte de sang de la rate ponctionnée avec un trocart capillaire aseptique pendant les dix premiers jours de la maladie.

Le bacille se rencontre dans les matières fécales, surtout à partir du huitième jour (Chantemesse et Widal, Wathelet, Karlinski, etc.), dans les urines (Neumann, de la Faille, Besson, Smith, etc.) (4). On le découvre en certains cas dans les produits de l'expectoration. Il n'est point rare de le trouver au niveau des ulcérations des organes lymphoïdes de la gorge (Chantemesse et Widal); dans l'exsudat des alvéoles pulmonaires.

La fièvre typhoïde guérie, le bacille typhique peut rester cantonné en certains points de l'organisme, constituant une lésion locale, dans laquelle il conserve sa vitalité et sa virulence. La maladie terminée depuis 6 mois, 9 mois, 15 mois et 4 ans, on a pu trouver le bacille typhique dans une vésicule biliaire (Dupré, F. Ramond et Faitout), dans une lésion ostéo-périostique (5), dans le pus d'abcès. Certaines observations cliniques permettent de supposer une persistance encore plus longue du bacille typhique dans l'économie (6).

Le bacille d'Eberth ne se rencontre seulement pas chez les typhiques; il peut vivre à l'état de saprophyte dans le tube digestif de l'homme indemne de toute dothiéntérie antérieure ou actuelle. Lösener, Remlinger et Schneider (1897) ont signalé sa présence dans les matières fécales d'individus sains. On conçoit l'importance d'une telle constatation, et la lumière qu'elle jette sur l'étiologie dite spontanée de la fièvre typhoïde, survenant à l'occasion de causes banales.

Inoculation aux animaux. Infection et intoxication typhiques expérimentales.

— Avant de tenter toute inoculation aux animaux, il est une supposition qu'on peut faire *a priori*, c'est que l'infection typhique sera difficile à réaliser. Nous ne connaissons pas une seule espèce animale qui prenne spontanément la fièvre typhoïde. Jamais les vétérinaires n'ont constaté les lésions si caractéristiques de la dothiéntérie chez les mammifères (7). Les animaux qui vivent à l'état

(1) ETLINGER, Thèse de doctorat, Paris, 1894. — TEISSIER, *Arch. méd. exp. et comp.*, juillet 1895. — THIEMICH, *Deutsch. med. Wochens.*, 1895, n° 55.

(2) Ueber die Schicksale der im Blut injicirten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter, *Zeitschrift f. Hygiene*, Heft I, Bd I.

(3) *Berlin. klin. Wochens.*, 1886.

(4) NEUMANN, *Berlin. klin. Wochens.*, 1890, n° 6. — DE LA FAILLE, Bactériurie dans la fièvre typhoïde, Thèse de doctorat, Utrecht, 1895. — BESSON, *Revue de médecine*, 1897. — SMITH, *Soc. de méd. de Londres*, 1897.

(5) ORLOFF, *Wratch*, 1889, n° 49.

(6) CHANTEMESSE, *Soc. des hôpitaux*, juillet 1890. — Löw, *Soc. imp.-roy. de méd. de Vienne*, 26 novembre 1897.

(7) Voy. SUTTON, Typhoid fever in animals; *Pathological Society of London*, *Med. Times*, 1885, p. 625. — SEMMER, Typhus bei Hunden, Pferden u. Ratten, *Fortsch. der Med.*, 1886, p. 149. — Voy. pour plus de détails GRIESINGER, *Traité des maladies infectieuses*, trad. française, 1877, p. 258 et 259. — ACHARD, *Société de biologie*, 1896. — F. RAMOND, Thèse de doctorat, Paris, 1898.

de domesticité, soumis autant et plus que nous-mêmes à toutes les causes d'insalubrité, paraissent se montrer réfractaires à ce virus.

Ce qu'on a appelé la fièvre typhoïde des chevaux ne ressemble aucunement à la dothiéntérie humaine. L'assimilation qu'a voulu faire Servoles ne résiste pas à l'examen.

Si l'infection typhique peut être produite chez des animaux, elle ne s'effectuera qu'en violant brutalement la résistance organique par l'introduction de fortes doses de virus et par l'inoculation de germes typhiques très virulents. Ce fait explique que les efforts tentés avant la découverte du bacille et de sa culture pure n'aient abouti qu'à des résultats médiocres, dans lesquels les infections étrangères à la dothiéntérie jouaient le principal rôle.

Dès l'année 1867 Murchison avait fait manger à un porc des garde-robes de typhiques; l'animal conserva toujours une santé parfaite. Klein (1) renouvela ces expériences sur de nombreuses espèces animales domestiques. Des singes ont été soumis à des diarrhées artificielles par l'huile de croton et nourris de déjections typhiques, sans résultats.

Birch-Hirschfeld a fait absorber à des lapins de grandes quantités de selles typhiques et leur a donné une maladie caractérisée par de la fièvre, de l'amaigrissement et de la diarrhée. L'autopsie montrait l'hypertrophie de la rate et des follicules intestinaux, parfois même l'ulcération des plaques de Peyer. En opérant avec des déjections diarrhéiques non typhiques, on voyait apparaître une faible augmentation de volume des follicules lymphatiques, mais jamais d'ulcération. Entre les mains de Bahrtd (2), les expériences de Birch-Hirschfeld n'ont abouti qu'à des résultats négatifs. Motschutkoffski (3) a fait chez l'homme et chez des animaux des inoculations avec du sang pris sur des typhiques; il n'a pas réussi à produire une maladie. Klebs et Chomjakoff (4) ont tenté maintes fois de donner la fièvre typhoïde à des lapins. Ils ont utilisé soit des cultures d'un bacille qu'ils considéraient comme spécifique, soit des garde-robes typhiques qu'ils faisaient manger aux animaux, qu'ils introduisaient dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans le péritoine. Les résultats, comme on pouvait s'y attendre, ont été très variables, suivant le lieu de pénétration des substances et suivant la dose employée. Au dire de Klebs, la plupart sont restés douteux; beaucoup d'animaux ont succombé avec un abaissement de température. Ils présentaient un gonflement des follicules de l'intestin et de la rate; quelques-uns montraient, dans les tuniques intestinales et dans les follicules, des bacilles de longueur variable, à extrémités obtuses ou pointues, parfois en filaments. C'étaient précisément des filaments semblables que Klebs avait trouvés dans les tuniques intestinales humaines.

Le premier qui entreprit des expériences avec la culture pure du bacille typhique fut Gaffky. Il fit ses tentatives d'infection sur un grand nombre d'espèces animales, le singe notamment, et n'obtint aucun résultat positif.

E. Fränkel et Simmonds (5), reprenant ces recherches, sont arrivés à des constatations tout opposées. Une seule des six injections faites à des cobayes

(1) *Reports of the medical Officer of the privy Council and local Government board*, 1875.

(2) *Archiv. der Heilkunde*, 1876.

(3) *Centralblatt für medicinische Wissenschaften*, 1876.

(4) Cités par GAFFKY.

(5) *Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus*; Hamburg u. Leipzig, 1886.

donna des résultats positifs : coloration rouge foncé de la rate avec augmentation de volume, hypertrophie des ganglions mésentériques et des plaques de Peyer, bacilles typhiques dispersés dans la rate. Chez les lapins et les souris, les résultats obtenus étaient encore plus typiques : hypertrophie de la rate et des ganglions mésentériques, gonflement des plaques de Peyer et des parenchymes du foie et des reins. Les auteurs ont jugé qu'ils avaient démontré le caractère spécifique du bacille typhique inoculé aux animaux.

A. Fränkel⁽¹⁾ a confirmé leurs résultats et utilisé le procédé expérimental dont s'étaient servis Nicati et Rietsch. Il a introduit des bacilles typhiques directement dans le duodénum de 14 cobayes et obtenu 7 fois un résultat positif. Du troisième au septième jour après l'inoculation, les animaux succombaient. L'autopsie montrait les microbes d'Eberth dans la rate hypertrophiée, dans les plaques de Peyer, dans les parois du gros et du petit intestin. Une seule fois, il vit une ulcération circulaire, récente, mesurant 1/2 centimètre de diamètre. Les ganglions mésentériques augmentés de volume, rougeâtres, étaient parsemés de taches hémorragiques, et le foie, de couleur jaune clair, présentait par places des flots décolorés dus à des troubles de nutrition. Le sang était privé de bacilles, mais ceux-ci existaient en grand nombre dans la tunique sous-muqueuse de l'intestin et les plaques de Peyer. Ivan Michaël⁽²⁾ et Fodor⁽³⁾ ont fait des expériences en petit nombre qui ont abouti aux mêmes constatations. Le travail très consciencieux de Seitz⁽⁴⁾ vint confirmer les assertions des auteurs précédents. Ainsi les travaux de E. Fränkel et Simmonds, de A. Fränkel, de Michaël, de Fodor, de Seitz, infirmaient les conclusions de Gaffky. Il semblait désormais acquis que les souris, les cobayes et les lapins étaient susceptibles de contracter la fièvre typhoïde. Ce fait, d'une importance considérable, ouvrait à la médecine expérimentale et à la thérapeutique un champ de recherches précieuses. Malheureusement les contradictions ne devaient pas tarder à apparaître : Sirotinin⁽⁵⁾ d'une part, Beumer et Peiper⁽⁶⁾ de l'autre, en répétant les expériences des auteurs précédents, ont apporté des affirmations non moins catégoriques et absolument opposées.

D'après ces savants, les animaux succombent à une intoxication et non à une infection typhique. Les produits solubles fabriqués par les bacilles dans le bouillon et inoculés avec celui-ci sont la cause des lésions anatomiques et de la mort (Sirotinin). Le bacille typhique inoculé en grande quantité tuerait les animaux tout comme le feraient les microbes non pathogènes tels que le *b. subtilis* ou le *m. prodigiosus* (Beumer et Peiper). Il n'y aurait donc pas une multiplication des germes inoculés, c'est-à-dire une véritable infection.

Les expériences que nous avons faites sur ce sujet dès 1886 nous ont fait prendre parti, M. Widal et moi, pour la théorie de l'infection. En inoculant sous la peau de cobayes pleines des bacilles typhiques, nous retrouvions ces microbes vivants dans les organes des fœtus. Nous avons fait voir que la cause des diver-

(1) A. FRÄNKEL. Zur Lehre von den pathogenen Eigenschaften des Typhusbacillus; *Centralblatt für klinische Medizin* 1886, n° 10.

(2) *Fortschritte der Medizin* 1886, n° 11.

(3) Neuere Versuche mit Injection von Bacterien in die Venen; *Deutsche Medicinische Wochenschrift*, 1886, n° 36.

(4) *Bakteriologische Studien zur Typhus-Aetiologie*; München, Finsterlin 1886.

(5) Die Uebertragung von Typhusbacillen auf Versuchsthiere; *Zeitschrift für Hygien* Bd I, Heft 3, 1886.

(6) Bakteriologische Studien über die aetiologische Bedeutung der Typhusbacillen; *Zeitschrift f. Hygiene*, Bd I, Heft 3, 1886.

gences des auteurs résultait des différences de virulence des microbes qu'ils avaient utilisés dans leurs expériences. Nous avons recherché une méthode permettant d'exalter la virulence de ce microbe et de la transformer en une virulence fixe, capable de provoquer chez les animaux une infection à type réglé, toujours semblable à elle-même. En 1892, nous avons [obtenu ce résultat par l'emploi de la méthode suivante. Si, en même temps que l'on inocule dans le tissu cellulaire d'un cobaye 4 centimètres cubes d'une culture typhique sans grande virulence, on injecte dans son péritoine, 8 à 10 centimètres cubes d'une culture de streptocoques exposée au préalable à 60°, l'animal succombe en général à cette double inoculation, en moins de vingt-quatre heures, avec généralisation du bacille typhique. Par la méthode de passages d'animal à animal, nous sommes arrivé à rendre un bacille typhique préalablement inactif assez virulent pour tuer le cobaye à dose de trois quarts de centimètre cube, en injection sous-cutanée ou à la dose de 4 à 5 gouttes en injection intrapéritonéale. Le virus est alors fixé de façon telle, qu'il est capable d'amener la mort en quinze ou dix-huit heures, suivant un cycle déterminé, avec généralisation du microbe dans les organes.

Dans cette infection typhique expérimentale, la température prise d'heure en heure présente en général la marche suivante. Un cobaye dont la température est de 38°,5 au moment de l'inoculation, reste pendant quelque temps dans un état stationnaire. Au bout de deux à six heures, la température oscille autour de 40° et atteint parfois 41°. De la sixième à la douzième heure, la température descend au chiffre normal, puis au-dessous, à 37°, 36°, 35°, 34° et même 32° au moment de la mort, qui survient dans une sorte de collapsus algide.

Quand on inocule dans le tissu cellulaire une dose de virus faible, ou bien lorsqu'on injecte le virus fort sous la peau d'un animal insuffisamment vacciné, on obtient parfois, au point d'inoculation, une lésion locale suppurative. Les parois de l'abcès renferment des cultures pures de bacilles typhiques douées d'une grande virulence.

M. Sanarelli a obtenu au même moment des résultats tout à fait comparables aux nôtres.

Chez les animaux qui ont succombé après l'inoculation sous-cutanée on trouve le bacille typhique à l'état de pureté dans le foie, la rate, etc. La muqueuse de l'intestin grêle et du gros intestin présente une rougeur et un gonflement considérable des plaques de Peyer et des follicules solitaires. Dans l'intestin se voient parfois des ulcérations.

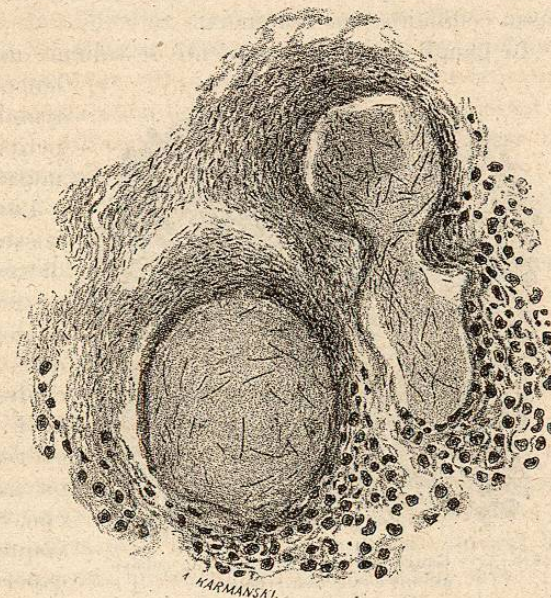


FIG. 4. — Intestin d'un cobaye ayant succombé à une inoculation sous-cutanée de bacilles typhiques.