

Sur les coupes de l'ulcération intestinale et des ganglions mésentériques on constate les lésions suivantes : sur l'intestin, altérations très comparables à celles de l'intestin de l'homme. Les glandes de Lieberkuhn sont détruites en majeure partie; elles ne fixent plus les matières colorantes comme dans la nécrose de coagulation. Le tissu adénoïde de la muqueuse présente une abondante infiltration leucocytaire agglomérée çà et là sous forme de petits foyers. Les vaisseaux sont dilatés, gorgés de sang; quelques-uns sont oblitérés par un coagulum. Dans la muqueuse se voit une énorme quantité de bacilles très fins, difficilement colorables, de longueur un peu variable, ayant les caractères objectifs du bacille typhique. Ils se présentent parsemés dans la muqueuse ou réunis en foyers. Certains vaisseaux oblitérés en renferment un assez grand nombre. Les germes se reconnaissent aussi, mais en petite quantité, dans le tissu cellulaire sous-muqueux.

Le ganglion est très augmenté de volume, infiltré d'un très grand nombre de leucocytes. On trouve dans les fentes lymphatiques et dans la lumière de petits vaisseaux dilatés quelques accumulations bacillaires.

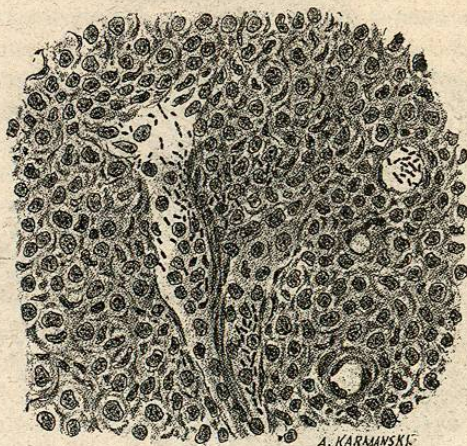


FIG. 5. — Ganglions mésentériques d'un cobaye atteint d'infection typhique.

Les travaux précédents pourraient laisser supposer qu'il est impossible de réaliser chez l'animal, par ingestion de bacilles typhiques, une infection analogue à celle que l'on observe dans la clinique humaine. Les récentes recherches que j'ai faites avec M. F. Ramond<sup>(1)</sup> montrent qu'il n'en est rien, et que, par certains artifices, on peut infecter l'animal par la bouche. Si les auteurs ont échoué à provoquer *ab ingesta* la fièvre typhoïde expérimentale, cela tient à ce qu'ils ne se sont pas suffisamment préoccupés de lutter contre la résistance naturelle des animaux de laboratoire à l'égard de la dothiéntérie.

Pour obtenir une maladie expérimentale analogue à celle de l'homme, il importe de choisir de jeunes lapins, du poids de 800 à 1200 grammes environ. On les soumet à la diète deux à trois jours avant l'expérimentation, puis on leur inocule, une fois par jour, à l'aide de cathétérisme œsophagien avec une sonde molle, de 4 à 5 centimètres cubes de cultures typhiques virulentes, pendant au moins quatre jours. Lors de la première ingestion, nous avons toujours eu soin d'injecter en même temps dans le péritoine 50 gouttes de laudanum de Sydenham.

L'infection revêt plusieurs caractères. Dans quelques cas, l'animal semble se rétablir; mais vers le huitième ou le dixième jour, la température monte brusquement; l'appétit disparaît, la diarrhée survient, le plus souvent très abondante. L'amaigrissement est rapide, et le lapin, dans un état d'abattement considérable, reste blotti au fond de sa cage, les oreilles pendantes, la tête rentrée dans les épaules, les yeux mi-clos. La température se maintient de 1°,5 à 2° au-dessus de la normale.

<sup>(1)</sup> CHANTEMESSE et RAMOND, *Soc. de biologie*, 17 juillet 1897. — F. RAMOND, Thèse de Doctorat, Paris 1898.

Du douzième au quinzième jour après le début des accès fébriles, l'animal semble sortir de son état de stupeur; il mange de nouveau, la diarrhée cesse, et rapidement, au bout de quatre à cinq jours, il revient à la santé.

On reconnaît dans ce tableau, rapidement esquissé, les grandes lignes de l'infection typhique : incubation plus ou moins longue, infection persistante, accompagnée de troubles digestifs, respiratoires, nerveux, etc., qui sont la caractéristique de la dothiéntérie. D'ailleurs l'épreuve du séro-diagnostic, les constatations faites à l'autopsie, permettent d'affirmer la réalité de l'infection typhique. La propriété agglutinante du sérum sanguin apparaît du huitième au douzième jour après la première ingestion, et persiste jusqu'à la guérison complète. L'examen des viscères démontre la présence du bacille typhique; et les lésions anatomiques du tube digestif, de la rate, des ganglions et du foie, rappellent celles que l'on trouve chez l'homme mort de fièvre typhoïde.

Parfois l'infection évolue plus rapidement; l'animal succombe en quelques jours à une véritable septicémie typhique. Plus souvent les troubles objectifs sont peu marqués; et, n'était la constatation de la séro-réaction apparaissant à époque fixe, rien ne permettrait d'affirmer d'une façon certaine l'existence de cette fièvre typhoïde ambulatoire ou larvée.

Il est également possible de donner la fièvre typhoïde au singe, par la voie digestive.

Les travaux simultanés de Remlinger, ceux de Lépine et Lyonnet sur le chien confirment pleinement les résultats que nous avons obtenus.

*Intoxications.* — Sanarelli en inoculant le produit complexe, non filtré qu'il obtenait en faisant macérer pendant six mois des bacilles typhiques, produisait des phénomènes toxiques chez les animaux. De mon côté, j'ai étudié à plusieurs reprises l'action de la toxine soluble<sup>(1)</sup> dont j'ai indiqué plus haut le mode de préparation. La poule et le pigeon se sont montrés très résistants à la toxine typhique. La grenouille, la souris, le cobaye, le lapin, le mouton, le chien et surtout le cheval subissent ses effets avec une violence variable suivant les espèces. Le cheval, eu égard à son poids, présente une sensibilité très vive.

Une dose de toxine, mesurée à raison de 1 centimètre cube par 80 grammes de poids du cobaye, injectée dans le péritoine de l'animal, le fait périr entre douze et vingt-quatre heures. Si la dose a été moindre, ou si le cobaye a reçu une faible quantité de sérum, insuffisante pour l'immuniser, il peut survivre trois jours. Lorsque la mort a été rapide, on constate à l'autopsie une rougeur vive du péritoine et de l'intestin, de la congestion du foie, de la rate et des capsules surrénales. Quand la mort a été plus lente, la rougeur péritonéale est plus marquée. La cavité du péritoine et celle des plèvres renferment une petite quantité de sérosité citrine et parfois un peu de fibrine. Les poumons sont hyperémiés; les capsules surrénales sont franchement rouges. L'urine contient de l'albumine.

Les premiers effets de l'injection intra-péritonéale ou sous-cutanée, au cobaye, se manifestent par un abaissement de température qui tombe au-dessous de 35°. Le poil se hérissé; l'animal devient somnolent et son corps est agité de petites secousses brusques. Il n'a pas de diarrhée. Si la mort n'est survenue qu'au bout de deux ou trois jours, les dernières heures de la vie sont marquées par des crises de convulsions toniques portant sur les membres et sur le rachis.

<sup>(1)</sup> CHANTEMESSE, *Soc. de biologie*, 25 janvier 1897. — Congrès International d'hygiène, tenu à Madrid, avril 1898.

Le lapin à poids égal est trois ou quatre fois plus sensible que le cobaye. L'inoculation d'une faible dose amène un accès de fièvre. L'injection d'une dose mortelle en deux ou trois heures, 5 centimètres cubes injectés dans la veine de l'oreille d'un lapin de 1000 à 1200 grammes provoque un abaissement de température et une diarrhée jaune, ocreuse, très abondante. Une demi-heure avant la mort, l'animal gît sur le flanc comme paralysé; le pouls est très rapide et la respiration très accélérée; il meurt sans convulsions.

Le gros et le petit intestin sont rouges, remplis de diarrhée. La congestion est si forte qu'il y a parfois de véritables hémorragies dans les tuniques intestinales ou dans les feuillettes du mésentère.

Le foie est très congestionné et les cellules du parenchyme présentent de la dégénérescence granuleuse. Le rein montre aussi une forte hyperémie, en même temps que des lésions des cellules des tubes contournés, et principalement des glomérules. Ceux-ci présentent un exsudat intraglomérulaire. Les endothéliomes de la capsule de Bowmann sont très tuméfiés. La rate est plus ou moins gonflée. Les poumons sont pâles.

Chez le lapin, comme chez le cobaye, le cœur est arrêté en diastole.

Ingérée par la bouche, une dose de toxine, mortelle par inoculation sous-cutanée, se montre inoffensive.

J'ai étudié avec l'aide de mon chef de laboratoire, M. Courtade, l'action de la toxine sur le système neuro-musculaire de la grenouille, sur la respiration du chien, sur la pression sanguine et sur le nombre et la force des battements cardiaques.

1 ou 2 centimètres cubes de toxine, injectés sous la peau ou dans le péritoine de la grenouille, produisent des effets qui se montrent en quelques minutes si la toxine est très active, ou en vingt-cinq ou trente minutes, si elle est plus faible. C'est d'abord une paresse générale, qui gêne la marche et le saut. Les mouvements deviennent de plus en plus difficiles et l'animal ne répond à aucune excitation sensitive. Si on ouvre le thorax on voit le cœur battre très lentement, puis s'arrêter en diastole. La mort est la terminaison habituelle; cependant, même après une période d'immobilité complète, la grenouille peut revenir à la vie.

Pendant la durée de la paralysie, les muscles répondent très bien aux excitations faradiques. Si, avant l'injection, on isole les nerfs lombaires et que par une ligature on serre les parties molles de manière à empêcher toute circulation dans les membres inférieurs, l'excitabilité musculaire persiste pendant l'état paralytique. Donc la toxine typhique n'agit pas à la manière du curare. Elle n'agit pas non plus sur les filets nerveux, car, dans l'état paralytique, l'excitation du sciatique par le courant amène, comme à l'ordinaire, pour la même intensité, la contraction du gastro-œnémien.

La cause de l'impotence musculaire réside dans l'altération des centres nerveux. On sait que la section de la tête d'une grenouille augmente l'irritabilité réflexe de la moelle. Si l'on pratique cette section sur la grenouille intoxiquée, on voit que l'irritabilité réflexe a disparu, et cependant, à ce moment même, l'excitation électrique de la moelle, par action des cordons blancs, détermine encore des contractions très fortes dans les membres.

Les centres cérébraux ne sont paralysés qu'après que l'excitabilité réflexe médullaire n'existe plus.

La faiblesse et la diminution de fréquence des battements cardiaques

peuvent être attribuées à la paralysie des ganglions du cœur. Alors même que cet organe est arrêté en diastole, on peut par des excitations, soit mécaniques, soit électriques, déterminer des contractions. Cette paralysie ganglionnaire est tardive et ne se montre qu'après que les centres médullaires et cérébraux sont atteints.

La médecine expérimentale confirme donc la justesse des vues de Liebermeister sur la valeur pronostique de l'état du pouls dans la fièvre typhoïde.

L'injection de 6 à 7 centimètres cubes de toxine dans la veine du chien amène, au bout de dix à quinze minutes, des modifications profondes dans l'état de la circulation et de la respiration. Le cœur précipite ses battements; le pouls devient rapide et n'est plus influencé par les mouvements respiratoires. La pression s'abaisse peu à peu jusqu'à 4 ou 5 centimètres de mercure.

La respiration devient plus rapide, moins ample; elle peut doubler et même tripler de fréquence.

Ces phénomènes ne sont pas dus à l'hyperthermie; car ils surviennent bien avant que la température ne s'élève. Ils débutent pendant la première heure, et augmentent pendant la seconde heure.

C'est à ce moment que la température commence à s'élever. Pendant cette augmentation, on voit la pression s'élever graduellement et monter de plusieurs centimètres de mercure; mais elle n'atteint pas la hauteur primitive. Pendant cette élévation thermique, le pouls reste toujours fréquent et petit, et la respiration n'augmente pas d'étendue et ne diminue pas de fréquence.

Les vomissements surviennent habituellement pendant la première heure; ils peuvent se répéter plusieurs fois pendant le cours de l'expérience. Ces vomissements paraissent très pénibles et sont précédés d'agitations de l'animal en expérience; la respiration devient irrégulière et le cœur se ralentit. Le tracé de la pression présente alors de grandes oscillations.

On voit, en résumé, que les premiers effets de la toxine sécrétée par le bacille d'Eberth se font sentir sur les centres nerveux, d'abord sur la moelle, ensuite sur le cerveau et en dernier lieu sur les centres bulbaires et cardiaques.

#### B. — MOYENS DE CONSERVATION ET DE TRANSMISSION DU BACILLE TYPHIQUE

De l'étude précédente il résulte qu'un typhique laisse répandre hors de lui les germes de sa maladie :

1° Par les matières fécales; 2° par l'urine contenant de l'albumine; 3° par le sang d'hémorragies intestinales; 4° dans certains cas, par les produits de l'expectoration; 5° par l'ouverture de foyers où se sont entassés anormalement des bacilles; 6° par la voie placentaire chez les femmes grosses. Le premier de ces modes de propagation est de beaucoup le principal.

A quel moment les garde-robes d'un typhique contiennent-elles le microbe d'Eberth? Il est difficile de constater la présence du bacille avant la période des ulcérations intestinales; il s'agit dans la plupart de ces cas d'une difficulté technique plus que d'une absence réelle, car, des germes morbides introduits dans le tube intestinal, avant même le début appréciable de la maladie, beaucoup