

amariles, ne paraîtrait jamais dans les manifestations palustres telles que les fièvres mélanuriques ou typho-malariennes (Vidaillet).

Nous verrons dans l'un des chapitres suivants que M. Sanarelli a proposé le diagnostic bactériologique du choléra.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

S'il n'existe aucune altération anatomique vraiment spécifique de la fièvre jaune, les lésions, comme dit M. Jaccoud, constituent dans leur ensemble « un critérium anatomique plus net et mieux défini que celui de la plupart des maladies infectieuses ». Le typhus amaril est, en effet, le type des maladies stéatogènes. Il est caractérisé encore par une hémolyse toute spéciale et par des phénomènes congestifs et hémorragiques.

Les organes les plus touchés sont avant tout le foie, puis les reins, le tube digestif et enfin la rate.

Le foie est atteint d'une dégénérescence graisseuse semblable à celle que l'on observe dans l'empoisonnement par le phosphore. Il est parfois un peu hypertrophié, mais souvent son volume est normal. Sa couleur jaunâtre lui donne l'aspect classique dit de feuille-morte, de gomme-gutte, de cuir neuf, de peau de chamois. La coloration n'est pas toujours uniforme et la surface de la glande est souvent parsemée de taches rouges congestives.

Le parenchyme est anémié, pâle, sec à la coupe, qui ne laisse écouler que fort peu de sang. Les vaisseaux périlobulaires congestionnés donnent souvent à l'organe l'aspect de foie muscade. « Il y a cependant, dit Sanarelli, une différence capitale entre les deux lésions : dans le foie muscade, la stase siège dans les veines centrales, tandis que dans le foie amaril la congestion répond aux veines périphériques et la zone jaune au centre du lobule. C'est la lésion caractéristique de l'hépatite infectieuse que Hanot a désignée de l'expression heureuse de foie muscade interverti. Le revêtement endothélial des capillaires est gonflé ; quelques cellules endothéliales sont même nécrosées.

« Dans la cellule hépatique, est la lésion la plus caractéristique de l'intoxication amarile. Les éléments du foie sont détruits avec une rapidité que l'on ne retrouve que dans l'empoisonnement par le phosphore. Presque toutes les cellules hépatiques sont frappées de dégénérescence graisseuse. La travée hépatique est détruite et, à sa place, on trouve « un magma de résidus nucléaires, de globules sanguins, de pigments et de granulations graisseuses. » (Sanarelli.)

Le rein présente des lésions de néphrite aiguë parenchymateuse ou hémorragique. Les lésions du glomérule sont celles de toute glomérulo-néphrite infectieuse. Les vaisseaux glomérulaires sont très hyperémiés et leur endothélium est souvent en dégénérescence graisseuse. L'épithélium des tubes urinifères est granuleux ou nécrosé. Le tissu conjonctif intertubulaire est souvent œdémateux. La rate, comme dans la diphtérie, n'est en général pas hypertrophiée.

L'estomac présente des lésions de gastrites aiguës plus ou moins intenses. La surface de la muqueuse est recouverte d'une couche formée de mucus, de cellules épithéliales desquamées et de globules du sang.

L'épithélium cylindrique des conduits excréteurs des glandes de l'estomac est atteint de dégénérescence muqueuse. Dans les glandes pepsinifères ce sont

presque uniquement les cellules adélomorphes qui sont frappées de dégénérescence.

Les capillaires de la couche sous-muqueuse de l'estomac, ceux qui entourent les glandes gastriques sont surchargés de sang ; des hémorragies abondantes infiltrent le tissu conjonctif interglandulaire. Ce sont ces lésions vasculaires qui sont les plus dominantes au niveau de la muqueuse gastrique.

La muqueuse de l'intestin est parfois normale, parfois congestionnée, elle est souvent ulcérée lorsque la maladie a été de longue durée. Ajoutons que les lésions gastro-intestinales sont parfois peu marquées.

Le myocarde est parfois frappé de dégénérescence graisseuse ; on peut observer une péricardite séreuse ou hémorragique. On observe souvent des infarctus des plèvres et du poumon.

Les méninges, la surface de l'encéphale et de la moelle sont hyperémiées, infiltrées de sérosité, parsemées d'hémorragies superficielles surtout au niveau de la moelle lombaire ; ce fait est sans doute en rapport avec la rachialgie du début.

En résumé, dégénérescence graisseuse portant surtout sur la cellule hépatique, altération congestive et hémorragique dominant surtout au niveau de la muqueuse gastrique, telles sont les lésions des plus caractéristiques de la fièvre jaune.

BACTÉRIOLOGIE

L'histoire clinique et épidémiologique de la fièvre jaune prouve à l'évidence que cette maladie est due à un germe spécifique. Depuis une vingtaine d'années, divers bactériologistes se sont efforcés de découvrir ce parasite.

Le premier organisme incriminé a été la prétendue *bacteria sanguinis febrilavo*, trouvée à Philadelphie, en 1878, par Richardson.

Le Dantec, qui avait étudié la fièvre jaune sur place, à Cayenne, avait fait quelques recherches au laboratoire de M. Cornil. Ses conclusions sont que : aucun micro-organisme n'existe dans le sang et les viscères tels que : reins, foie, rate, cerveau. En cultivant les vomissements noirs, il a trouvé des colonies nombreuses d'un bacille. En traitant les coupes de l'estomac par la méthode de Gram, on colore facilement les bacilles qui envahissent la couche sous-épithéliale de la muqueuse. Malheureusement, des inoculations n'ont pas été faites aux animaux.

Gibier aurait isolé, des matières vomies, un bacille qui aurait la propriété de sécréter une substance noire.

Domingo Freire, de Rio de Janeiro, a décrit un microcoque. Il a prétendu, avec les cultures atténuées de cet organisme, pouvoir vacciner contre la maladie.

L'an passé, en 1897, M. Sanarelli⁽¹⁾ a poursuivi, sur la bactériologie de la fièvre jaune, toute une série de recherches qui semblent l'avoir mené à la décou-

(1) Les descriptions bactériologiques qui suivent sont empruntées aux divers mémoires de Sanarelli (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 455, 675 et 753. — *Monographies Cliniques*, n° 8, 15 avril 1898, Masson, éditeur). Espérons que ces recherches seront bientôt confirmées.

verte du bacille spécifique. « Dans la plupart des cas, dit-il, les recherches bactériologiques, pratiquées sur le cadavre même, le plus minutieusement possible, paraissent faites pour désorienter complètement l'investigateur et même pour le décourager. En effet, les cadavres des victimes du typhus ictéroïde se montrent ou bien stériles, ou au contraire totalement envahis, à l'état de pureté, par des espèces microbiennes quelconques, telles que le streptocoque, le staphylocoque pyogène, le coli-bacille, le protéus, etc., microbes qui ne peuvent nullement être considérés comme les agents de la maladie; d'autres fois enfin, on trouve un tel mélange de microbes que leur isolement, leur classification et leur étude exigeraient une somme de travail impossible à réaliser dans une recherche systématique soignée.

« On arrive cependant, en procédant patiemment, à isoler, dans un certain nombre de cas, un bacille spécial, qui à première vue n'a rien de particulier, car sa forme est banale. » Ce microbe, appelé par M. Sanarelli bacille *ictéroïde*, doit être cherché dans le sang et dans les tissus et non pas dans la cavité gastro-intestinale, où, contrairement à ce qu'on pourrait supposer, on ne le trouve jamais.

L'isolement de ce microbe ne serait possible que dans 58 pour 100 des cas, et on ne pourrait le retrouver qu'exceptionnellement sur le vivant. Au commencement de la maladie, le bacille ictéroïde se multiplierait en effet très peu dans l'organisme humain, une très petite quantité de toxine suffisant à provoquer chez l'homme le tableau complet de la maladie.

D'autre part, la toxine facilite le développement des infections secondaires de toute nature. Ces infections secondaires deviennent de véritables septicémies à coli-bacilles, à streptocoques, à staphylocoques, etc., capables à elles seules de tuer le patient; parfois, au contraire, elles se présentent en associations mixtes tellement multiples, qu'elles peuvent, dans les dernières périodes de la vie, transformer le malade en un véritable champ de culture de presque toutes les espèces microbiennes intestinales. (Sanarelli.)

Le microbe ictéroïde décrit par Sanarelli se cultive facilement dans tous les milieux nutritifs artificiels solides et liquides, employés habituellement; il se présente sous l'aspect d'un bâtonnet à extrémités arrondies, disposé généralement par paire, de 2 à 4 de long, et deux fois plus long que large. Cette forme n'est cependant pas constante, elle varie suivant le milieu nutritif; l'âge, etc. Il se colore facilement par les liquides habituels, mais il ne résiste pas à la méthode de Gram. Il présente de 4 à 8 longs cils vibratiles. Par la méthode de Legal-Weil, on n'obtient pas la réaction bleue de l'indol; par la méthode de Kitasato, on l'obtient, mais très faible.

C'est un microbe facultativement anaérobie.

Les réactions de culture les plus caractéristiques sont celles fournies par ensemencement sur plaques de gélatine, ou mieux sur tubes de gélose.

Sur plaques de gélatine exposées à la température de 20°, si les colonies se développent en surface et restent assez éloignées les unes des autres, elles deviennent sphériques, tout en conservant leur aspect brillant et granuleux. Vers le 5^e jour, la colonie présente un aspect tellement caractéristique, qu'une fois connue on peut difficilement la méconnaître; à partir du 5^e ou 6^e jour et à mesure que la colonie vieillit, elle prend une teinte foncée, l'aspect brillant de ses granulations devient opaque à reflets noirâtres et finit par devenir complètement noir, présentant seulement une petite zone arrondie et transparente

au centre de laquelle le noyau se dessine encore avec une limpidité parfaite.

Cette tendance particulière des colonies développées sur la gélatine à devenir plus ou moins opaques constitue un élément diagnostique de valeur, pour distinguer le *bacille ictéroïde* des autres microbes qui auraient pu se dégager à côté de lui.

Il faut cependant déclarer que les colonies développées sur la gélatine n'offrent pas toujours le type morphologique que nous venons de décrire.

Les caractères de la culture du bacille ictéroïde sur gélose pourraient, d'après Sanarelli, aider, dans quelques cas, au diagnostic de la maladie; nous citons tout au long la description de cet auteur.

« Au contraire de ce qui arrive pour la plupart des microbes pathogènes connus, les cultures sur gélose constituent pour le *bacille ictéroïde* un moyen diagnostique de premier ordre; il n'est cependant efficace qu'en certaines conditions, que nous allons établir de suite.

« Si avec l'anse de platine ou avec l'extrémité d'une pipette Pasteur, contenant un peu de sang ou de suc splénique ou hépatique, retiré du cadavre d'un animal ou d'un homme qui n'ait pas présenté des infections secondaires marquées, on ensemence en stries sur la surface d'un tube de gélose solidifiée obliquement et si on place ce tube dans l'étuve à 57°, on observe après 12 à 24 heures l'apparition de colonies éparses sur la surface du milieu nutritif et plus ou moins éloignées les unes des autres suivant la richesse en microbes du matériel ensemencé.

« Ces colonies n'offrent rien de remarquable; elles sont arrondies, grisâtres, un peu évidées, transparentes, à surface lisse et uniforme et à bords réguliers. Si on les laisse dans l'étuve, elles continuent à croître jusqu'à un certain point et restent ensuite stationnaires, comme celles de beaucoup d'autres espèces microbiennes.

« Mais, si après avoir séjourné 12 à 24 heures dans l'étuve à 57°, on suit les cultures à la température extérieure de 20° à 28°, le développement se fait si différemment, qu'on est forcé de le remarquer de suite. En effet, après les 8 ou 10 premières heures, on observe l'apparition, autour des colonies primitives, d'un bourrelet facilement reconnaissable à son relief et à son aspect blanc opaque à reflets nacrés, qui contraste nettement avec la partie centrale, plane, iridée et transparente. »

Ce phénomène est si frappant qu'on peut le constater, même à la lumière artificielle; une fois connu, il laisse une impression tellement claire qu'il suffit d'une inspection superficielle pour distinguer de suite et à l'œil nu une colonie du *bacille ictéroïde* de toutes celles décrites jusqu'aujourd'hui.

Si on laisse la culture à la température extérieure, le *bourrelet nacré* continue à se développer en gardant toujours le même aspect; il devient plus épais et plus proéminent et finit par entourer la colonie primitive centrale d'un rebord ondulé et régulier assez élevé.

Arrivées à cet état, les colonies prennent un aspect caractéristique qu'on pourrait comparer à un *sceau de cire à cacheter*, dont la partie centrale, déprimée, transparente, lisse, légèrement iridée et parfaitement circulaire, est représentée par la colonie développée à l'étuve, tandis que le bourrelet périphérique, très proéminent, d'une opacité nacrée et à contour un peu ondulé, est constitué par la portion développée à la température extérieure.

Si les colonies se développent loin les unes des autres, chacune d'elles donne

lieu à un *sceau* distinct ; si, au contraire, le matérielensemencé est abondant et les colonies développées à l'étuve très rapprochées, alors les bourrelets extérieurs finissent par s'unir et donnent à l'ensemble de la culture un aspect extrêmement curieux. On dirait qu'après avoir étendu sur la gélose une grosse couche de paraffine opaque, on eût pratiqué avec un petit sceau autant d'impressions qu'il y avait de colonies transparentes, circulaires, développées primitivement à l'étuve.

Les jours suivants, ce bourrelet continue à se développer pourvu que la température lui soit favorable (20°-22°).

Si les colonies sont éloignées les unes des autres, on peut observer un autre caractère biologique intéressant. Le bourrelet nacré, après avoir formé une sorte de cratère autour de la petite colonie développée à l'étuve, continue son développement et descend vers les parties déclives du milieu nutritif, où il tombe lentement en formant un petit ruisseau de trementine de Venise.

Si, dans son cours, ce ruisseau en rencontre d'autres, ils s'unissent et finissent par former un fin réseau à mailles irrégulières qui se dirige vers les parties déclives, en laissant les traces profondes des colonies développées primitivement à l'étuve.

Vers le 10^e jour, les cultures commencent de nouveau à changer complètement d'aspect : tous les *bourrelets* et les petits *ruisseaux* qui courent vers les parties déclives, en un mot, toute cette partie de la culture qui s'était développée à la température extérieure, en prenant l'aspect nacré déjà décrit, commence à s'aplatir, à s'amincir, à se liquéfier presque, devient transparente et disparaît enfin presque complètement, en laissant à sa place une fine pellicule transparente qui signale ses limites et garde sa trace.

L'apparition successive de tous ces caractères morphologiques constitue, par son originalité, un exemple encore unique en microbiologie ; elle dépend exclusivement de ce fait que le développement des colonies ictéroïdes sur la gélose diffère suivant qu'il se produit à haute ou à basse température.

En effet, si après avoirensemencé un tube de gélose on le maintient à la température extérieure, on observe le phénomène inverse de celui que nous avons décrit ; les colonies n'ont pas alors l'aspect de celles développées à l'étuve : elles se présentent, au contraire, comme autant de *gouttelettes de lait*, à surface élevée et brillante. Si l'on maintient cette culture à la même température, ces gouttelettes descendent vers les parties déclives, où elles se réunissent les unes aux autres, sans présenter rien de particulier. Si au contraire, à peine cette *gouttelette de lait* est-elle apparue, on met le tube à l'étuve, on voit se former autour d'elle un nouveau *bourrelet*, différent de celui que nous avons vu se développer à basse température, en ce qu'il est lisse, transparent et iridé ; il en résulte que la colonie, au lieu de présenter la forme d'un sceau de cire à cacheter, comme dans le premier cas, présente celle d'un bouton à noyau central plus saillant que la périphérie.

Je crois devoir rappeler que pour constater ces données morphologiques on doit employer la gélose solidifiée obliquement en tubes etensemencer une petite quantité de matériel, dans le but d'obtenir des colonies assez éloignées les unes des autres.

Ces caractères morphologiques du *bacille ictéroïde* sont tellement typiques, qu'ils peuvent être employés dans la pratique, comme un *moyen sûr et rapide pour son diagnostic bactériologique*.

Dans ce but, on doit recommander surtout de bien diluer le matériel qu'on vaensemencer, qu'il soit pur ou contaminé par la présence d'autres germes ; une fois la dilution faite dans un tube de bouillon stérile, on doit pratiquer l'ensemencement du matériel, en passant successivement la même anse de platine dans plusieurs tubes de gélose, comme on procède habituellement pour le diagnostic bactériologique de la diphtérie.

Le diagnostic bactériologique de la fièvre jaune peut donc être fait en vingt-quatre, vingt-six heures au plus, et présente sur celui de la diphtérie l'avantage qu'une fois le bourrelet caractéristique constaté, l'examen microscopique des colonies devient superflu ; on peut donc faire le diagnostic bactériologique de la fièvre jaune, même sans l'aide du microscope.

La seule difficulté consiste en ce que souvent on ne peut pas obtenir du malade ou du cadavre un matériel contenant le microbe spécifique.

Dans les tissus, le bacille ictéroïde est si peu abondant que la recherche est souvent difficile sur les coupes.

Le virus du vomito negro ne se localise pas spécialement au niveau de l'estomac. Pour Sanarelli, la fièvre jaune est une infection du sang et la multiplication des microbes spécifiques a lieu dans l'intérieur des vaisseaux, surtout au niveau des anses et des bifurcations, où ils peuvent plus facilement s'arrêter et proliférer.

« Dans le foie, les microbes ne se trouvent pas en grand nombre ; il faut examiner attentivement et pendant longtemps les préparations colorées par la méthode de Nicolle pour pouvoir les dépister dans quelque anse capillaire, où on les trouve disposés par groupes plus ou moins nombreux. Cette tendance à se grouper dans l'intérieur des vaisseaux caractérise les localisations du bacille ictéroïde dans le parenchyme des organes. En dehors du foie on le retrouve dans la rate, les reins, etc., où on rencontre exceptionnellement des microbes isolés. »

Le bacille ictéroïde est pathogène pour la plupart des animaux domestiques sauf pour les oiseaux.

Il tue la souris blanche en 5 jours, le cobaye en 8 à 12 jours. Le lapin est encore plus sensible que le cobaye ; il est tué en 4 ou 5 jours, après inoculation dans le tissu cellulaire sous-cutané, et en 2 jours, après inoculation dans le sang, quelle que soit la dose employée. On note chez ces animaux des adénites, l'hypertrophie de la rate et du thymus. Chez le lapin, le bacille ictéroïde peut encore déterminer la néphrite, l'entérite, l'albuminurie, l'hémoglobinurie et des hémorragies dans les séreuses.

Chez le chien, l'injection intra-veineuse du bacille ictéroïde détermine une infection dont le tableau clinique et anatomique est celui de la fièvre jaune humaine. Des vomissements fréquents et persistants surviennent immédiatement après l'inoculation. Après le vomissement apparaissent des entérorragies ; les urines se font rares et albumineuses et l'anurie ne tarde pas à s'établir, précédant de peu la mort.

A l'autopsie, on note une stéatose complète du foie, de la néphrite parenchymateuse, avec dégénérescence grasseuse du rein ; on constate encore une gastro-entérite hémorragique.

Chez le singe, on observe une dégénérescence grasseuse du foie, même plus intense que celle que l'on observe chez l'homme.