

disparu on peut encore, comme nous l'avons dit déjà, trouver le bacille dans la gorge; et, en pareil cas, si souvent il a perdu sa virulence, souvent aussi il la garde longtemps. Ainsi Ulmann⁽¹⁾ l'a trouvé virulent dans la gorge des enfants sortant de l'hôpital guéris, une fois sur six environ. D'autres observateurs, dans les mêmes conditions, l'ont trouvé jusqu'à une fois sur deux ou trois (Tobisen⁽²⁾, Sevestre et Méry⁽³⁾). Il n'est pas très rare de le retrouver encore virulent au bout de 20 à 50 jours (Tézenas de Monteil⁽⁴⁾, Silberschmidt⁽⁵⁾). Enfin Golay⁽⁶⁾ l'a vu, dans un cas tout à fait exceptionnel, persister pendant 562 jours.

Dans les fosses nasales, Le Gendre et Pochon ont vu le bacille persister plus longtemps encore avec sa virulence. Ils ont publié l'observation d'un enfant de cinq ans qui a gardé des bacilles virulents dans le nez pendant plus de 18 mois⁽⁷⁾.

Les cultures anciennes sont moins virulentes que les jeunes, mais il suffit de les renouveler pour leur rendre toute leur activité. Ainsi une culture datant de plusieurs mois, qui ne tue un cobaye qu'en cinq ou six jours, en peut tuer un autre en vingt-quatre heures après avoir été renouvelée. L'atténuation obtenue en laissant vieillir les cultures n'est donc qu'apparente, au moins pendant très longtemps. Pour que cette atténuation fût réelle, il faudrait que les cultures jeunes, obtenues par l'ensemencement des vieilles, ne fussent pas plus virulentes que les cultures mères ne le sont elles-mêmes au moment de l'ensemencement.

Roux et Yersin ont pu obtenir du virus atténué en faisant barboter un courant d'air stérilisé dans des cultures en bouillon maintenues à la température de 59°,5. Au bout de quelques jours, en prenant pour semence une gouttelette de ces cultures chauffées et aérées, on obtient des cultures filles qui ne tuent plus les cobayes et plus tard des cultures tout à fait inoffensives. Ces cultures atténuées présentent des caractères un peu particuliers; sur bouillon elles sont plus abondantes au bout de peu de jours, continuent à pousser à 20° ou 22°, redeviennent plus vite alcalines. Ces caractères les rapprochent singulièrement des prétendus bacilles pseudo-diphthériques dont il sera parlé tout à l'heure.

On obtient aussi, mais moins sûrement, une atténuation du bacille de Klebs par la dessiccation à l'air et à la lumière. Au bout de trois mois, on constate parfois que les cultures ainsi traitées ont perdu leur virulence.

Lorsqu'une culture a été atténuée de façon à devenir complètement inoffensive, on ne peut arriver, ou du moins jusqu'ici, on n'a pu arriver à obtenir son retour à la virulence. Mais Roux et Yersin ont pu arriver à renforcer la virulence de cultures très atténuées, ayant encore une légère action sur le cobaye. Ce renforcement a été obtenu en associant au virus diphthérique atténué celui de l'érysipèle. En inoculant aux cobayes un mélange d'une culture de bacilles diphthériques atténués et d'une culture très virulente de streptocoques de l'érysipèle, ils ont tué des cobayes rapidement, alors que d'autres animaux avaient supporté sans périr l'inoculation isolée de la même quantité de chacune de ces cultures. A l'autopsie, ils ont trouvé au point d'inoculation des streptocoques et des bacilles. Après ensemencement et isolement des deux microbes, ils ont obtenu des cultures pures de bacilles redevenus très virulents.

(1) *La diphthérie*, p. 87.

(2) *Centralbl. f. Bact.*, 1892.

(3) *Soc. méd. des hôpitaux*, février 1895.

(4) *Thèse de doctorat*, Lyon, 1894.

(5) *Münch. med. Wochens.*, 1895, n° 9.

(6) *Revue méd. de la Suisse normande*, novembre 1897.

(7) *Soc. méd. des hôpitaux*, déc. 1895.

Bardach⁽¹⁾ est également arrivé à remonter la virulence du bacille atténué, à l'aide de passages chez le chien; et Trumpp⁽²⁾ en injectant, en même temps que le bacille atténué, de la toxine diphthérique: le bacille retiré, le lendemain, du foyer d'inoculation, tuait le cobaye. Plus récemment, L. Martin est parvenu au même résultat par le passage en sac de collodion dans le ventre des lapins, suivant la méthode déjà employée à l'Institut Pasteur pour le choléra⁽³⁾.

Relations entre la virulence des bacilles et leurs caractères morphologiques. — Les bacilles « pseudo-diphthériques ». — Nous devons aborder maintenant une question de la plus haute importance: celle de savoir si les colonies non virulentes obtenues avec une fausse membrane en même temps que des colonies virulentes, ou bien si les colonies non virulentes obtenues après la guérison de la diphthérie, sont bien formées par le bacille diphthérique atténué, ou si elles sont dues à d'autres bacilles, identiques ou très voisins de lui au point de vue morphologique, mais en différant par leurs caractères biologiques.

Loeffler, G. Hoffmann, Escherich, Klein, etc., ont trouvé, non seulement dans la diphthérie, mais dans les angines scarlatineuses et rubéoliques et même assez souvent dans la bouche de personnes bien portantes et n'ayant jamais eu la diphthérie, des bacilles presque identiques au bacille diphthérique, dont ils ne diffèrent que par une longueur moindre, et surtout par leur action sur les animaux. En inoculation sous-cutanée, ces bacilles ne donnent aux animaux qu'un œdème localisé au point d'inoculation, plus ou moins marqué. Parfois cet œdème manque, et l'inoculation n'a aucun effet appréciable. Ces auteurs croient que ce microbe appartient à une espèce différente de celle du bacille de Klebs, et l'appellent bacille *pseudo-diphthérique*. Pour Roux, Yersin, L. Martin, etc., ce microbe au contraire n'est qu'un bacille diphthérique atténué.

L. Martin⁽⁴⁾ a fait remarquer que ces bacilles non virulents ne présentaient que rarement le même aspect que les bacilles virulents, lorsqu'on les examine après les avoir recueillis sur une colonie d'une culture sur sérum. « Le bacille diphthérique, dit-il, ne se présente pas toujours avec la même forme. Nous en distinguerons trois variétés. Il y a des *bacilles longs, intriqués, enchevêtrés*, ce sont les bacilles types de la diphthérie qui sont décrits par tous les auteurs. Il existe aussi des *petits bacilles courts, disposés parallèlement les uns aux autres*; ils paraissent plus gros que les bacilles ordinaires, à cause de leur peu de longueur. Entre les *bacilles longs* et les *bacilles courts*, il existe une forme intermédiaire de *bacilles de moyenne longueur se disposant parallèlement les uns aux autres*. Les colonies de ces trois formes ne se distinguent pas sur sérum: cependant les *bacilles courts* donnent souvent des colonies plus blanches, plus humides, qui continuent à croître, même en dehors de l'étuve, et leur description rappelle singulièrement celle du bacille pseudo-diphthérique donnée par G. Hoffmann. En général, dans le bouillon, ces bacilles gardent les formes allongées ou trapues qu'ils avaient sur sérum. »

La virulence de ces bacilles moyens et courts est en général faible, souvent nulle. Indépendamment des caractères particuliers qu'ils doivent à leur forme

(1) *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 40.

(2) *Centralbl. f. Bakteriologie*, vol. 20, p. 721.

(3) *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 42.

(4) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 559.

et à leur mode de groupement et parfois à l'aspect de leurs cultures sur sérum, qui a été signalé plus haut, ils se distinguent encore des bacilles de Klebs en ce qu'ils se colorent souvent un peu plus facilement, se développent plus abondamment sur gélose, et continuent à pousser à 20° de température seulement. Leurs cultures en bouillon deviennent acides, puis alcalines, comme celles du bacille long; mais l'acidité dure moins longtemps. Les liquides, filtrés, sont très peu toxiques. Cependant, à la dose de 20 centimètres cubes en injection sous-cutanée, ils font maigrir rapidement les lapins, et peuvent les tuer après une cachexie de quelques mois. C. Fraenkel⁽¹⁾, et Spronk⁽²⁾ n'admettent pas que ces bacilles soient diphthériques, parce que, en injectant préventivement du sérum antidiphthérique à un cobaye et en inoculant ensuite sous sa peau une culture pure de ces bacilles courts, cette injection est suivie chez eux d'œdème autour du point d'inoculation, seule manifestation pathologique qu'elle détermine d'ailleurs sans injection de sérum préalable, tandis que si cette injection est faite avant l'inoculation d'une culture de bacilles de Klebs typique, elle rend celle-ci complètement inoffensive. H. Barbier est du même avis que Fraenkel et Spronk⁽³⁾.

Martin oppose à ces objections une argumentation très serrée⁽⁴⁾. Le seul caractère qu'on puisse discuter, dit-il, est que les pseudo-diphthériques ne tuent pas l'animal auquel on les inocule. « Voyons encore quel animal. Il faut dire le cobaye pour les partisans de la séparation. Mais voici un bacille qui tue le cobaye et ne tue pas le pigeon ou le lapin; alors ce bacille diphthérique, vrai pour le cobaye, devient pseudo-diphthérique pour le pigeon, le lapin; ou, au contraire, le bacille qui ne tue pas le cobaye peut tuer des oiseaux, et, pour être logique, l'animal le plus sensible étant le pinson ou le serin, le vrai pseudo-diphthérique devrait être celui qui ne tue pas les petits oiseaux; d'autant plus que Roux et Yersin ont montré que ces bacilles catalogués pseudo-diphthériques, sans tuer le cobaye, peuvent lui donner de l'œdème; prenant alors ce bacille pseudo-diphthérique, ils ont remonté sa virulence en l'associant avec du streptocoque. En bactériologie, on voit que la virulence n'est pas un caractère fixe, elle se perd ou s'acquiert; il en est ainsi pour le bacille du charbon, pour le streptocoque et pour bien d'autres; il en est de même pour la diphthérie et il faut admettre que le bacille diphthérique non virulent peut habiter notre gorge sans donner de diphthérie, comme le pneumocoque et le streptocoque peuvent exister sans pneumonie ou sans érysipèle; la comparaison est d'autant plus permise que, si on examine beaucoup de gorges saines, on trouve des bacilles diphthériques, non seulement de toutes les formes, mais aussi de toutes les virulences, et on peut, chez des gens bien portants, trouver des bacilles qui tuent le cobaye; inversement, si on prend un malade atteint de diphthérie, Roux et Yersin ont déjà montré que des bacilles, virulents au moment de la maladie, deviennent dans certains cas moins virulents au moment de la convalescence et plus tard ne tuent plus le cobaye; et, si on suit les variations de formes, on voit que souvent des bacilles d'abord longs et enchevêtrés deviennent moyens et parallèles en changeant de virulence, et dans les cas nombreux où le bacille persiste longtemps, c'est alors du bacille court, non virulent, que l'on

⁽¹⁾ *Hygienische Rundschau*, 1896, n° 20.

⁽²⁾ *Semaine médicale*, 29 septembre 1897.

⁽³⁾ *La diphthérie*, Paris, 1899, p. 9.

⁽⁴⁾ *Traité des maladies de l'enfance*, tome I^{er}, p. 524-526.

rencontre le plus souvent. L'expérience a permis à Roux et Yersin de transformer un bacille virulent en bacille non virulent. Les mêmes expérimentateurs ont rendu virulents des bacilles très peu actifs, et la seule ressource qui reste aux séparatistes, c'est que personne n'a pu rendre la virulence à un bacille qui en était complètement dépourvu; il est permis d'espérer qu'on pourra un jour ou l'autre combler ce dernier desideratum.

« Retenons de toute cette discussion que, variables dans leurs formes, les bacilles diphthériques semblent former des races que l'expérimentation peut cependant transformer. Nous avons :

« 1° Des bacilles longs, enchevêtrés, très toxiques, très virulents;

« 2° Des bacilles moyens se disposant parallèlement, peu virulents, peu toxiques;

« 3° Des bacilles courts, inactifs pour les cobayes.

« Cette division est vraie le plus souvent, mais rien n'est absolu, et on trouve quelquefois des bacilles longs non virulents et aussi des bacilles courts virulents. Spronk (d'Utrecht) a étudié les différentes formes du bacille diphthérique et il classe en dehors de la diphthérie un bacille court qui ne tue pas les animaux, mais leur donne de l'œdème. « Si, dit-il, le bacille court qui donne de l'œdème était un bacille diphthérique, le sérum antidiphthérique devrait empêcher l'œdème; comme l'expérience montre que le sérum antidiphthérique n'empêche pas l'œdème, le bacille court n'est pas un bacille diphthérique. » Nous ne savons pas si dans la pensée du professeur Spronk tous les bacilles courts doivent être exclus, mais nous pouvons affirmer que *certaines bacilles courts sont cependant des bacilles diphthériques dégénérés*. Voici comment nous pouvons en fournir la preuve :

« Nous avons pris une vieille culture en bouillon datant de huit mois, nous avons ensemencé cette culture dans du bouillon ordinaire, le bouillon est resté stérile; mais pour nous assurer que la culture était bien morte, nous l'avons ensemencée dans une boîte de Petri gélosée; au-dessus de la gélose et après la prise de la gélose, nous avons ajouté du bouillon de veau récemment préparé; nous savions par expérience que, en agissant ainsi, le milieu de culture était très favorable au développement du bacille diphthérique. La semence qui n'avait pas poussé dans du bouillon ordinaire fructifia dans ce milieu, mais donna naissance à un bacille court; la semence provenait cependant d'un bacille long typique, de celui qui nous sert à préparer la toxine à l'Institut Pasteur.

« Ce bacille est resté court dans les cultures suivantes. Inoculé au cobaye, quelle que soit la dose, il ne le tue pas, mais donne de l'œdème. Si on sacrifie l'animal, dans l'œdème on retrouve du bacille court. Mais ce bacille court, artificiellement obtenu, tue les moineaux. Comme nous étions sûr de sa provenance, nous pensâmes que le sérum devait empêcher les moineaux de mourir; nous inoculâmes préventivement du sérum à un moineau et le lendemain nous primes un témoin et le moineau sérum; tous deux reçurent 1/10^e de centimètre cube d'une culture de vingt-quatre heures: le témoin comme ses prédécesseurs mourut en trente-huit heures, le moineau sérum résista. Voilà donc un bacille court qui est bien un bacille diphthérique. L'expérience de Spronk peut démontrer que des bacilles courts ne sont pas des bacilles diphthériques. Mais notre expérience démontre que *certaines bacilles courts sont sûrement diphthériques*. »

Plus récemment, L. Martin⁽¹⁾ a repris les expériences de Spronk, avec quatre échantillons de bacilles non virulents, dont un bacille très court. L'injection préventive de sérum n'a pas empêché la production d'un œdème persistant dans ces quatre cas. Mais, en cultivant ces quatre bacilles dans la macération de viande peptonisée et alcalinisée qui a été indiquée plus haut, L. Martin en a obtenu de la toxine diphthérique tuant le cobaye à 1 centimètre cube en injection sous-cutanée, dans trois cas, et le tuant au $\frac{1}{10}$ en trente heures dans le quatrième. Il a pu neutraliser ces toxines par le sérum antidiphthérique, et celui-ci a empêché les cobayes de mourir. « Ces faits, dit L. Martin, suffisent à montrer combien est artificielle la distinction absolue que l'on veut trouver entre les bacilles diphthériques vrais et les bacilles pseudo-diphthériques. On a souvent observé que des diphthéries d'allures bénignes se terminaient par une syncope mortelle; la bactériologie nous fournit l'explication de ces faits en nous montrant que des microbes peu virulents peuvent sécréter de la toxine; la sécrétion sera lente, l'empoisonnement sera moins rapide, mais ses conséquences n'en seront pas moins fatales. Il faut donc, dans l'intérêt du malade et pour se conformer aux faits, cesser d'attacher une grande importance à ces distinctions subtiles de bacille diphthérique et pseudo-diphthérique et regarder comme atteints de diphthérie tous les malades dont l'exsudat ensemencé fournit sur sérum, en vingt-quatre heures, de nombreuses colonies de bacilles ayant l'aspect et les réactions colorantes de celui de la diphthérie. En agissant ainsi le médecin s'évitera de pénibles surprises. »

La règle que pose L. Martin est, à notre sens, très sage; mais cependant elle doit être tenue pour provisoire. Nous verrons plus tard, en effet, qu'il existe plusieurs micro-organismes fournissant sur sérum des colonies de bacilles ayant les réactions colorantes de celui de la diphthérie, lui ressemblant beaucoup, et qui semblent bien n'être point des bacilles diphthériques. La question du diagnostic bactériologique restera donc en suspens en ce qui concerne les bacilles courts, jusqu'à ce qu'on ait trouvé à ces divers bacilles pseudo-diphthériques des réactions colorantes manquant à celui de la diphthérie.

Relations entre la virulence des bacilles et la toxicité des liquides de culture. — Nous avons vu que le pouvoir toxigène du bacille variait dans des limites très étendues, suivant la composition du liquide dans lequel on le cultive. Il importe de remarquer aussi que, lorsqu'on cultive dans des ballons renfermant un bouillon identique différents échantillons de bacilles diphthériques, on obtient des liquides de toxicités différentes.

Il semblerait qu'il dût y avoir un rapport constant entre la toxicité des liquides et la virulence des bacilles ensemencés. Mais il est bien loin d'en être ainsi: si l'on compare la toxicité de divers liquides filtrés, où l'on a cultivé des bacilles diphthériques de provenances diverses, et qui, avant filtration, tuaient tous les cobayes en vingt-quatre heures, on la trouve très inégale; ce qui prouve qu'à virulence égale certains bacilles donnent de la toxine *in vitro*, et d'autres peu ou pas.

Ceci revient à dire que certains microbes peuvent avoir le même pouvoir toxigène lorsqu'ils sont introduits dans l'organisme animal sous la peau ou dans la veine, et ne présenter au contraire qu'un pouvoir toxigène très inégal dans un autre milieu de culture. Ces observations sont pleines d'enseignements: elles

⁽¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 45.

nous montrent que les déductions pronostiques qui peuvent résulter de l'examen bactériologique, des caractères morphologiques des bacilles examinés, de leur virulence chez l'animal, de leur pouvoir toxigène *in vitro*, de leur nombre même, ne doivent jamais être acceptées sans réserves. Seule, la marche de la maladie, l'état général du malade, etc., nous renseignent sûrement sur sa gravité.

Associations microbiennes dans la diphthérie. — Nous avons vu qu'indépendamment du bacille de Klebs, on trouve toujours dans les fausses membranes diphthériques d'autres micro-organismes. Ceux-ci, d'espèces très variées, sont parfois fort peu nombreux à la surface de la fausse membrane et manquent dans son épaisseur. Ou bien, tout en manquant dans la couche profonde, ils forment à la région la plus superficielle, immédiatement au-dessus des bacilles spécifiques, une couche assez épaisse. D'autres fois enfin ils existent en quantité considérable dans toute l'épaisseur de la fausse membrane.

De ces microbes, coccus variés, bacilles grêles ou épais, etc., un grand nombre sont très vraisemblablement tout à fait indifférents. Ce sont de simples témoins ne jouant aucun rôle actif dans l'évolution de la maladie. D'autres, au contraire, sont capables de modifier cette évolution à des degrés variables et dans des sens différents. On a pu isoler un coccus, qu'on ne rencontre associé au bacille, dans les fausses membranes, que dans les cas d'angines bénignes. On a constaté, par contre, que certains streptocoques, les staphylocoques blancs, et d'autres espèces microbiennes ne s'associaient au bacille de Klebs que dans les diphthéries plus graves que les précédentes, et souvent dans les diphthéries très graves.

Ainsi, dans un bon nombre de diphthéries bénignes, qui guérissent vite et facilement, on trouve dans les fausses membranes, en même temps que le bacille diphthérique, et en grande abondance, un petit coccus dont les grains sont isolés ou disposés deux par deux, mais jamais en chaînettes, et auquel les bactériologistes de l'Institut Pasteur ont donné le nom de *coccus Brisou*⁽¹⁾. Après vingt-quatre heures d'ensemencement sur sérum et de séjour à l'étuve à 37°, ce coccus donne des colonies isolées, arrondies, ressemblant à celles du bacille diphthérique qui les accompagnent, mais en différant par leur transparence, et parce que leur centre n'est pas plus épais que leur périphérie. Les colonies de bacilles de Klebs, entre lesquelles ces colonies de coccus sont disséminées, sont le plus souvent moins nombreuses que ces dernières. Si on recherche leur virulence en les inoculant aux animaux, on reconnaît que les colonies bacillaires très virulentes sont rares ou absentes, que celles de faible virulence sont les plus nombreuses, que certaines ne sont pas du tout virulentes.

Dans les formes graves de la diphthérie, au contraire, toutes les colonies sont le plus souvent virulentes. Mais en dehors des cas où ces bacilles virulents, très nombreux, existent presque seuls dans les fausses membranes, on en voit d'autres où ils sont associés à des micro-organismes divers, le plus souvent à des streptocoques⁽²⁾.

Dans la grande majorité des cas de diphthérie, on trouve des streptocoques sur les fausses membranes. Ils ne paraissent pas modifier la maladie, quand ils sont peu nombreux, quels que soient leurs caractères et ceux de leurs cultures sur gélose; caractères d'ailleurs instables, comme on sait, et ne permettant pas

⁽¹⁾ ROUX et YERSIN, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1890. — L. MARTIN, *idem* 1892. — L. MARTIN, *idem*, 1894.

⁽²⁾ H. BARBIER, *Arch. de médecine expérimentale*, mai 1891.

de distinguer les races de streptocoques entre elles. Mais quand ils sont très nombreux dans les fausses membranes, et que leurs colonies sur sérum forment, au bout de vingt-quatre à trente heures, un semis très serré de petites granulations transparentes, remplissant tous les intervalles des colonies de bacilles diphthériques, il n'en est plus de même.

H. Barbier a nettement établi le rôle pathogénique que jouent ces streptocoques dans les angines diphthériques malignes, à allures septicémiques et à marche rapide. Dans des cas graves de ce genre, il a recherché la virulence de ces micro-organismes, et l'a trouvée considérable. Tous les cobayes inoculés avec les cultures récentes de ce microbe (dans le tissu cellulaire de la cuisse) sont morts en trois ou quatre jours, plus vite que ceux inoculés en même temps avec des cultures de bacilles diphthériques provenant du même malade. Dès le deuxième jour, la cuisse devenait le siège d'une énorme tuméfaction douloureuse, puis les animaux restaient immobiles et blottis dans leur cage, la température s'abaissait progressivement jusqu'à 35°, parfois il survenait de la diarrhée, et l'animal succombait. A l'autopsie, on ne trouvait pas de suppuration, mais une injection marquée avec infiltration séreuse de la cuisse et tuméfaction des ganglions inguinaux; presque toujours il y avait de la péritonite de voisinage ou généralisée, souvent de la pleurésie et de la péricardite. Les liquides de la cuisse et du péritoine, ainsi que le sang du cœur, donnaient des cultures pures de streptocoques. Ces cultures perdent rapidement leur pouvoir de reproduction et de virulence : au bout de six à huit ensemencements, on n'obtient plus de colonies, et des cultures âgées de six jours sont déjà inoffensives. Lorsqu'on badigeonne la muqueuse vaginale d'une femelle de cobaye avec une culture pure récente, on voit se développer une vaginite légère et curable, qui se manifeste par de la rougeur et un suintement muco-purulent; tandis que le même badigeonnage avec une culture pure de diphthérie ne produit aucun effet. Mais si le badigeonnage avec le bacille diphthérique est fait pendant le cours de la vaginite streptococcique, ou même après sa guérison (un mois après dans un cas), il se développe une vaginite diphthérique grave, avec pseudo-membranes se propageant à la vulve, à laquelle les animaux peuvent succomber en quelques jours. Le badigeonnage du vagin avec un mélange de cultures de streptocoque et de diphthérie produit le même effet. L'influence de ces streptocoques sur la marche de la diphthérie, et même sur son développement, est donc bien évidente, et l'expérimentation confirme à cet égard ce qu'enseigne l'observation clinique.

En dehors du coccus Brisou et du streptocoque, on voit encore le bacille diphthérique associé au staphylocoque, et en particulier au staphylocoque blanc⁽¹⁾. Ce dernier, soit associé au streptocoque et au bacille, soit seul avec le bacille, se voit dans des formes graves à symptômes infectieux très intenses; mais on peut aussi le trouver, chez des enfants impétigineux surtout, dans des cas bénins. On trouve aussi le bacille de Klebs associé au coli-bacille, ou au pneumocoque. Lorsque les bactéries de la putréfaction s'associent au bacille et à des organismes pyogènes, elles peuvent déterminer des gangrènes secondaires⁽²⁾. Enfin le bacille diphthérique peut aussi s'associer à divers cocci qui sont capables de modifier la maladie, de la rendre parfois plus grave, et de la compliquer d'infections secondaires, bien qu'ils ne soient pas pathogènes comme

⁽¹⁾ L. MARTIN. — L. MARTIN et CHAILLOU, *loc. cit.*

⁽²⁾ GIRODE, *Revue de médecine*, 1891.

les streptocoques ou les staphylocoques. Tel s'est montré un coccus mal déterminé, et non signalé depuis, isolé en 1891 par H. Barbier⁽¹⁾. Il ne s'est pas montré pathogène en inoculation sous-cutanée pour les lapins, et cependant jouissait de propriétés phlogogènes sur les muqueuses de ces animaux, leur donnait de la vaginite permettant le développement du bacille de Klebs pendant son cours; et, lorsqu'on l'inoculait sous la peau en même temps que le bacille, se retrouvait dans le liquide pleural et les viscères après la mort des animaux. Le bacille diphthérique accroissait donc la virulence de ce micro-organisme.

Le mode d'action des associations microbiennes, dans la diphthérie, est encore imparfaitement connu. L'action du microbe associé sur le bacille est variable. Le coccus Brisou semble capable d'entraver le développement et de réduire la virulence de l'agent spécifique. Le streptocoque est certainement capable, *in vitro*, d'accroître au contraire cette virulence : les expériences de Roux et Yersin, répétées avec les mêmes résultats par Funk, Babès et autres, l'ont établi. Bernheim⁽²⁾ et Bonhoff⁽³⁾ ont reconnu que, de plus, le streptocoque favorise la pullulation du bacille. Bernheim a constaté que le staphylocoque favorisait aussi ce développement. Enfin, De Blasi et Russo Travali ont vu les cobayes succomber plus rapidement à l'injection d'un mélange de cultures de coli-bacilles et de bacilles de Klebs qu'à celle des cultures de ce dernier seul⁽⁴⁾.

Est-ce donc l'accroissement de la virulence bacillaire qui rend particulièrement graves les angines où le bacille est associé aux streptocoques ou aux staphylocoques? C'est peu probable, car cet accroissement n'est pas constant : L. Martin a recueilli les bacilles diphthériques qui étaient associés au streptocoque dans deux cas d'angines mortelles; les cultures de ces bacilles, inoculées à deux cobayes, ne les ont tués qu'en 15 et 22 jours. Plus tard, Chaillou et L. Martin ont repris la même expérience dans cinq cas : le bacille diphthérique provenant de chacun d'eux a été inoculé à un cobaye. De ces cinq animaux, deux sont morts, en 2 et 5 jours; mais les trois autres ont résisté. Ces bacilles n'étaient donc pas très virulents, malgré leur provenance. Mais les streptocoques et les staphylocoques, ou plutôt sans doute les produits qu'ils sécrètent, ont sur le bacille associé un autre effet que d'accroître sa virulence. Ils favorisent son développement, et, de plus, lui permettent de pénétrer dans les humeurs et les organes et d'y pulluler. Les expériences de Cuoghi Costantini⁽⁵⁾ et de Métin⁽⁶⁾ ne laissent aucun doute à cet égard. Ces auteurs ont reconnu qu'en diluant dans du bouillon stérilisé des bacilles de Loeffler, en y ajoutant des cultures de streptocoque ou de staphylocoque blanc, et en inoculant le mélange dans les veines du lapin, le bacille diphthérique ne disparaît pas dans l'organisme comme lorsqu'il y est introduit isolément, et qu'au contraire il s'y multiplie. A partir du moment de l'inoculation et jusqu'après la mort, on le retrouve toujours, de plus en plus nombreux, dans le sang et dans les divers organes des animaux inoculés, en même temps que le microbe associé. Constante chez les animaux soumis à ces inoculations intraveineuses, la pullulation du bacille dans les organes des malades atteints d'angines diphthériques avec streptocoques ou staphylocoques, est loin d'être rare.

⁽¹⁾ H. BARBIER, mémoire cité.

⁽²⁾ *Berliner klin. Wochenschr.*, 1895, n° 4.

⁽³⁾ *Hygienische Rundschau*, 1896, n° 5.

⁽⁴⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896.

⁽⁵⁾ *Policlinico*, juin 1898.

⁽⁶⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 602.