

**Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathologie (le sérodiagnostic) / par Raoul Bensaude.**

**Contributors**

Bensaude, Raoul, 1869-1938.  
Francis A. Countway Library of Medicine

**Publication/Creation**

Paris : Carré et Naud, 1897.

**Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/hykasazn>

**License and attribution**

This material has been provided by This material has been provided by the Francis A. Countway Library of Medicine, through the Medical Heritage Library. The original may be consulted at the Francis A. Countway Library of Medicine, Harvard Medical School. where the originals may be consulted. This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.



Wellcome Collection  
183 Euston Road  
London NW1 2BE UK  
T +44 (0)20 7611 8722  
E [library@wellcomecollection.org](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>



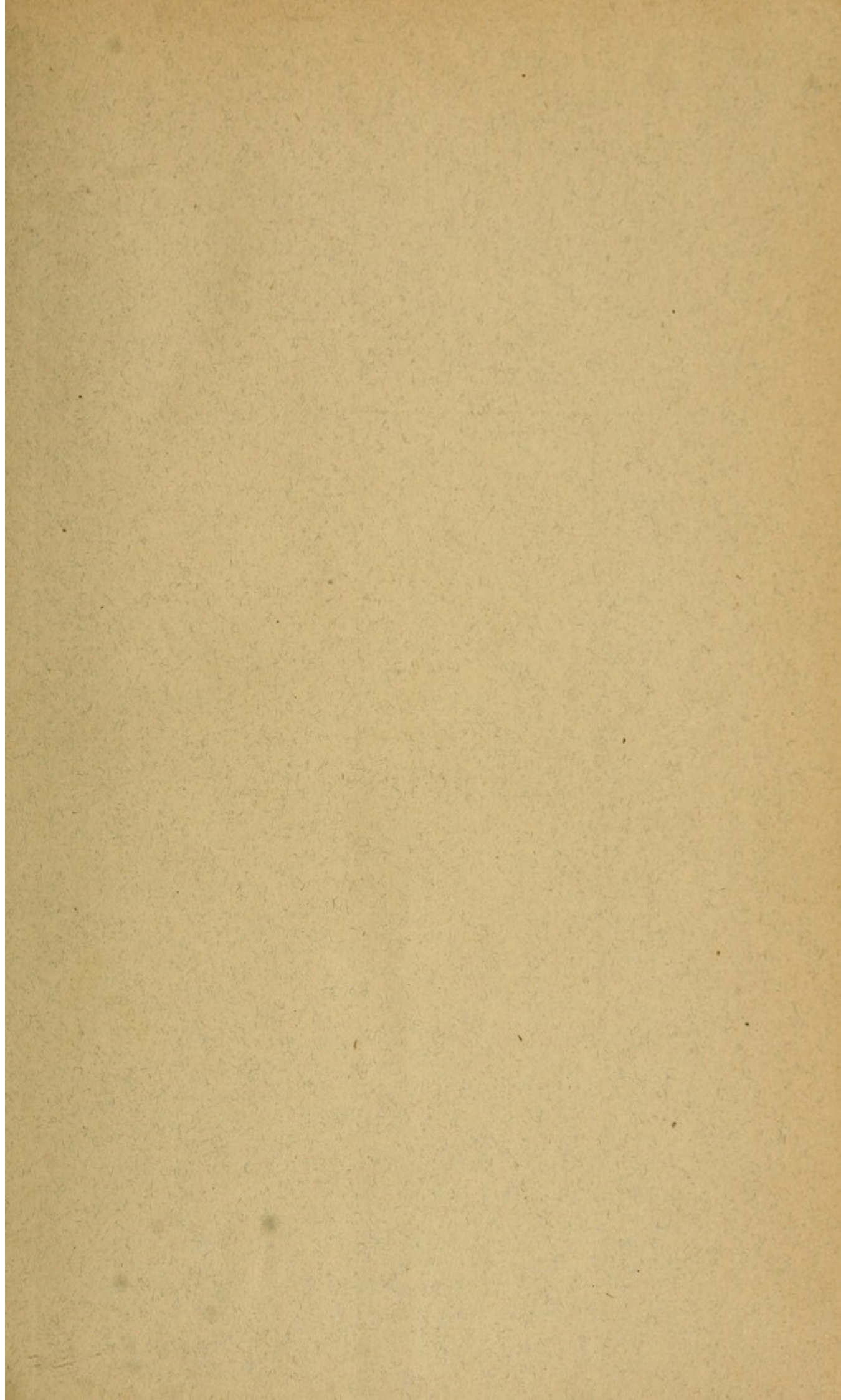


S. R. C.

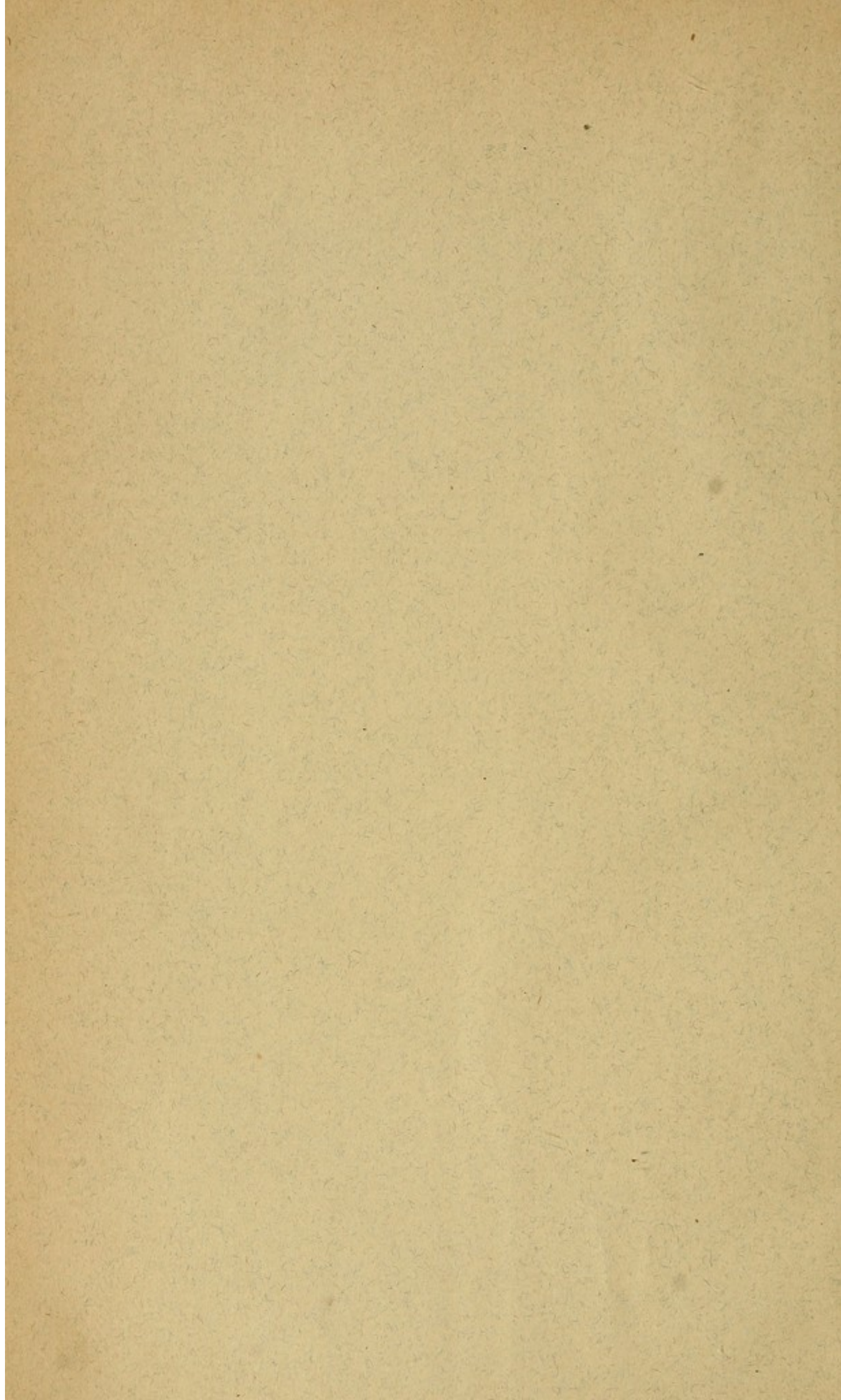
12. P. 80

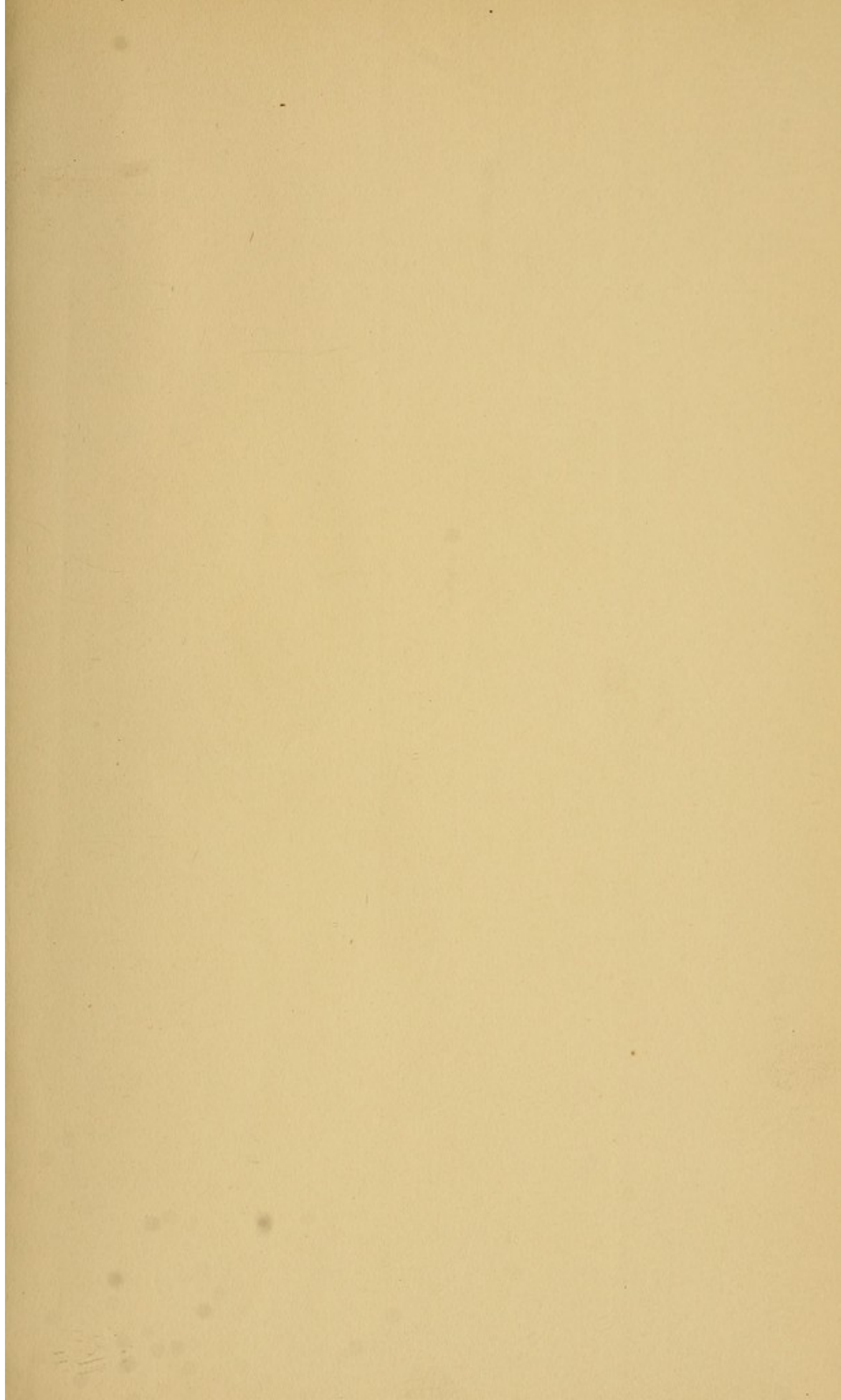


Gertram H. Duxton.

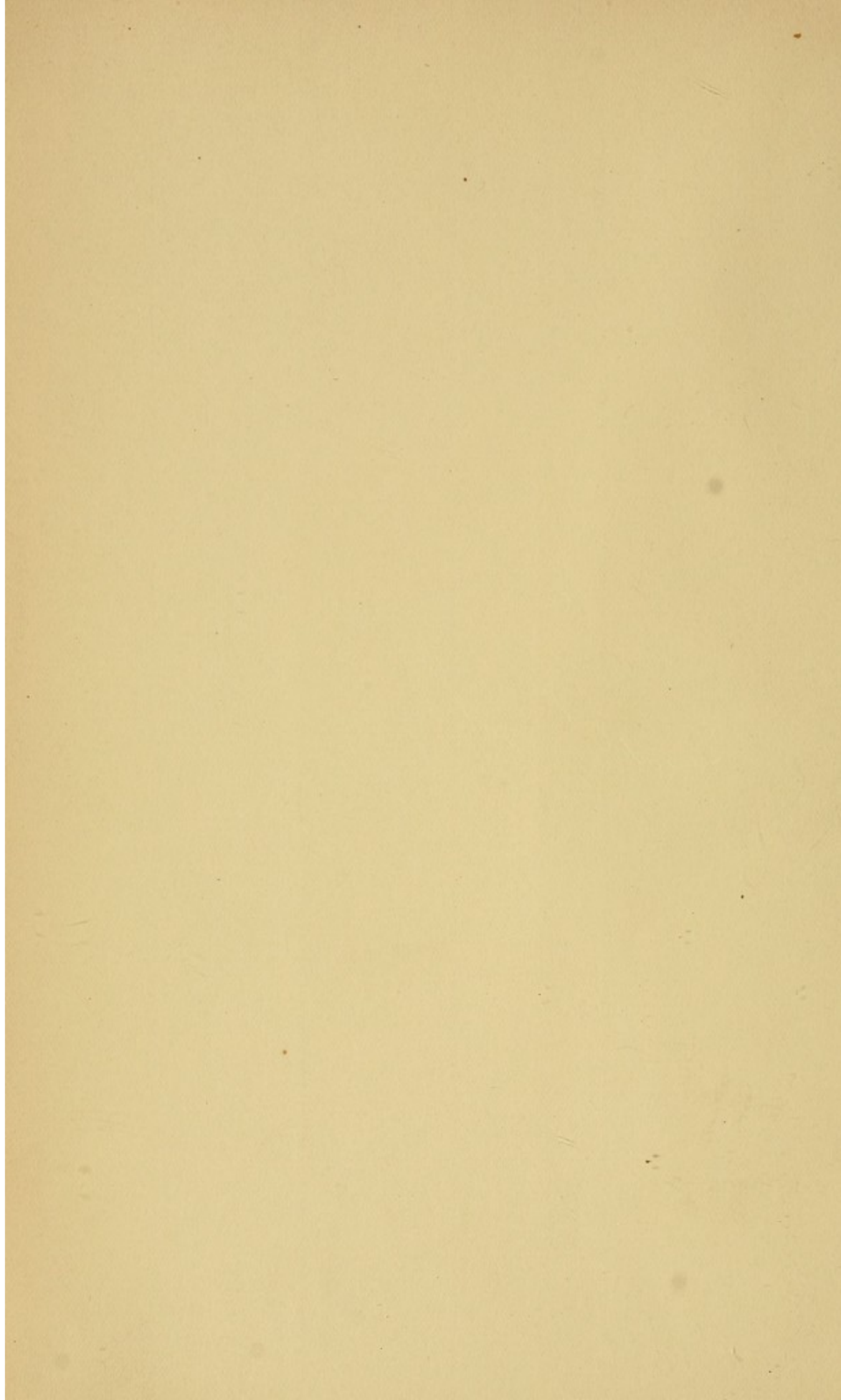


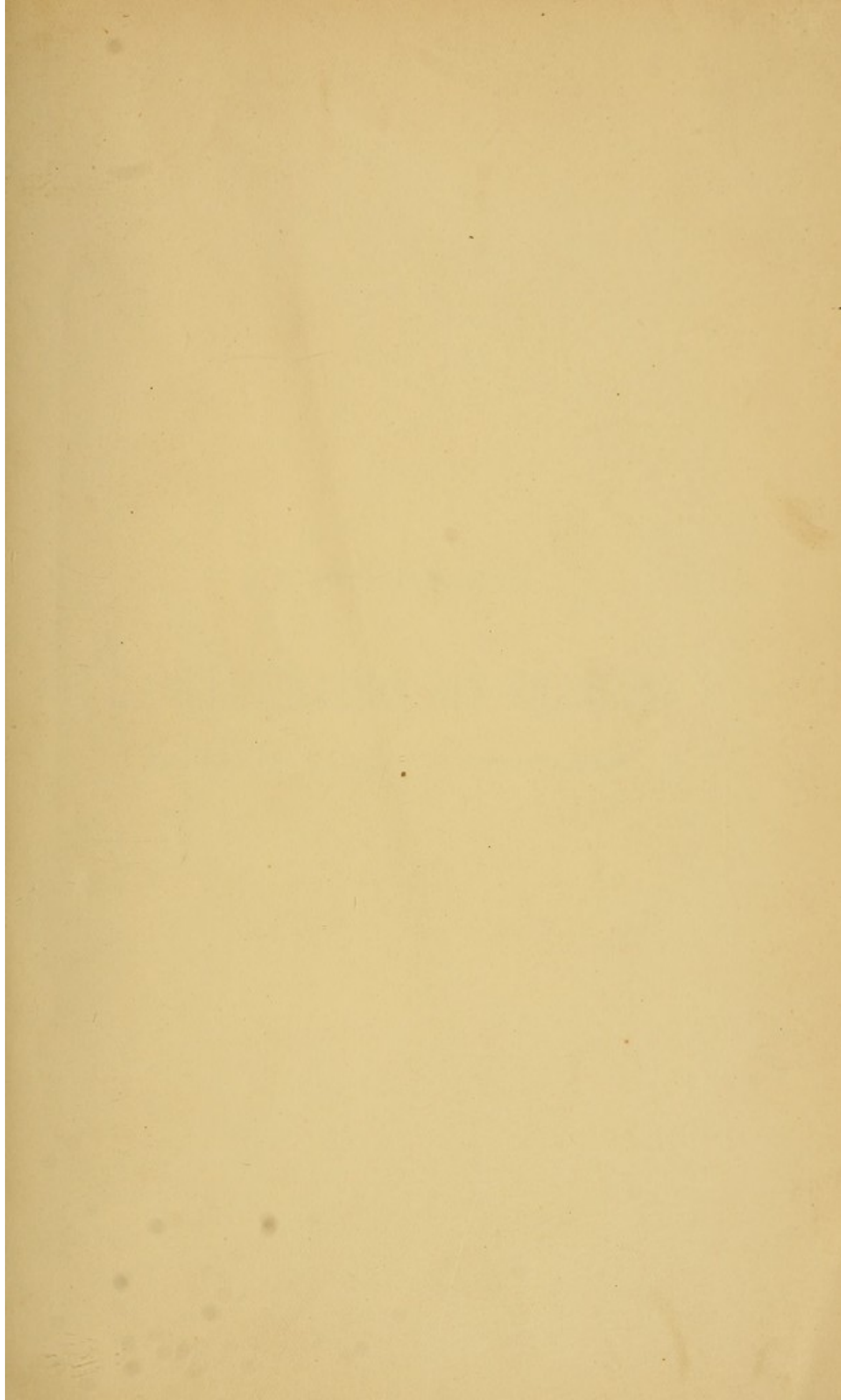

















Digitized by the Internet Archive  
in 2011 with funding from  
Open Knowledge Commons and Harvard Medical School

LE PHÉNOMÈNE  
DE  
L'AGGLUTINATION DES MICROBES  
ET SES APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE





CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.

LE PHÉNOMÈNE  
DE  
L'AGGLUTINATION DES MICROBES

ET SES APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE

(LE SÉRODIAGNOSTIC)

PAR

Le D<sup>r</sup> RAOUL BENSAUDE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS  
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS  
3, RUE RACINE, 3

—  
1897



10401



## DU MÊME AUTEUR.

---

- Adénopathie susclaviculaire dans le cancer de l'œsophage*, en collaboration avec M. le Dr Galliard. Bull. et Mém. de la Société médic. des hôp., 1893.
- Gommes multiples du foie sans sclérose*. Bull. de la Société anat., mai 1894, p. 342-347.
- Dilatations bronchiques du sommet du poumon droit. Hémoptysies abondantes*. Bull. de la Société anat., juin 1894, p. 430-434.
- Thyroïdite à pneumocoques postpneumonique*, en collaboration avec M. le Dr G. Lion. Bull. de la Société anat., juin 1894, p. 444-449.
- Atrophie extrême des organes dans la tuberculose*, en collaboration avec M. Claisse. Bull. de la Société anat., juin 1894, p. 249-251.
- Lymphadénome généralisé du péritoine. Marche suraiguë*, en collaboration avec M. le Dr E. Parmentier. Bull. de la Société anat., mars 1895, p. 243-249.
- Sur la phlegmatia alba dolens et les coagulations sanguines intravasculaires*, leçon de M. le professeur Hayem, recueillie par R. Bensaude. Gazette des hôp., 27 juin 1895.
- Sur un cas d'asystolie aiguë d'origine gastrique*, leçon de M. le professeur Hayem, recueillie par R. Bensaude. Méd. moderne, 13 juillet 1895.
- Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore*, leçon de M. le professeur Hayem, recueillie par R. Bensaude. Gazette des hôpitaux, 24 juillet 1895.
- Sur un cas de leucémie splénique*, leçon de M. le professeur Hayem, recueillie par R. Bensaude. Presse médicale, 1895.
- Du purpura*, leçon de M. le professeur Hayem, recueillie par R. Bensaude. Presse médicale, 1895, p. 233.
- Abcès multiples à streptocoques survenus à la suite d'une injection de caféine chez un enfant atteint de scarlatine et présentant pendant la vie du streptocoque dans le sang*, en collaboration avec M. le Dr Mery. Bull. de la Société de biologie et de la Société anat., janvier 1896.
- Lymphadénie aleucémique mésentéro-intestinale*, en collaboration avec M. Rist. Bull. de la Société anat., janvier 1896.



- Dégénérescence kystique des reins simulant le mal de Bright.*  
Bull. de la Société anat., février 1896.
- L'intubation laryngée, les rares indications actuelles de la trachéotomie chez l'enfant,* en collaboration avec M. Rist. Presse médicale, 22 avril 1896.
- Sur un cas de lèpre avec granulomes lépreux miliaires généralisés. Eosinophilie,* en collaboration avec M. le Dr E. Gaucher. Société de dermatologie, 1896, p. 204-212.
- Fièvre typhoïde chez une nourrice,* en collaboration avec M. le Dr Ch. Achard. B. et M. de la Société méd. des hôp., 31 juillet 1896, p. 679.
- Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et les divers liquides de l'organisme,* en collaboration avec M. le Dr Ch. Achard. C. R. Académie des sciences, 28 septembre 1896, t. CXXIII, p. 503.
- Sérodiagnostic du choléra asiatique chez l'homme,* en collaboration avec M. le Dr Ch. Achard. Presse médicale. Paris, 26 septembre 1896.
- Recherches sur la substance agglutinante,* en collaboration avec M. le Dr Ch. Achard. Archives de méd. expér. et d'anat. pathol., n° 6, novembre 1896.
- Sur l'agglutination des divers échantillons du bacille d'Eberth, etc.,* en collaboration avec M. le Dr Ch. Achard. Société de biol., 21 novembre 1896 et Presse médicale, 25 novembre 1896.
- Infections paratyphoïdiques,* en collaboration avec M. le Dr Ch. Achard. B. et M. de la Société méd. des hôp., 27 novembre 1896, et Bulletin médical, 29 novembre 1896.
- Sérodiagnostic du choléra,* en collaboration avec le Dr Ch. Achard. B. et M. de la Société méd. des hôp., 23 avril 1897.
- Sur l'absence de rétraction du caillot sanguin et de transsudation du sérum dans les diverses variétés de purpura hemorrhagica.* B. et M. de la Société méd. des hôp., 15 janvier 1897.
- Article « Varicelle »,* en collaboration avec M. le Dr Bruhl. Manuel de méd. de MM. Debove et Achard, tome VIII.
-

# TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
AVANT-PROPOS. . . . .	15

## HISTORIQUE.

<i>Revue des principaux travaux sur le phénomène de l'agglutination des microbes.</i> . . . .	17
I. Sérodiagnostic des microbes. . . . .	18
1. Phénomène de Pfeiffer. . . . .	18
2. Phénomène de l'Agglutination. . . . .	20
II. Sérodiagnostic des maladies. . . . .	28
III. Recherches sur la nature, l'origine et la répartition de la substance agglutinante. . . . .	38

## APPLICATIONS DU PHÉNOMÈNE DE L'AGGLUTINATION.

CHAPITRE I. Infection typhoïde. . . . .	49
I. <i>Technique du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.</i> . . . .	49
1. Procédé extemporané. . . . .	51
2. Procédé de culture à l'étuve. . . . .	54
3. Mensuration du pouvoir agglutinatif. . . . .	57
4. Modifications. . . . .	60
1. Titres de dilution du sérum. . . . .	60
2. Emploi des bacilles morts. . . . .	61
3. Emploi du sang desséché. . . . .	62
5. Résumé. . . . .	64
II. <i>Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. — Date d'apparition et date de disparition.</i> . . . .	68



	Pages.
III. <i>Valeur de la méthode du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.</i> . . . . .	80
1. L'absence de la réaction agglutinante implique-t-elle toujours l'exclusion du diagnostic de la fièvre typhoïde. . . . .	80
2. La présence de la réaction agglutinante implique-t-elle toujours l'admission de ce diagnostic. . . . .	84
3. Conclusions. . . . .	94
4. Services rendus à la clinique par la méthode du sérodiagnostic. . . . .	95
5. Observations. . . . .	103
1. Typhoïdettes. . . . .	103
2. Fièvre typhoïde à début apyrétique. . . . .	111
3. Pneumo-typhoïdes. . . . .	115
4. Fièvre typhoïde chez le vieillard. . . . .	125
5. Tuberculose aiguë simulant la fièvre typhoïde. . . . .	137
CHAPITRE II. <b>Infections diverses.</b> . . . .	142
I. <i>Choléra.</i> . . . .	142
II. <i>Fièvre de Malte.</i> . . . .	157
III. <i>Peste.</i> . . . .	163
IV. <i>Infections par le bacille de Nocard. Psittacose (Maladie des perruches infectieuses).</i> . . . .	
1. Caractères du bacille de Nocard. . . . .	165
2. Action du sérum typhique sur le bacille de Nocard. . . . .	172
3. Infections par le bacille de Nocard. . . . .	173
4. Action du sérum des organismes infectés par le bacille de Nocard sur le bacille de Nocard. . . . .	175
5. Action du sérum des organismes infectés par le bacille de Nocard sur le bacille d'Eberth. . . . .	178
6. Résumé. . . . .	179
7. Observations. . . . .	181
V. <i>Infections coli-bacillaires.</i> . . . .	195
VI. <i>Infections par le pneumocoque.</i> . . . .	201
VII. <i>Infections par le streptocoque. (Action du sérum humain, action du sérum antistreptococcique de Marmorek).</i> . . . .	209
VIII. <i>Infections par les bacilles du groupe Proteus.</i> . . . .	213
IX. <i>Tétanos.</i> . . . .	216

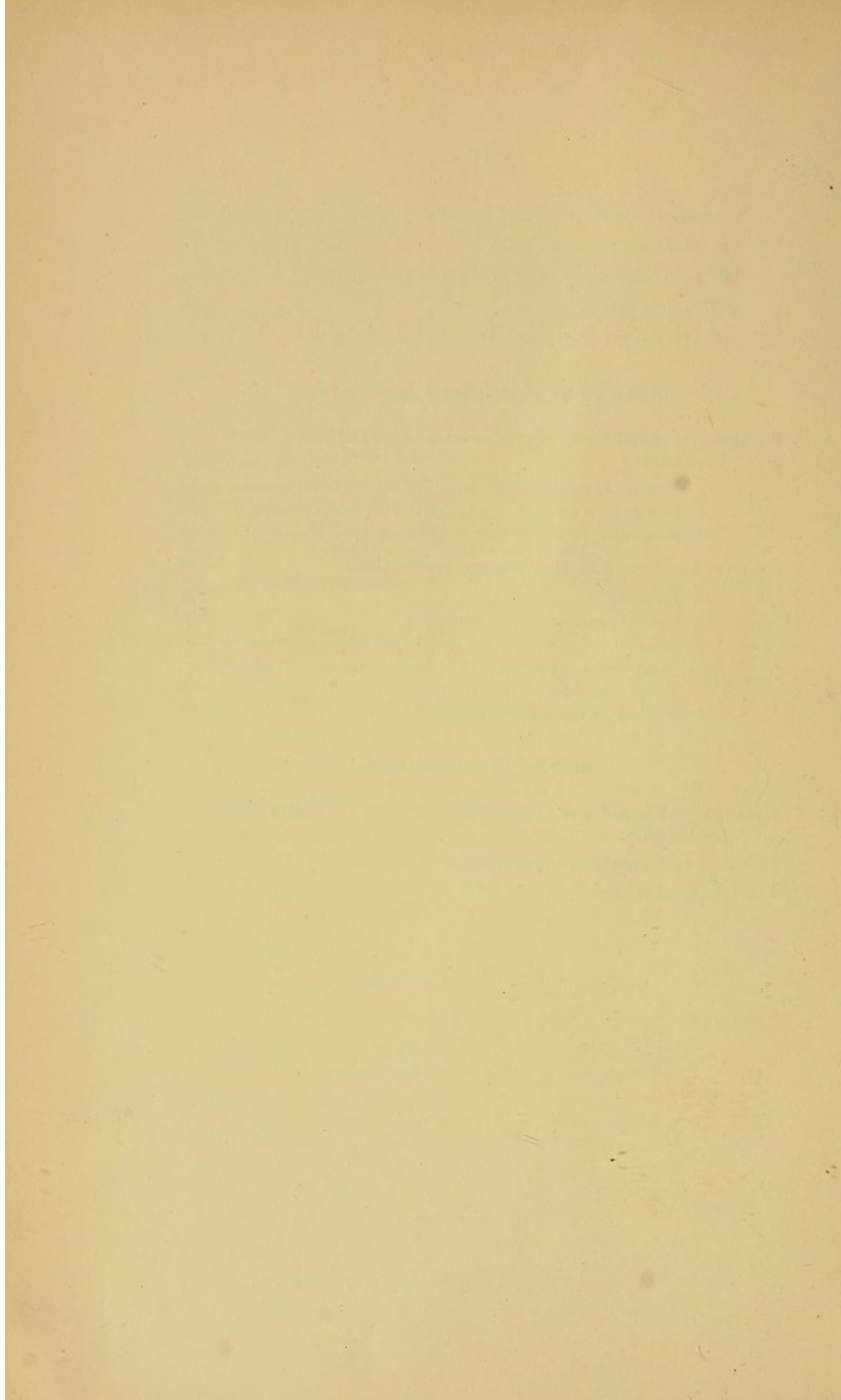
	Pages.
X. <i>Morve.</i> . . . . .	220
XI. <i>Diphthérie.</i> . . . . .	221
XII. <i>Infections par le staphylocoque. Charbon.</i> . . . . .	224
XIII. <i>Péricnemonie.</i> . . . . .	225
XIV. <i>Choléra des porcs.</i> . . . . .	227

## ÉTUDE DE LA SUBSTANCE AGGLUTINANTE.

CHAPITRE III. Répartition de la substance agglutinante dans l'organisme. . . . .	231
1. Réaction agglutinante dans les divers liquides de l'organisme. . . . .	231
2. Passage de la propriété agglutinante à travers le placenta. . . . .	238
3. Répartition de la substance agglutinante dans le sang. . . . .	240
CHAPITRE IV. Nature de la substance agglutinante. . . . .	248
1. Propriétés. . . . .	248
2. Lieu de formation et de destruction. . . . .	252
3. Rapports avec les autres substances contenues dans le sérum (substances bactéricides, atténuantes, lysogènes), relations avec l'immunité et l'infection. . . . .	256
4. Spécificité de la réaction agglutinante. . . . .	265

## RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.

CHAPITRE V. Résumé des recherches originales contenues dans ce travail. . . . .	271
CHAPITRE VI. Conclusions générales. . . . .	274
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE. . . . .	282

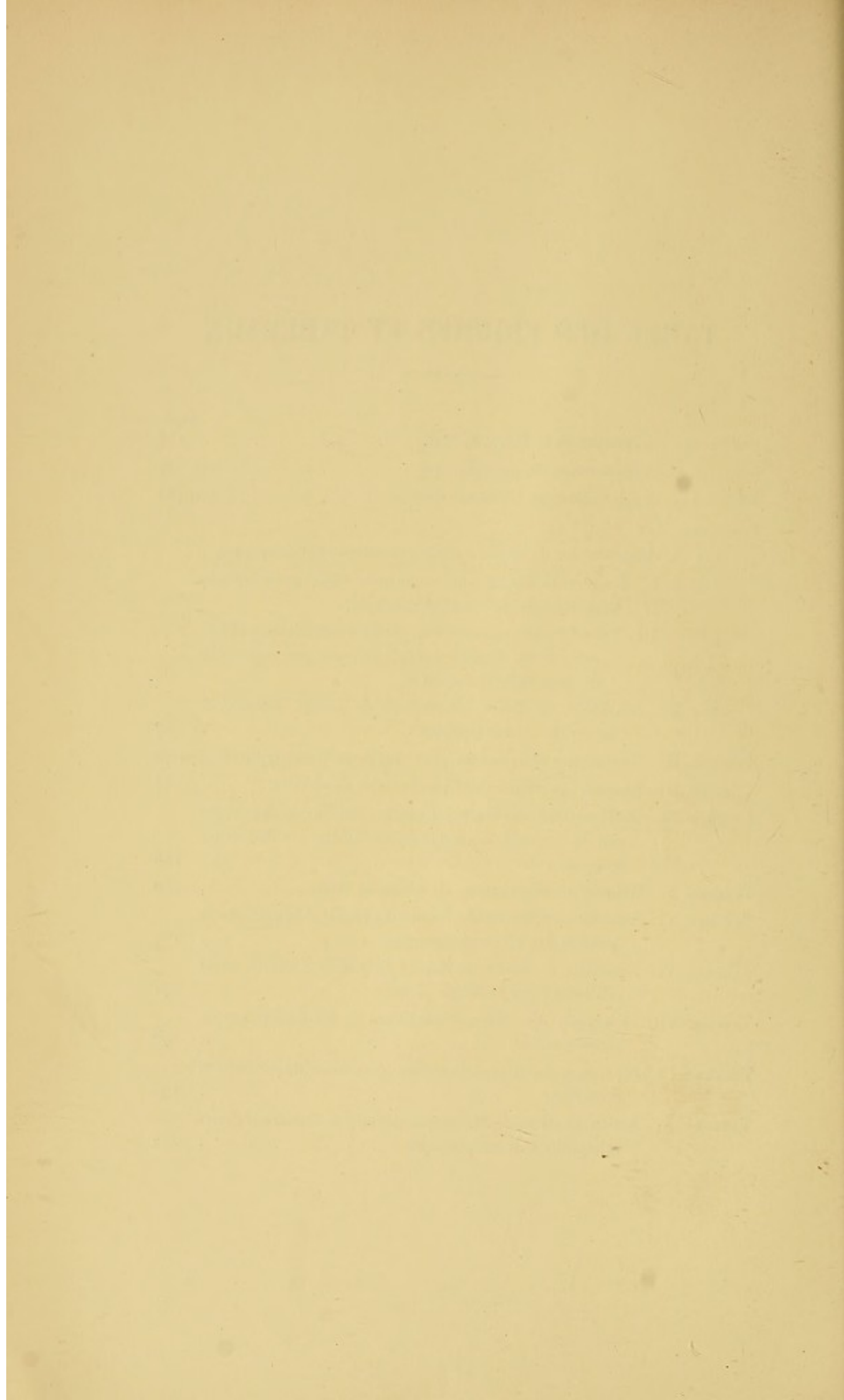




## TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

---

	Pages.
FIG. 1. Le microcoque de la fièvre de Malte.. . . .	158
FIG. 2 à 7. Agglutination du pneumocoque.. . . .	202-208
FIG. 8 à 9. Agglutination de l'oïdium albicans. . . . .	260-261
 PLANCHE	
Fig. A. Agglutination du bacille d'Eberth (réaction macroscopique).	
Fig. B. I. Culture du vibrion cholérique sans addition de sérum.	
II. Agglutination du vibrion cholérique.	
III. Transformation granuleuse du vibrion cholérique. (Phé- nomène de Pfeiffer produit <i>in vitro</i> par le procédé de Metchnikoff-Bordet).	
 TABLEAU I. Sensibilité de divers échantillons de bacille d'Eberth à l'action du sérum typhique. . . . .	67
TABLEAU II. Résumé des observations personnelles de fièvre typhoïde..	70-73
TABLEAU III. Résumé des observations personnelles de choléra. . . . .	144
TABLEAU IV. Différenciation des divers échantillons du vibrion cholérique par le procédé des réensemencements sur de vieilles cultures. . . . .	155
TABLEAU V. Résumé des observations de fièvre de Malte.. . . .	160
TABLEAU VI. Séparation du bacille de Nocard du bacille d'Eberth par le procédé des réensemencements.. . . .	169
TABLEAU VII. Séparation du bacille de Nocard du bacille d'Eberth et du coli bacille par le même procédé. . . . .	171
TABLEAU VIII. Séparation des divers échantillons de coli-bacille par le même procédé. . . . .	197
TABLEAU IX. Séparation des divers échantillons de coli-bacille par l'action du sérum. . . . .	198
TABLEAU X. Action du sérum de Marmorek et d'autres sérums sur divers échantillons de streptocoque.. . . .	212



## AVANT-PROPOS

---

La microbiologie clinique dispose de divers procédés (1) pour reconnaître l'existence d'une maladie infectieuse. Dans un de ces procédés on cherche à mettre en évidence l'agent pathogène dans l'organisme malade. Dans un autre, on essaie de provoquer dans cet organisme une réaction particulière par l'injection de toxines microbiennes (malléine, tuberculine). Le 3<sup>e</sup> procédé utilise, non plus l'action des sécrétions des microbes sur l'organisme malade, mais l'action des sécrétions de cet organisme sur le microbe. C'est sur ce principe qu'est basée la méthode du *sérodagnostic* proposée par M. Widal le 26 juin 1896 à la *Société médicale des hôpitaux* et appliquée par lui au diagnostic de la fièvre typhoïde.

Les travaux de M. Widal ont attiré l'attention générale sur le phénomène peu connu jusqu'alors de l'agglutination des microbes par le sérum et ils ont suscité un nombre considérable de recherches dans les diverses infections humaines et expérimentales.

Dans les lignes qui vont suivre, nous exposerons l'en-

---

(1) V. CH. ACHARD. Considérations générales sur les maladies infectieuses. Manuel de médecine de MM. Debove et Achard, tome VIII, p. 15 et 16.



semble des recherches que nous avons entreprises sur le phénomène de l'agglutination des microbes et nous essayerons de rassembler et d'analyser rapidement les publications importantes déjà parues sur cette question d'actualité.

Nous avons été constamment guidé dans ce travail et aidé par notre maître, M. Achard, qui nous a fait l'honneur de nous associer à ses travaux sur le sérodiagnostic. Pendant une année entière, il nous a fait profiter largement de ses idées, en nous témoignant toujours cette bienveillance que lui connaissent tous ceux qui l'ont approché. Qu'il nous permette de lui exprimer aujourd'hui l'hommage de notre reconnaissance et de notre dévouement.

---

## HISTORIQUE

---

### Revue des principaux travaux sur le phénomène de l'agglutination

Les nombreuses recherches faites dans ces dernières années sur l'immunité naturelle et acquise ont établi que le sang dispose de moyens multiples pour défendre l'organisme dans la lutte contre les microbes pathogènes. Il agit directement, tantôt sur les microbes eux-mêmes qu'il détruit par ses *propriétés bactéricides*, tantôt sur les sécrétions de ces microbes qu'il neutralise par ses *propriétés antitoxiques*. Il semble que, dans un même sérum, ces diverses propriétés jouissent d'une certaine indépendance : ainsi le sérum antidiphthéritique le plus puissant, dont une seule goutte suffit à préserver un cobaye de la diphtérie, n'est point capable de détruire le bacille de Loeffler.

Le sérum des animaux immunisés contre le vibrion cholérique, le bacille d'Eberth, le bacille pyocyannique, etc., possède, outre le pouvoir bactéricide et le pouvoir antitoxi-



que, la faculté de modifier les caractères morphologiques de ces microbes. L'une de ces modifications consiste dans leur transformation en granules (*phénomène de Pfeiffer*, v. planche I, fig. A III), l'autre dans leur réunion en amas (*phénomène de l'agglutination*, v. planche I, fig. B II).

Après avoir servi à l'explication des théories nouvelles de l'immunité, ces phénomènes ont conduit à deux applications pratiques fort importantes.

La première intéresse les bactériologistes et consiste dans la distinction des types microbiens par le sérum des animaux infectés expérimentalement (*sérodiagnostic des microbes*); la seconde intéresse les cliniciens et consiste dans le diagnostic de la nature des infections par le sérum des malades (*sérodiagnostic des maladies*).

## I. — Sérodiagnostic des microbes.

### 1. Phénomène de Pfeiffer.

En 1894, Pfeiffer (1) fait l'expérience fondamentale suivante : il injecte dans la cavité péritonéale d'un cobaye neuf une émulsion de vibrions cholériques additionnée d'une petite quantité de sérum d'un animal immunisé contre le choléra ; au bout de 20 minutes, il retire le liquide péritonéal et il constate que les vibrions y ont subi une modification toute particulière : ils ont perdu leurs mouvements et leur forme allongée et se sont transformés en petits granules

---

(1) *Zeitschr. f. Hygiene*, 1894, t. XVIII, p. 1.



arrondis, ressemblant à des cocci. Pfeiffer admet que cette transformation en granules est spécifique. Ainsi, d'après lui, il n'y a que les vibrions cholériques légitimes qui se laissent transformer en granules lorsqu'on les injecte en même temps que le choléra-sérum dans le péritoine d'un cobaye neuf; et d'autre part, le sérum d'un animal immunisé contre le choléra est seul capable d'exercer cette action sur les vibrions cholériques. Pfeiffer propose donc d'utiliser ce phénomène pour distinguer le vibrion cholérique des autres vibrions et plus tard (1896) pour différencier le bacille typhique du coli-bacille. La transformation granuleuse du bacille d'Eberth ne se produit cependant pas avec la même régularité que celle du vibrion cholérique.

Pfeiffer montre aussi que le sérum des hommes convalescents du choléra (1) et de la fièvre typhoïde (2) pouvait, dans la reconnaissance des microbes, remplacer le sérum des animaux immunisés contre ces infections. Il laissa même entrevoir la possibilité de faire l'épreuve en sens inverse et de déterminer, à l'aide d'un microbe connu, les propriétés spécifiques d'un sérum de *convalescent*; c'était faire, à l'aide de la transformation granuleuse, le diagnostic rétrospectif d'une maladie.

Les travaux de Pfeiffer eurent un grand retentissement; on chercha partout à les contrôler et à les compléter. M. Metchnikoff (3) simplifia notablement ce moyen de diagnostic des microbes en montrant que le phénomène de

---

(1) PFEIFFER. *Zeitschr. für Hygiene*, 1895, vol. XIX, p. 78.

(2) PFEIFFER u. KOLLE. Ueber die specifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen. *Zeitschrift für Hygiene*, vol. XXI, n° 2, p. 203.

(3) METCHNIKOFF. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 443.

Pfeiffer pouvait se produire *in vitro*, sans le concours d'un organisme vivant.

Pour obtenir la réaction, il suffit d'ajouter à une émulsion de vibrions un mélange de choléra-sérum et de liquide péritonéal d'un animal neuf, non vacciné; ce liquide peut être remplacé par le sérum d'un animal neuf (Bordet) (1). M. Bordet (2) montre même que le sérum bien frais d'un cobaye vacciné contre le choléra provoque à lui seul *in vitro* une transformation granuleuse; il n'est nullement nécessaire de l'additionner de sérum neuf (v. planche I, fig. B III).

## 2. Phénomène de l'agglutination.

Grâce aux travaux de MM. Metchnikoff et Bordet, on possédait donc une méthode facile et rapide pour différencier *in vitro* les microbes à l'aide du sérum des animaux immunisés.

Les choses en étaient là lorsque, au commencement de l'année 1896, Gruber (3), résumant des travaux faits en commun avec Durham, attaqua la spécificité rigoureuse du phénomène de Pfeiffer et proposa de le remplacer, dans le diagnostic du vibrion cholérique et celui du bacille d'Eberth, par une autre modification des microbes : *le phénomène de l'agglutination*.

---

(1) BORDET. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895. p. 490.

(2) BORDET. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 496.

(3) GRUBER. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1896, nos 11 et 12, 12 et 19 mars. La première communication sur ces travaux fut faite par Durham à la Royal Society de Londres. *Proceedings of the Royal Society*, vol. LIX, 3 janvier 1896.



Voici en quoi consiste ce phénomène.

Si l'on examine sous le microscope une préparation d'une culture du vibron cholérique, du bacille d'Eberth, etc., on la voit parcourue dans tous les sens par des microbes isolés et mobiles. Mais, si l'on ajoute à la préparation une goutte d'un sérum d'un animal immunisé contre un de ces microbes, on assiste à un spectacle des plus saisissants : les bacilles ne restent plus isolés et mobiles ; *ils perdent leur mobilité et se réunissent en amas*, ils « s'agglutinent » de façon à former de gros îlots séparés par des espaces vides (*réaction microscopique instantanée*).

Ce même phénomène devient visible à l'œil nu quand on ensemence un tube de bouillon avec du bacille d'Eberth, par exemple, et qu'on y ajoute quelques gouttes de sérum d'un animal immunisé contre l'infection typhique ; au bout de 12 à 24 heures, le bouillon n'est pas troublé, les microbes se précipitant au fond sous forme de gros flocons blanchâtres (*réaction macroscopique ou clarification du bouillon*, v. planche I, fig. A).

Le phénomène de l'agglutination produit par le procédé de la culture avait été vu et parfaitement bien décrit, en 1889, par MM. Charrin et Roger sur le bacille du pus bleu semé dans le sérum de lapins vaccinés contre la maladie pyocyannique. Ces savants remarquent que :

« La culture du bacille pyocyannique dans le sérum de l'animal immunisé est claire et transparente. Les microbes sont réunis en petits grumeaux qui s'éparpillent quand on agite le tube, mais retombent au fond quand on le laisse au repos ; les bacilles qui se sont développés dans le sérum



normal ne présentent rien de spécial.. Dans le sérum des animaux réfractaires l'aspect est tout autre; les microbes sont réunis en chaînettes..., etc. Enfin, ces éléments ont une grande tendance à se grouper, et au lieu de nager librement comme les bacilles normaux, on les voit s'enchevêtrer en petits amas, ce qui explique sans doute l'aspect grumeleux des cultures (1) ».

En 1891, M. Metchnikoff (2) fait des constatations analogues pour le vibron Metchnikovi et pour le pneumocoque (3); ce fait, selon lui, « présentant une importance générale, mérite d'être étudié dans un travail spécial ».

« Ainsi que nous l'avons déjà dit, écrit-il, le Vibron Metchnikovi se développe très bien dans l'humeur aqueuse des cobayes vaccinés, et peut être facilement habitué à donner des cultures dans le sang et le sérum de ces cobayes. Mais, tandis que ce microbe se développe dans l'humeur aqueuse tout à fait de la même façon chez les cobayes vaccinés et non vaccinés, son développement dans le sang et le sérum des deux catégories d'animaux présente des différences notables. Dans le sang et le sérum des cobayes non vaccinés, le vibron se développe comme dans les milieux liquides ordinaires et comme dans l'humeur aqueuse, c'est-à-dire que les individus

---

(1) Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. *C. R. Acad. des Sciences*, 1889, 9 nov.; *C. R. de la Société de biologie*. Paris, 1889, n° 37.

(2) Études sur l'immunité. 4<sup>e</sup> mémoire, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, n° 8, p. 473-474.

(3) L'observation faite par M. Metchnikoff sur le pneumocoque fut ensuite confirmée par son élève Issaëff (*Ann. Inst. Pasteur*, 1893, p. 269) et plus tard par Washbourn (*Journal of Pathology and Bacteriology*, avril 1895, 228).

sont mobiles et pour la plupart isolés les uns des autres. Les microbes se présentent quelquefois sous forme de spirilles allongées, mais ne donnent que rarement des amas épais de vibrions immobiles. Par contre, dans le sang et le sérum des cobayes vaccinés, ce dernier mode de croissance constitue la règle générale. La grande majorité des vibrions est immobile et forme des paquets plus ou moins grands, épars dans le liquide, qui ne renferme que très peu de vibrions isolés.

« Cette différence de croissance est analogue à celle qui a été signalée pour la première fois par MM. Charrin et Roger pour le bacille du pus bleu semé dans le sérum des lapins neufs et des lapins vaccinés contre la maladie pyocyane. Elle se rencontre aussi pour le microbe de la pneumonie, qui forme dans le sérum des lapins vaccinés des paquets de streptocoques très longs.

« Ce fait, présentant une importance générale, doit être examiné de plus près. Quelles sont les conditions nécessaires pour la production de ces cultures de vibrions immobiles et réunis en amas épais?

« Il est probable que les variations morphologiques des bactéries présenteront une grande importance pour révéler des changements très délicats survenus dans les milieux ».

Mais, n'ayant plus constaté le phénomène avec le sérum des animaux immunisés contre le microbe de la pneumo-entérite des porcs, M. Metchnikoff en abandonna l'étude méthodique et n'osa plus lui donner une portée générale.

En 1894, Issaëff et Ivanoff (1) constatent le même fait pour le vibrion découvert par ce dernier expérimentateur.

---

(1) ISSAËFF et IVANOFF. *Zeitsch. für Hygiene*, 1894, p. 122.



Tous les auteurs que nous venons de citer avaient donc vu le phénomène de l'agglutination des microbes se produire par le *procédé de la culture* en ensemençant le bacille pyocyanique, le vibron Metchnikovi, le pneumocoque et le vibron Ivanoff dans du sérum pur, non dilué, des animaux immunisés contre ces divers microbes. M. Metchnikoff seul avait vu dans ce phénomène autre chose qu'une simple modification de culture et avait voulu lui attribuer une importance générale.

M. Bordet (1), préparateur à l'Institut Pasteur, fit faire un pas important à la question, en montrant que le sérum des animaux immunisés contre le vibron cholérique de la Prusse Orientale produisait, non plus après ensemencement et séjour à l'étuve, mais *instantanément*, même fortement dilué, l'immobilisation et la réunion en amas de ce dernier microbe.

« Le sérum préventif que nous avons employé surtout pour ces recherches, provient d'une chèvre très vaccinée contre le vibron cholérique de la Prusse orientale. Il ne provoque, quelle qu'en soit la dose, aucune métamorphose vibriennienne, lorsqu'on ne l'associe pas au sérum neuf. Dans ces conditions, la seule action manifeste qu'il exerce sur les vibrions consiste dans l'immobilisation de ces derniers ; une quantité très faible de ce sérum paralyse rapidement leurs mouvements. On constate aussi que ces vibrions se réunissent en amas flottants dans le liquide ».

Cependant, toutes ces recherches n'ont pas eu jusque-là

---

(1) BORDET. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 495.



d'application pratique et le phénomène de l'agglutination n'a été utilisé pour le diagnostic des microbes qu'après les travaux de Gruber et Durham (1),

Ces auteurs fixent la technique à suivre et indiquent la manière de différencier rapidement, à l'aide de ce phénomène, le vibrion cholérique des autres vibrions et le bacille d'Eberth du coli-bacille.

La méthode de Gruber et Durham est aussitôt confirmée par Pfeiffer et ses élèves (2).

Les travaux de M. Widal (3) sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde apportent cette notion importante que le sérum des hommes atteints de fièvre typhoïde agglutine le bacille d'Eberth dès la période d'infection de la maladie. Ce sérum peut par conséquent être utilisé pour le diagnostic du bacille typhique. Dans les infections expérimentales, la propriété agglutinante apparaît déjà le 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> jour après l'inoculation (Achard et Bensaude) (4).

Bordet (5) et Pfeiffer font toutefois voir que le sérum d'animaux normaux non immunisés (cheval, chèvre, cobaye, lapins) peut exercer une certaine action agglutinante sur le vibrion cholérique, le bacille typhique, etc. Vagedes (6)

---

(1) DURHAM. *Journ. of bact. and pathol.*, 1896, vol. IV, n° 1 ; — GRUBER. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1896, nos 11 et 12 ; — GRUBER et DURHAM. *Münch. med. Wochenschr.*, 1896, nos 9 et 13, 3 et 31 mars.

(2) PFEIFFER et KOLIE, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1896, n° 12 et *Centralblatt f. Bakteriologie*, vol. XX, nos 4 et 5 ; — PFEIFFER et VAGEDES. *Centralblatt f. Bakteriologie*, vol. XIX, n° 11.

(3) WIDAL. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôpit.*, 26 juin 1896.

(4) ACHARD et BENSAUDE. *Arc. Méd. expér.*, nov. 1896, p. 759.

(5) BORDET. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1896, p. 211.

(6) VAGEDES. *Centralblatt f. Bakteriologie*, vol. XX, p. 136.

montre que les vibrions autres que le vibron de Koch se laissent parfois réunir en amas par le choléra-sérum, mais cette action disparaît lorsqu'on emploie un sérum fortement dilué.

On se demande aussi si le bacille d'Eberth est le seul microbe se laissant agglutiner par le sérum typhique.

M. Gruber (1) avait rencontré un bacille (*bacillus entericus* Gaertner) faisant fermenter la lactose et subissant cependant l'action du sérum typhique.

MM. Gilbert et Fournier (2) signalent l'agglutination par le sérum typhique du bacille de Nocard, bacille voisin mais distinct du bacille d'Eberth, retrouvé par ces auteurs sur une femme morte de psittacose (maladie des perruches infectieuses).

MM. Achard et Bensaude (3) étudient l'action agglutinante du sérum typhique sur le bacille de Nocard et deux autres échantillons de bacilles semblables trouvés pendant la vie chez des individus ayant d'autres maladies que la psittacose. MM. Widal et Sicard (4) font ensuite voir que le sérum typhique fortement dilué n'a plus d'action sur le bacille de Nocard, mais continue à agglutiner le bacille d'Eberth : la séro-réaction peut donc être employée pour distinguer les deux microbes.

MM. Lannelongue et Achard (5) font connaître l'action

---

(1) GRUBER et DURHAM. *Munchener med. Wochensch.*, 31 mars 1896, p. 285.

(2) GILBERT et FOURNIER. *Académie de méd.*, 20 octobre 1896.

(3) ACHARD et BENSAUDE. *Société de biol.*, 21 novembre 1896.

(4) VIDAL et SICARD. *Soc. de biol.*, 28 novembre 1896.

(5) LANNELONGUE et ACHARD. *C. R. Académie des sciences*, 5 oct. 1896.



agglutinante du sérum des animaux immunisés contre les microbes du groupe *Proteus*(1). Ils établissent que la réaction est plus marquée pour l'échantillon qui a servi à l'inoculation, mais qu'en renforçant par des inoculations successives la propriété agglutinante du sérum, on voit se produire aussi l'agglutination des échantillons d'autres provenances. Ils appliquent cette réaction agglutinante à la distinction de divers types de bacilles offrant l'ensemble des caractères du *Proteus vulgaris* et la recommandent pour faire, après la mort, le diagnostic rétrospectif d'une infection protéo-bacillaire.

MM. Lannelongue et Achard ajoutent qu'on peut, en inoculant à un même animal des types bacillaires distincts, développer dans le sérum la propriété d'agglutiner à la fois ces divers types. MM. Widal et Sicard(2) ont depuis montré qu'on pouvait obtenir, chez un même animal, un sérum doué des propriétés agglutinatives à la fois pour le bacille d'Eberth et le vibrion cholérique.

Les différences de sensibilité à l'agglutination étudiées par MM. Lannelongue et Achard pour les divers échantillons de *Proteus* se retrouvent d'ailleurs pour d'autres microbes. M. Bordet(3), MM. Pfeiffer et Kolle(4), et après

---

(1) C'est donc à tort que MM. Levy et Bruns (*Berl. Klin. Wochenschr.*, n° 23; 7 juin 1897, p. 491) croient avoir été les premiers à constater l'agglutination des microbes du groupe *Proteus*.

(2) WIDAL et SICARD. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mai 1897, p. 393.

(3) BORDET. *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1895.

(4) PFEIFFER et KOLLE, cités par Kolle. *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1897, n° 9, p. 132.



eux, MM. Achard et Bensaude (1), les ont constatées pour le vibrion cholérique. MM. Achard et Bensaude (2) signalent aussi des différences d'échantillons, plus légères à la vérité, pour le bacille d'Eberth; leurs observations sont confirmées par Van de Velde (3), Kolle (4), Gruber (5). Des variations plus grandes ont été enfin notées pour le coli-bacille et pour le streptocoque (6). L'importance pratique de ces faits, en pathologie humaine, est minime, comme nous le verrons plus loin pour le choléra et surtout pour la fièvre typhoïde; il n'en est peut-être plus de même pour d'autres infections à microbes agglutinables, comme les infections coli-bacillaires, protéo-bacillaires, streptococciques et pneumococciques.

## II. — Sérodiagnostic des maladies.

Pendant que ces recherches sur la différenciation des microbes à l'aide du sérum s'accomplissaient, un fait de la plus haute importance était survenu : dans la communication à la *Société médicale des Hôpitaux* (26 juin 1896), à

---

(1) ACHARD et BENSAUDE. *Presse médicale*, 26 septembre 1896, p. 504 et *Société méd. des hôp.*, 23 avril 1897, p. 586.

(2) ACHARD et BENSAUDE. *Société de biol.*, 21 novembre 1896.

(3) *Académie de méd. de Belgique*, 27 mars 1897.

(4) KOLLE. Zur serodiagnostik des Typhus abdominalis. *Deutsch. med. Wochenschr.*, 25 février 1897, p. 132.

(5) GRUBER. *Munchener med. Wochenschr.*, 27 avril 1897, p. 436.

(6) VAN DE VELDE. *Académie de méd. de Belgique*, 27 mars 1897, et ACHARD et BENSAUDE. *Société méd. des hôp.*, 23 avril 1897, p. 586.

laquelle nous avons fait allusion plus haut, M. Widal avait proposé d'appliquer le phénomène de l'agglutination au diagnostic des maladies.

Au congrès de Wiesbaden (9 avril 1896), Gruber(1), ne s'occupant que du sérum des animaux *immunisés*, avait engagé les cliniciens à rechercher si l'action agglutinante existe dans le sérum sanguin des *anciens* cholériques et des *anciens* typhiques.

« La principale raison, écrit-il, qui m'a fait apparaître parmi vous, c'est d'engager Messieurs les cliniciens à rechercher la réaction agglutinante dans le sérum sanguin des anciens cholériques et des anciens typhiques. Je voudrais seulement attirer l'attention sur ce fait, qu'il serait insuffisant d'employer pour ces recherches un sérum dilué de moitié, car, à ce degré de dilution, le sérum humain normal agglutine fortement diverses espèces microbiennes, mais qu'il faudrait titrer pour ainsi dire l'action agglutinante d'après diverses dilutions de sérum, de façon à déterminer quel est le degré de dilution qui produit encore après 1 heure des traces d'agglutination ».

Il n'est donc pas question dans cette communication — quoi qu'en ait dit Stern (2) — de la possibilité de trouver la réaction agglutinante *pendant* la maladie. Il appartenait à M. Widal de montrer que la propriété agglutinante existe au cours et même au début de la fièvre typhoïde et de

---

(1) GRUBER. *Verhandlungen des XIV congresses für innere medicin*, p. 213 et 214.

(2) STERN. *Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. Centralblatt f. innere medicin*, 5 décembre 1896, n° 49, p. 1251.



rendre ainsi le phénomène de l'agglutination réellement utilisable pour le clinicien. Avant la communication de M. Widal (1), qui eut lieu le 26 juin 1896 à la Société médicale des Hôpitaux, il n'est fait nulle part la moindre allusion à la possibilité de trouver la réaction agglutinante avec le sérum des individus étant à la période de début ou à la période d'état d'une maladie comme la fièvre typhoïde. D'ailleurs, M. Widal avait été amené à cette découverte par ses travaux antérieurs.

« En 1892, écrit-il (2), nous avons montré avec M. Chantemesse que, dans la fièvre typhoïde, avant même la convalescence, le sérum humain possédait des qualités thérapeutiques très marquées contre l'infection typhique expérimentale. Il était donc naturel de rechercher si le sérum des typhiques ne possédait pas, au cours de la maladie comme après la convalescence, la propriété d'agglutiner *in vitro* les bacilles d'Eberth épars dans une culture, et si cette réaction ne pouvait aider en clinique au diagnostic, souvent si épineux, de la dothiéntérie. »

La méthode du « sérodiagnostic » (le mot a été créé par M. Widal) a été aussitôt confirmée en France par MM. Dieulafoy (3), Achard (4), Chantemesse, Lemoine, Siredey, Mé-

---

(1) T. WIDAL. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.*, 26 juin 1896.

(2) CHANTEMESSE et WIDAL. Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 773.

(3) DIEULAFOY. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 3 s., XXXVI, 7-12.

(4) ACHARD. *B. et M. de la Soc. méd. des hôp.*, 24 juillet 1896.



nétrier(1), Nicolle et Halipré(2), Courmont(3), etc., etc. A l'étranger la découverte de M. Vidal semble tout d'abord passer inaperçue. Ce n'est qu'après trois et quatre mois qu'apparaissent les premières recherches faites sur ce sujet par Dupaquier(4), Thoelen et Milles(5) Grunbaum(6), Lichtheim(7), et surtout Breuer(8) qui propose au séro-diagnostic la dénomination de « réaction de Vidal ».

A l'heure actuelle, les observations favorables à la méthode du sérodiagnostic, rapportées tant en France qu'à l'étranger, sont si nombreuses que nous ne pouvons pas songer à en donner même une courte relation (v. l'Index bibliographique).

On a publié quelques cas où la réaction a été trouvée chez des sujets ne présentant pas de fièvre typhoïde(9). Mais, comme nous le verrons plus loin, la plupart des faits contradictoires ne sont pas à l'abri de toute critique et ils

---

(1) CHANTEMESSE, LEMOINE, SIREDEY, MÉNÉTRIER. *B. et M. de la Soc. méd. des hôp.*, 24 juillet 1896.

(2) NICOLLE et HALIPRÉ. *Presse médicale*, 25 juillet 1896.

(3) COURMONT. *Société de biol.*, 25 juillet 1896.

(4) DUPAQUIER. *New-Orleans med. Surgical Journal*, septembre 1896.

(5) THOELEN et MILLES. *Clinique Belge*, 3 septembre 1896.

(6) GRUNBAUM. Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum for the diagnosis of enteric fever. *Lancet*, London, 1896 ; II, 806.

(7) LICHTHEIM. Sitzungsbericht des Vereins für wissenschaft. Heilkunde in Königsberg am, 26 octobre 1896. V. *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1896, n° 50.

(8) BREUER. — Zur Vidal'schen Serodiagnostik des Abdominaltyphus *Berlin. klin. Wochenschr.*, 23 et 30 novembre 1896.

(9) FERRAND et THÉOARI. *Soc. méd. des hôp.*, 22 janvier 1897 ; — JEZ, *Wien. med. Wochenschr.*, 1897, n° 3, p. 98 ; — ZIEMKE. *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1897, n° 15 ; — VAN ORDT. *Münchener med. Wochenschr.*, 1897, n° 13, p. 327.

sont d'ailleurs en si petit nombre, qu'ils ne peuvent guère diminuer la valeur solidement éprouvée du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.

Des recherches poursuivies de toute part ont fixé certains points de détail intéressant le côté pratique de la question.

Dès le début de ses recherches, M. Widal (1) indique divers procédés pouvant mettre en évidence la réaction agglutinante ; il montre que la réaction se produit avec le sang frais total, avec le sérum frais et le sérum desséché. Dans une série de mémoires, publiés en collaboration avec M. Sicard, il précise les détails de la technique (2) ; il montre que les bacilles morts conservent la propriété de se laisser agglutiner (3) ; il mesure le pouvoir agglutinatif du sang des typhiques (4). MM. Nicolle et Halipré (5), M. Grunbaum (6), M. Wright (7), M. Kolle (8), M. Stern (9),

---

(1) WIDAL. *Société méd. des hôp.*, 26 juin 1896 et *Presse médicale*, 29 juillet 1896.

(2) WIDAL. *Société méd. des hôp.*, 2 avril 1897, p. 491.

(3) WIDAL et SICARD. *Bulletin de l'Acad. de méd.*, 29 septembre 1896 et *Soc. de biol.*, 30 janvier 1897.

(4) WIDAL et SICARD. *Bulletin de l'Acad. de méd.*, 29 septembre 1896, *Société de biol.*, 29 février 1897 et *Presse médicale*, 6 mars 1896. Consulter pour toutes les recherches de M. Widal et de MM. Widal et Sicard le travail d'ensemble paru dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (25 mai 1897). Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques par MM. Widal et Sicard.

(5) NICOLLE et HALIPRÉ. *Presse médicale*, 1896, p. 354.

(6) GRUNBAUM. *Lancet*, 1896, II, 806.

(7) WRIGHT. *Brit. med. Journ.* London, 1897, I, 139.

(8) KOLLE. *Deutsch. med. Wochenschrift*, 25 février 1897, p. 132.

(9) STERN. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 15 et 22 mars 1897.



M. Gruber (1), C. Fraenkel (2) proposent des modifications de technique.

MM. Widal et Sicard (3) cherchent à établir la date de l'apparition et de disparition de la réaction agglutinante. MM. Achard et Bensaude (4), MM. Thiercelin et Lenoble (5) rapportent des cas où la réaction a disparu peu de temps après l'apyrexie. M. Widal (6) et après lui M. Weinberg (7) publient des observations dans lesquelles la réaction a persisté chez des personnes guéries depuis plusieurs années de la fièvre typhoïde.

M. Breuer, MM. Thoinot et Cavasse (8) publient chacun une observation où la réaction n'a apparu qu'au cours d'une rechute.

M. Achard (9), M. Debove, M. Mathieu (10) attirent l'attention, après M. Widal, sur certains cas exceptionnels où la réaction est tardive et apparaît après la période d'état de la maladie. « J'estime, écrit M. Achard (11) à ce sujet, que les faits de réaction retardée que j'ai cités tout à l'heure sont utiles à connaître pour éviter des erreurs d'interpréta-

---

(1) GRUBER. *Munch. med. Wochenschr.*, 27 avril et 4 mai 1897, p. 435 et 477.

(2) C. FRAENKEL. *Deutsch. med. Wochenschr.*, 15 avril 1897, p. 245.

(3) WIDAL et SICARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 octobre 1896.

(4) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 octobre 1896.

(5) THIERCELIN et LENOBLE. *Soc. de biol.*, 5 décembre 1896.

(6) WIDAL. *Soc. méd. des hôp.*, 3 juillet 1896, p. 589.

(7) WEINBERG. *Presse médicale*, 19 décembre 1896, n° 104, p. 682.

(8) THOINOT et CAVASSE. *Soc. méd. des hôp.*, 11 décembre 1896.

(9) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1897; — ACHARD et BENSAUDE. *Soc. méd. des hôp.*, 7 mai 1897.

(10) DEBOVE, MATTHIEU. *Soc. méd. des hôp.*, 7 mai 1897.

(11) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1897, p. 499.



tion, mais ils n'infirmement point l'importance du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Ils montrent seulement qu'une indication négative ne saurait jamais constituer un élément de certitude et que l'absence d'un signe, même de très haute valeur, ne suffit pas à écarter un diagnostic qui semble légitime à d'autres égards ».

MM. Widal et Sicard (1) font voir l'importance du sérodiagnostic par le sang desséché, au point de vue de la médecine légale et de l'hygiène publique ; leurs observations sont confirmées par MM. Johnston et Taggart qui organisent au Conseil d'Hygiène du Canada un service de sérodiagnostic par le sang desséché.

De toute part on publie des observations dans lesquelles la méthode du sérodiagnostic a rendu des services : dans le typhus ambulatorius (Achard) (2) ; dans la fièvre typhoïde des enfants (Haushalter (3), Couture) (4) ; dans la fièvre typhoïde des vieillards (Achard) (5) ; dans les typhoïdettes (Lemoine (6), Catrin (7), Villiès et Battle (8), Widal (9), Achard) (10) ; dans les formes frustes de la fièvre typhoïde

---

(1) WIDAL et SICARD. *Soc. méd. des hôp.*, 31 juillet 1896 ; *Soc. de biol.*, 9 janvier 1897.

(2) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 24 juillet 1896.

(3) HAUSHALTER. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse médicale*, 30 septembre 1896.

(4) COUTURE. *Thèse de Paris*, 1897. La fièvre typhoïde chez l'enfant et son sérodiagnostic (thèse inspirée par M. Marfan).

(5) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 24 juillet 1896.

(6) LEMOINE. *Soc. méd. des hôp.*, 24 juillet 1896.

(7) CATRIN. *Soc. méd. des hôp.*, 16 octobre 1896.

(8) VILLIÈS et BATTLE. *Presse médicale*, 14 octobre 1896.

(9) WIDAL. *Soc. méd. des hôp.*, 16 octobre 1896.

(10) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1897.

(Bondet) (1); dans les infections éberthiennes associées (Guinon et Meunier (2), Pick (3); dans le pneumo-typhus (Bruhl, Achard) (4); dans le diagnostic de l'endocardite infectieuse (Widal) (5), etc.

M. Achard (6), M. Courmont rapportent des observations dans lesquelles le sérodiagnostic, pratiqué après la guérison de la fièvre typhoïde, a permis de rattacher à leur véritable origine certaines localisations lointaines de l'infection.

On a même voulu tirer des caractères de la séro-réaction un élément de pronostic (Courmont (7), Catrin) (8). Mais, comme l'ont fait remarquer M. Widal (9), M. Thiroloix (10) et M. Chantemesse (11), on ne saurait établir de rapports constants entre la gravité de l'infection d'une part, l'apparition et l'intensité de la séro-réaction de l'autre.

Dès sa première communication M. Widal (12) escomptait la possibilité du sérodiagnostic pour des infections autres que la fièvre typhoïde. Au Congrès de Nancy (13), il rapporte les

- 
- (1) BONDET. *Soc. nat. des Sciences méd. de Lyon*, 15 février 1897.  
(2) GUINON et MEUNIER. *Soc. méd. des hôp.*, 2 avril 1897.  
(3) PICK. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1897, n° 4.  
(4) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1897; — BRUHL. *Gaz. hebdom. de méd. et de chirurg.*, 31 janvier 1897.  
(5) WIDAL. *Soc. méd. des hôp.*, 3 juillet 1896.  
(6) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1896, p. 496.  
(7) COURMONT. *Soc. de biol.*, 25 juillet 1896, et thèse de Lyon, 9 juillet 1897.  
(8) CATRIN. *Soc. méd. des hôp.*, 16 octobre 1896.  
(9) WIDAL. *Soc. méd. des hôp.*, 16 octobre 1896.  
(10) THIROLOIX. *Presse médicale*, 4 novembre 1896.  
(11) CHANTEMESSE. *Soc. méd. des hôp.*, 2 avril 1896, p. 491.  
(12) F. WIDAL. *Soc. méd. des hôp.*, 26 juin 1896.  
(13) F. WIDAL. Communication faite au Congrès de Nancy, 6 août 1896 et *Presse médicale*, 8 août 1896.



premiers résultats obtenus dans les infections coli-bacillaires (1), et il ajoute avoir fait des recherches analogues dans les infections à bacilles de Loeffler, à pneumocoques et à streptocoques, mais sans succès.

MM. Achard et Bensaude (2) prouvent ensuite que la méthode du sérodiagnostic peut s'étendre au choléra asiatique. Leurs recherches, dont les premiers résultats ont été publiés au mois de septembre 1896, établissent que la réaction agglutinante existe chez l'homme dans la période d'état et dans la convalescence du choléra. Elles montrent aussi que cette réaction est utilisable pour le diagnostic, bien que sa recherche présente des difficultés plus grandes que pour la fièvre typhoïde, et qu'elle exige une certaine habitude technique. La réaction se produit avec des vibrions cholériques morts et avec du sang desséché, et elle présente des différences d'intensité suivant l'échantillon employé.

La méthode du sérodiagnostic est tentée, mais sans succès, dans quelques cas de psittacose (maladie des peruches infectieuses) (3). Chez un malade de M. Achard, infecté par le bacille de Nocard, le sérum agglutinait cependant très nettement ce bacille (Achard et Bensaude).

M. Wright (4) a étendu la méthode du sérodiagnostic à

---

(1) Quelques recherches faites sur l'agglutination du coli-bacille seront mentionnées plus loin.

(2) ACHARD et BENSAUDE. *Presse médicale*, 26 septembre 1896 et *Soc. méd. des hôp.*, 23 avril 1897.

(3) ACHARD et BENSAUDE. *B. et M. de la Soc. méd. des hôp.*, 27 novembre 1896; — GILBERT et FOURNIER. *Presse médicale*, 16 janvier 1897.

(4) WRIGHT and SEMPLE. On the application of the serum test to the differential diagnosis of typhoid and Malta fever. *Brit. med. Journ.*, 15 mai 1897; — WRIGHT and SMITH. On the application of the serum test to the diffe-



la fièvre de Malte, affection particulière rencontrée sur les bords de la Méditerranée, dont le tableau clinique ressemble à celui de la fièvre typhoïde ou à celui de la fièvre intermittente, et dont l'agent pathogène est un microcoque découvert par Bruce en 1887. On vient d'autre part de découvrir dans l'Inde l'action agglutinante du sérum des animaux immunisés contre la peste, et de celui des pestiférés. D'après ces recherches (1), la méthode du sérodiagnostic paraît applicable à la différenciation du cocco-bacille de Yersin et au diagnostic de la peste.

Pour terminer l'énumération des applications pratiques du phénomène de l'agglutination, nous devons enfin rappeler les tentatives faites par M'Fadyean (2) et par Foulerton dans la morve, par Dawson et Cashin dans le choléra des pores, et les recherches fort intéressantes que viennent de publier MM. F. Bezançon et V. Griffon (3) sur le pouvoir agglutinatif du sérum dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoques. Auparavant déjà, M. Arloing (4) avait étudié le phénomène de l'aggluti-

---

rential diagnosis of typhoid and Malta fever, etc. *Lancet*, 6 mars 1897, n° 10, p. 656.

(1) ZABOLOTNY. *Deutsch. med. Wochenschr.*, 10 juin 1897, p. 392 ; — Mitteilungen aus der Deutschen Pestkommission aus Bombay. *Deutsch. med. Woch.*, n° 17 ; — PALTAUF. *Soc. Império-Royale des médecins de Vienne*, 28 mai 1897.

(2) J. M'FADYEAN. Preliminary note on the sero-diagnosis of glanders. *Journal of comparative Pathol. and Therapeut.*, décembre 1896 ; — FOULERTON. On serum diagnosis in Glanders. *Lancet*, 1<sup>er</sup> mai 1897, p. 1201.

(3) BEZANÇON et GRIFFON. Pouvoir agglutinatif du sérum dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoques. *Soc. biol.*, 5 juin 1897.

(4) ARLOING. *C. R. Académie des Sciences*, 15 juin 1896, et *Lyon médical*, 5 juillet 1896.



nation dans la péripneumonie des bovidés, et M. Nicolas<sup>(1)</sup> avait signalé l'agglutination du bacille de Loeffler par le sérum des sujets traités par le sérum antidiph-térique<sup>(2)</sup>.

*III. — Nature et origine de la substance agglutinante. — Répartition, formation et destruction dans l'organisme.*

L'interprétation et la nature du phénomène de l'agglutination a soulevé de vives controverses dès les premiers travaux. Gruber<sup>(3)</sup> attribue cette modification à des substances spécifiques contenues dans le sérum, les agglutinines, et il fait jouer à ces substances un rôle important dans la production du phénomène de Pfeiffer. Pour lui, la réaction agglutinante et la transformation granuleuse des microbes sont sous la dépendance l'une de l'autre.

Pfeiffer et Kolle<sup>(4)</sup>, Bordet<sup>(5)</sup>, Taurelli-Salimbeni<sup>(6)</sup>, soutiennent que la transformation granuleuse des microbes a lieu sans le concours des substances agglutinantes : elle serait due à des substances spécifiques distinctes des agglutinines auxquelles C. Fraenkel propose la dénomination de

---

(1) NICOLAS. *C. R. Soc. biol.*, 3 juillet 1896 ; *Lyon médical*, 27 sept. 1896 ; *C. R. Soc. biol.*, 30 janvier 1897.

(2) Nous rapportons plus loin quelques recherches sur la réaction agglutinante dans la streptococcie, la staphylococcie, le tétanos, le charbon. Ce travail était déjà sous presse lorsque parut à la Société de Biologie (26 juin 1897) une note de MM. Sabrazès et Rivièrè, sur la réaction agglutinante dans le tétanos (1 cas chez l'homme).

(3) GRUBER. *Wiener klin. Woch.*, nos 11 et 12, 1896, p. 183 et 201.

(4) PFEIFFER und KOLLE. *Centralblatt f. Bactériol.*, vol. XX, nos 4 et 5.

(5) BORDET. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1896.

(6) TAURELLI SALIMBENI. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mars 1897.

« substances lysogènes », c'est-à-dire produisant la dissolution des microbes. Pour M. Salimbeni (1), il existe une différence capitale entre le phénomène de l'agglutination et le phénomène de Pfeiffer : tandis que ce dernier se produit surtout dans l'organisme, le phénomène de l'agglutination n'apparaît qu'*in vitro*.

MM. Widal et Sicard (2) tendent d'autre part à admettre que les propriétés atténuantes, préventives, bactéricides et agglutinatives sont, dans un même sérum, relativement indépendantes.

Pour M. Widal (3), le phénomène de l'agglutination est une réaction de la *période d'infection* et non une *réaction d'immunité*, comme l'avaient admis tous les auteurs avec Pfeiffer et Gruber : elle apparaît au cours de la période d'infection ; elle peut disparaître dès les premières semaines de la convalescence, à une période où l'immunité est le plus solide ; elle peut exister pendant la période apyrétique, quelques jours avant la rechute, chez des individus ne possédant pas l'immunité, par conséquent.

En étudiant le sérum d'une de ses malades dont la propriété agglutinante avait disparu au 10<sup>e</sup> jour de la défervescence, M. Achard (4) ne trouve aucune différence, sous le rapport du pouvoir immunisant, entre ce sérum et celui des malades atteints de fièvre typhoïde à la période d'état.

Quelle que soit l'interprétation qu'on puisse donner à ces

---

(1) TAURELLI SALIMBENI, *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mars 1897.

(2) WIDAL et SICARD. *B. et M. de la Soc. méd. des hôp.*, 9 oct. 1896.

(3) WIDAL et SICARD. *Société méd. des hôp.*, 9 octobre 1896 et *Société de biologie*, 19 décembre 1896.

(4) ACHARD. *Société méd. des hôp.*, 9 octobre 1896.



faits, il n'en est pas moins probable que le phénomène de l'agglutination se rattache intimement à la résistance de l'organisme à l'infection. Aussi ne tarde-t-on pas à lui appliquer les deux grandes théories humorale et cellulaire entre lesquelles se partagent les bactériologistes au sujet de l'immunité.

Les recherches de MM. Achard et Bensaude (*Académie des Sciences* (1) (28 septembre 1896) établissent que les substances agglutinantes existent dans le plasma du sang vivant et que les leucocytes ne les possèdent pas en eux d'une façon exclusive ou même prédominante. Elles montrent aussi que le passage de la propriété agglutinante dans les divers liquides de l'organisme paraît être sans rapport avec la présence des leucocytes.

MM. Widal et Sicard (2) (*Académie de Médecine*, 29 septembre 1896) arrivent en même temps à des résultats analogues : ils constatent de plus ce fait fort intéressant, que les substances albuminoïdes telles que le fébrinogène, la globuline ou la caséine, isolées des humeurs d'un typhique, enlèvent à la liqueur primitive la propriété agglutinante et la retiennent au moins en partie.

Dès ses premières recherches, M. Widal (3) constate qu'en filtrant l'urine des typhiques à travers une bougie de porcelaine, on lui fait perdre son pouvoir agglutinatif si elle le

---

(1) ACHARD et BENSAUDE. *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, CXXIII, p. 503 et *Archives de méd. expér. et d'anat. pathol.*, n° 6, novembre 1896, p. 748.

(2) WIDAL et SICARD. *Bulletin de l'Acad. de médecine*, 29 sept. 1896.

(3) WIDAL. *B. et M. de la Société méd. des hôp.*, 24 juillet 1896, p. 655.

possédait au préalable. MM. Achard et Bensaude (1) montrent que le fait est applicable au lait. Si l'on filtre une humeur à pouvoir agglutinatif élevé, la réaction est simplement affaiblie (2). La substance agglutinante est en effet très tenace : elle résiste à la lumière solaire (3), à la putréfaction (4), à la dessiccation (5). Le séjour prolongé à 60° du lait typhique ne la modifie pas (6).

M. Hayem (7) fait voir qu'il en est de même pour le sérum des typhiques. Ce fait était intéressant à signaler car, ainsi que M. Hayem l'a démontré le premier, cette température est en quelque sorte critique pour les propriétés physiologiques des sérums et des sérosités.

Malgré tous ces travaux, l'origine et le lieu de formation de la substance agglutinante restent obscurs. Quelques tentatives expérimentales faites par MM. Achard et par nous (8), puis par M. Arloing (9), en vue de préciser ce point, sont

---

(1) Ch. ACHARD et R. BENSAUDE. *B. et M. de la Société méd. des hôp.*, 31 juillet 1896.

(2) WIDAL et SICARD. *Académie de médecine*, 29 septembre 1896.

(3) ACHARD. *B. et M. de la Société méd. des hôpitaux*, 31 juillet 1896, p. 680.

(4) Ch. ACHARD et R. BENSAUDE. *Presse médicale*, 26 septembre 1896, p. 504.

(5) WIDAL. *B. et M. de la Société méd. des hôpitaux*, 31 juillet 1896, p. 681.

(6) ACHARD et BENSAUDE. *B. et M. de la Société méd. des hôpitaux*, 31 juillet 1896.

(7) G. HAYEM. Sur la persistance de la propriété agglutinante du sérum des typhiques après chauffage à 57-59°. *B. et M. de la Société méd. des hôp.*, 8 janvier 1897, p. 18.

(8) Ch. ACHARD et R. BENSAUDE. *Arch. méd. exp.*, novembre 1896, p. 759.

(9) ARLOING. *Soc. de Biol.*, 30 janvier 1897.



demeurées sans résultat. On sait seulement que tous les modes d'inoculation (Achard et Bensaude) peuvent lui donner naissance chez l'animal, tandis que l'ingestion de cultures en grande quantité reste en général sans effet à ce point de vue.

L'injection sous-cutanée de cultures de bacille d'Eberth stérilisées à la bougie de porcelaine (Widal) (1), l'inoculation dans les veines d'une petite quantité de toxine typhoïde soluble (Chantemesse) (2), font apparaître la propriété agglutinante de l'animal. Il en est de même des injections sous-cutanées de sérum ayant un pouvoir agglutinatif élevé (3). Chez l'homme sain, les inoculations sous-cutanées de vibrions cholériques et de bacilles d'Eberth, morts ou vivants, confèrent également au sang des propriétés agglutinatives, ainsi que le prouvent les recherches de Pfeiffer et Kolle (4), de Wright et Semple (5).

Dans certains cas exceptionnels, la substance agglutinante semble pouvoir persister dans le sang indéfiniment. Habituellement, elle disparaît au bout d'un temps variable chez les convalescents de fièvre typhoïde, au bout de quel-

---

(1) WIDAL. *Bull. de la Société méd. des hôp.*, 16 octobre 1896, p. 703.

(2) CHANTEMESSE. *Bull. de la Société méd. des hôp.*, 2 avril 1897. Les recherches de M. Widal et de M. Chantemesse paraissent être ignorées de MM. Lévy et Bruns (*loc. cit.*) qui pensent avoir été les premiers à constater la production du phénomène de l'agglutination par l'injection de toxines.

(3) WIDAL et SICARD. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mai 1897, p. 392 et BORDET, *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1896.

(4) PFEIFFER et KOLLE. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1896, n° 46 et *Centralblatt f. Bakteriol.*, XX, 15 août 1896.

(5) WRIGHT and SEMPLE. Remarks on vaccination against typhoid fever. *Brit. med. Journ.*, 30 janvier 1897.

ques jours chez les animaux nouveau-nés qui l'ont en eux (1). Chez une nourrice atteinte de fièvre typhoïde, elle a disparu plus vite dans le lait que dans le sang (2). Ce problème de la disparition des substances agglutinantes appelle de nouvelles investigations. On ne peut faire que des hypothèses pour le moment; d'après M. Arloing (3), la substance agglutinante serait plus ou moins détruite ou éliminée par les glandes et en particulier par la rate.

En même temps, on étudie la répartition de la propriété agglutinante dans les diverses humeurs.

M. Widal (4) la retrouve d'une façon inconstante dans l'urine. MM. Achard et Bensaude (5), puis MM. Thiercelin et Lenoble (6) montrent que la réaction existe dans le lait des nourrices atteintes de dothiéntérie, tandis qu'elle manque dans le sang de leurs nourrissons; une semblable constatation a été faite par les premiers auteurs sur le lait des lapines en lactation inoculées avec le bacille d'Eberth ou le vibrion cholérique.

MM. Widal et Sicard (7) font ensuite porter leurs recher-

---

(1) ACHARD. *Société de biol.*, 6 mars 1897, p. 255.

(2) ACHARD et BENSAUDE. *Archives de méd. expér.*, novembre 1896, p. 760.

(3) ARLOING. *Société de biologie*, 30 janvier 1897.

(4) WIDAL. *B. et M. de la Société méd. des hôp.*, 24 juillet 1896, p. 655.

(5) ACHARD et BENSAUDE. Fièvre typhoïde chez une nourrice. *B. et M. de la Société méd. des hôp.*, 31 juillet 1896, p. 679.

(6) THIERCELIN et LENOBLE. Action agglutinante du lait d'une typhique sur les cultures du bacille d'Eberth. *Presse médicale*, 5 août 1896, p. 374.

(7) WIDAL et SICARD. Recherches sur la nature de la substance agglutinante, etc. *Bulletin de l'Acad. de méd.*, 29 septembre 1896 et Recherches sur la réaction agglutinante dans le sérum desséché des typhiques et dans la sérosité des vésicatoires. *B. et M. de la Soc. méd. des hôp.*, 31 juillet 1896.



ches sur le liquide des vésicatoires, sur les sérosités (péricardique, pleurale, péritonéale), sur la bile, l'humeur aqueuse, les larmes, le liquide céphalo-rachidien, le liquide de l'œdème; MM. Achard et Bensaude (1) sur la salive, le suc gastrique, les selles diarrhéiques des typhiques et des cholériques, l'expectoration bronchique, le liquide des kystes hydaliques du lapin, le pus.

Ces derniers auteurs constatent que l'urine typhique même albumineuse ne donne pas toujours la réaction. MM. Thiercelin et Lenoble (2) obtiennent un résultat négatif avec la sueur.

M. Ménétrier (3) rapporte l'observation d'une fièvre typhoïde compliquée de pleurésie, où le sérum sanguin donne la réaction agglutinante, tandis que l'épanchement pleural qui renferme des bacilles d'Eberth ne la donne pas. Cette question est reprise plus tard par M. Paul Courmont (4); relatant des faits analogues obtenus par l'expérimentation, il tend à admettre que le pouvoir agglutinant diminue dans les humeurs ou les organes où se localise le

---

(1) ACHARD et BENSAUDE. Recherches sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et les divers liquides de l'organisme. *C. R. de l'Acad. des sciences*, 28 septembre 1896, t. CXXIII, p. 503 et *Archives de méd. expér.*, novembre 1896, n° 6, p. 748.

(2) THIERCELIN et LENOBLE. *Société de biol.*, 5 décembre 1896.

(3) MÉNÉTRIER. Fièvre typhoïde compliquée de pleurésie droite. Réaction agglutinative du sérum sanguin, pas de réaction agglutinative du sérum de l'épanchement. *B. et M. de la Société méd. des hôp.*, 4 décembre 1896, p. 850.

(4) P. COURMONT. Disparition *in vitro* du pouvoir agglutinant des humeurs des typhiques lorsqu'on y cultive le bacille d'Eberth. *Société de biologie*, 27 mars 1897.

bacille d'Eberth. Mais ce fait ne saurait être généralisé, ainsi que le font observer MM. Vidal et Sicard.

Mais, comme MM. Achard et Bensaude (1) et MM. Vidal et Sicard le font remarquer pour la fièvre typhoïde, et comme M. P. Courmont (2) l'a précisé ensuite par des mensurations, c'est toujours dans le sang que la propriété agglutinante paraît exister au maximum et c'est du sang qu'elle passe secondairement, en proportions très variables, dans les diverses humeurs.

Le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta suscite de nombreuses recherches.

MM. Etienne (3), Achard et Bensaude (4), Charrier et Apert (5) rapportent des cas où la transmission de la propriété agglutinante de la mère au fœtus a fait défaut. Mais à ces faits négatifs s'opposent des faits positifs de MM. Vidal et Sicard (6), Chambrelent et R. Saint-Philippe (7) et Mossé (8). Cherchant à interpréter des résultats aussi dis-

---

(1) ACHARD et BENSAUDE. *Archives de méd. expér.*, novembre 1896, p. 760.

(2) P. COURMONT. Répartition, formation et destruction de la substance agglutinante chez les typhiques. *C. R. Société de biologie*, 20 et 27 mars 1897.

(3) ÉTIENNE. Absence de la réaction agglutinante par le sang d'un fœtus issu d'une mère morte de fièvre typhoïde hypertoxique. *Presse médicale*, 12 septembre 1896.

(4) ACHARD et BENSAUDE. *Académie des sciences*, 28 septembre 1896.

(5) CHARRIER et APERT. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde chez le fœtus. *Presse médicale*, 11 novembre 1896.

(6) VIDAL et SICARD. *Académie de méd.*, 29 septembre 1896.

(7) CHAMBRELENT et R. SAINT-PHILIPPE. *Société d'obstétrique et de gynécologie de Bordeaux*, novembre 1896.

(8) MOSSÉ. *Société de biologie*, 27 février 1897 et *Soc. méd. des hôp.*, 5 mars 1897.



cordants, M. Achard (1) étudie la question méthodiquement dans des infections expérimentales produites par le *Proteus* et le vibrion cholérique, et il arrive à cette conclusion, que l'intensité de pouvoir agglutinant dans le sang maternel est la raison — ou du moins l'une des raisons — de sa transmission au fœtus.

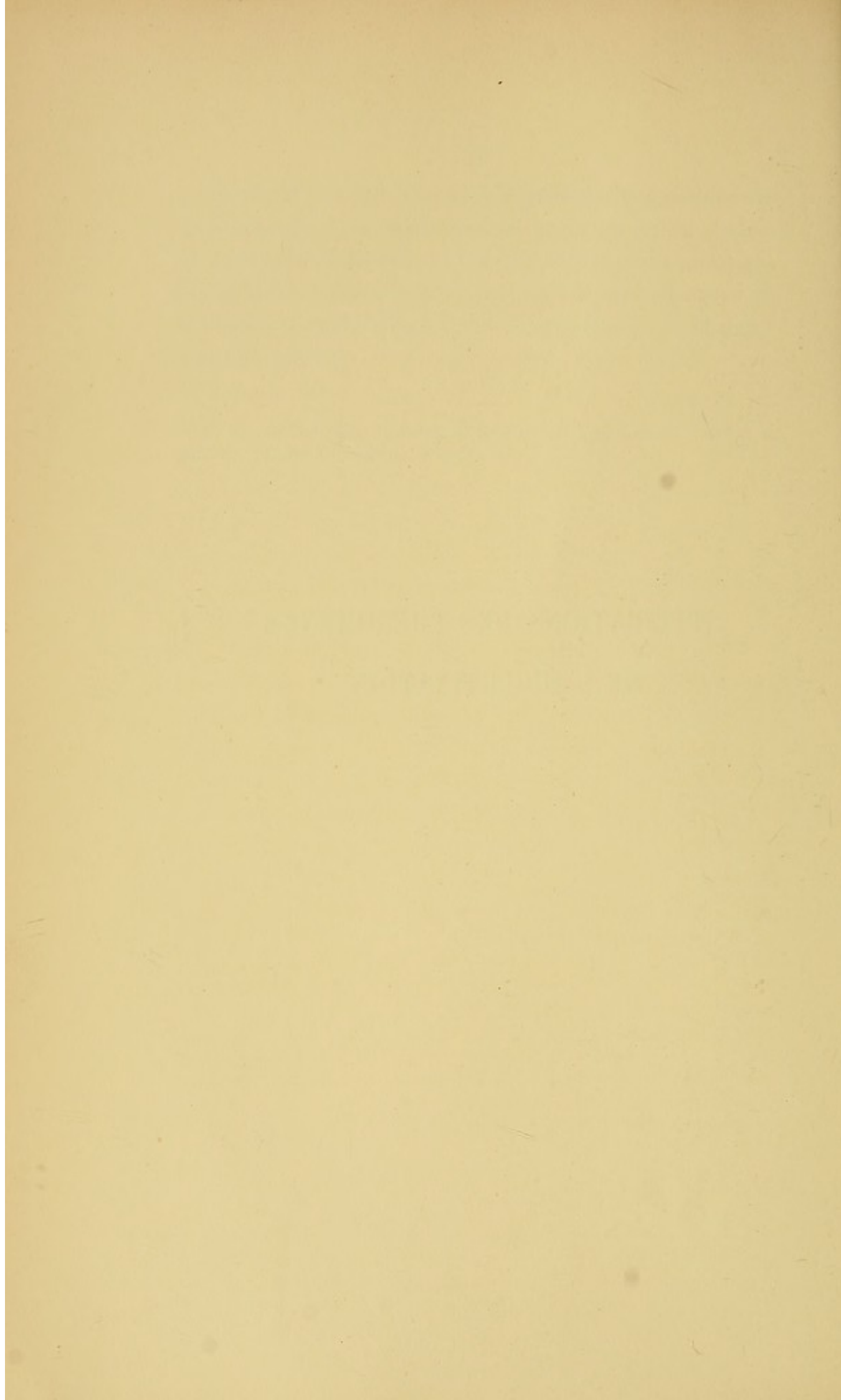
---

(1) Ch. ACHARD. Sur le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta. *Société de biologie*, 6 mars 1897, p. 255.

---

APPLICATIONS DES PHÉNOMÈNES  
DE L'AGGLUTINATION.





## CHAPITRE I<sup>er</sup>.

### INFECTION TYPHOÏDE.

#### 1. — *Technique du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.*

Dès sa première communication, M. Widal (1) indiquait trois procédés pour mettre en évidence la réaction agglutinante dans le sang des typhiques. Mais comme, dans chacun de ces procédés, l'examen microscopique constitue le terme ultime et indispensable, nous allons tout d'abord décrire les divers aspects que présente la réaction agglutinante sous le microscope. Si on dépose entre lame et lamelle une goutte de culture de bacille d'Eberth ayant subi l'action du sérum typhique, et qu'on la regarde au microscope avec un objectif à immersion ou simplement avec un objet à sec fort (2), on constate que la réaction agglutinante est caractérisée par deux processus : l'*immobilisation* des bacilles et leur *réunion en amas*.

Ces deux processus, diversement combinés suivant les

---

(1) WIDAL. *Soc. méd. des Hôp.*, 26 juin 1896; — *Presse médicale*, 29 juillet 1896; — *Soc. méd. des Hôp.*, 2 avril 1897. — WIDAL et SICARD. *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1897, p. 360.

(2) La mise au point est quelquefois difficile, la préparation n'étant pas colorée; mais généralement quelques globules rouges ou une bulle d'air pourront la faciliter. Il est bon de ne pas avoir une lumière trop intense et de se servir du diaphragme; pour les débutants l'examen à la lumière artificielle est quelquefois plus facile. C'est généralement autour des bulles d'air et près des bords de la lamelle que les amas sont plus nombreux.



cas, doivent toujours exister ; l'immobilisation des bacilles seule ne saurait jamais suffire. Les amas sont tantôt constitués par une réunion plus ou moins grande de bacilles déformés, retracts, tassés les uns contre les autres et séparés par des espaces clairs où ne se trouvent que quelques bacilles immobiles.

Dans les cas habituels, la réaction ne présente pas cette intensité : les bacilles, lâchement entre-croisés au niveau des amas, sont encore assez nombreux dans les espaces intermédiaires ; quelques-uns sont complètement arrêtés, d'autres sont doués de mouvements plus ou moins rapides.

Lorsque la réaction est faible ou que la préparation est faite depuis peu de temps, on ne trouve pas d'amas à proprement parler, mais des « centres agglutinatifs » (Widal). Au milieu d'une préparation de bacilles assez mobiles ou à mouvements ralentis se trouvent disposés des îlots de bacilles non accolés : quelquefois ils se regardent par une de leurs extrémités et rappellent par leur groupement les rayons d'une roue. Si on prend soin de suivre le phénomène au microscope, on voit peu à peu d'autres bacilles être attirés invinciblement vers ces centres agglutinatifs dont ils essayent, souvent en vain, de s'arracher par de violents mouvements de rotation.

Certes, l'aspect des différents amas est important à connaître ; mais un amas, si typique serait-il, ne suffirait pas à lui seul à caractériser la réaction. Pour être décisive, une préparation doit être parsemée, placardée d'amas et de centres agglutinatifs disposés à la façon « des îlots d'un archipel » (Widal).

Pour faire l'épreuve du sérodiagnostic, il faut d'abord

recueillir le sérum de l'individu en puissance de l'infection éberthienne, en second lieu se procurer une culture de bacilles typhiques, enfin mettre en présence le sérum et la culture(1). La technique de chacun de ces points diffère suivant le procédé que l'on emploie.

#### I<sup>o</sup> Procédé extemporané.

Le procédé extemporané est à la fois le procédé le plus pratique et le plus sûr. C'est celui dont on se sert dans la grande majorité des cas.

La *récolte du sang*, dans ce procédé, se fait par piqûre à l'extrémité des doigts. On commence par mettre la main dans une position déclive, en la faisant pendre quelques instants hors du lit, puis, avec une lancette pointue, on pique d'un coup sec l'extrémité du doigt préalablement lavée à l'éther et à l'alcool absolu. Il importe de piquer, non pas le bout du doigt sous l'ongle, mais *la pulpe digitale*, dans laquelle l'épaisseur plus grande des chairs fournit plus de sang. On peut faciliter l'arrivée du sang en exprimant le doigt de la racine à l'extrémité, il est inutile d'appliquer des liens à la racine du doigt ou au poignet. Chez les manœuvres, dont la peau des doigts du milieu est souvent cornée, on peut piquer la pulpe du petit doigt, comme nous l'avons

---

1. Nous avons l'habitude d'examiner en même temps que le mélange de sérum et de culture de bacille d'Eberth une préparation de sang frais du malade suspect. Depuis longtemps déjà, notre maître, M. le professeur Hayem, fait le diagnostic de fièvre typhoïde par l'examen du sang frais ; il a, en effet, montré que le réseau fibrineux et la leucocytose font constamment défaut dans la fièvre typhoïde, mais existent dans la plupart des maladies qui simulent cette affection. Le procédé, recommandé par M. Hayem, est d'une grande simplicité et donne un résultat presque immédiat.



vu faire à M. Achard, ou encore recueillir le sang au lobule de l'oreille. Ce dernier procédé, recommandé par Durham, est réellement très commode et n'est nullement douloureux. Après la piqure, il est superflu de malaxer le lobule de l'oreille ; le sang tombe lentement, mais par grosses gouttes.

On recueillera le sang, soit dans un tube à urine stérilisée, soit de préférence dans un tube plus étroit et plus court, comme les godets à fond plat de l'hématimètre. Comme le pouvoir agglutinant du sérum ne s'altère pas sensiblement par des infections secondaires, il n'est pas indispensable d'observer, dans ces manipulations, une asepsie absolument rigoureuse, même si le sang doit être envoyé dans un laboratoire.

Dès que la coagulation du sang sera survenue, on détachera le caillot des parois de l'éprouvette à l'aide d'un fort fil de platine stérilisé. Cette pratique est destinée à hâter la transsudation du sérum.

Si le sérum est mêlé de quelques globules rouges, cela n'a pas d'inconvénient ; la mise au point en sera même facilitée. Mais, un trop grand nombre de globules rouges empêcherait de voir les amas, et il faudrait attendre que les globules aient déposé. Cette considération doit faire rejeter l'emploi du sang frais au lieu du sérum, procédé qui paraît plus simple au premier abord.

La culture du bacille d'Eberth dont on se servira doit naturellement être pure. Le bacille devra avoir été vérifié auparavant et avoir présenté tous les caractères biologiques du bacille typhique (absence de fermentation de la lactose, agglutination par le sang de typhiques avérés). Il sera bon de se servir du même échantillon, pour pouvoir comparer les résultats.



On peut se servir d'une culture sur *gelose* âgée de 16 à 20 heures, préalablement diluée(1). Il faut faire l'émulsion de la culture dans du bouillon et non pas dans de l'eau stérilisée, car dans ce dernier liquide la réaction agglutinante fait souvent défaut (Gruber).

Il est plus simple d'employer des cultures fraîches sur bouillon, aussi jeunes que possible. Les cultures ayant 12 à 16 heures d'étuve sont souvent suffisamment abondantes. On pourrait par exception utiliser une culture de 2 ou 3 semaines, poussée à la température de la chambre, en dehors de l'étuve. On aura soin alors de ne puiser avec une pipette que la partie supérieure habituellement dépourvue de grumeaux.

Pour *rechercher la réaction*, on prélève avec une pipette bien effilée dix gouttes de la culture de bacille d'Eberth et on les porte dans une petite éprouvette ou dans un verre de montre : on y ajoute une goutte du sérum à examiner, en ayant soin de les bien mélanger.

Avec une pipette ou avec l'anse de platine, on prend une goutte du mélange et on l'examine entre lame et lamelle(2) sous le microscope.

Souvent, la réaction se produit d'une façon typique, presque instantanément. Si, au bout d'une 1/2 heure, la réaction n'est pas absolument caractéristique, si l'on a la moindre hésitation, on devra essayer de produire l'agglutination à des taux plus faibles : c'est ce que nous verrons

---

(1) Voir détail de la technique au sérodiagnostic du choléra.

(2) Il est nécessaire que la lame et la lamelle soient absolument propres. Une bonne pratique consiste à les nettoyer d'abord avec de l'acide sulfurique ou nitrique dilué, puis à les passer dans l'eau et l'alcool absolu.



plus loin, en étudiant la mensuration du pouvoir agglutinatif.

Si, après une 1/2 heure, il ne se forme pas d'amas dans la dilution à 1 pour 10, si les bacilles conservent toute leur mobilité, on peut considérer le résultat comme négatif, mais on doit recommencer la recherche les jours suivants.

*Causes d'erreur.* — Les cultures de bacille d'Eberth sur bouillon présentent parfois spontanément de faux amas que l'on pourrait prendre pour des agglutinations vraies. *On ne devra donc jamais négliger d'examiner la culture employée avant l'addition du sérum.* Il faut même, comme le conseille M. Widal, que cette préparation de contrôle provienne de la même prise dans le bouillon que les 10 gouttes destinées à la réaction. On évitera la formation de faux amas en employant des cultures aussi jeunes que possibles, et en se servant de milieux de cultures formés seulement d'eau peptonée (1). Si, malgré toutes ces précautions, les cultures en bouillon contenaient des pseudo-amas, on devra recourir à des émulsions de culture sur gelose, faciles à désagréger quand elles n'ont pas plus de 16 à 18 heures.

## II<sup>e</sup> Procédé de culture à l'étuve.

Ce procédé exige un temps d'observation plus long et une technique plus compliquée que le procédé extemporané. Sa sensibilité serait même inférieure à celle du procédé extemporané. Le procédé de culture rend cependant

---

(1) MM. Nicolle et Halipré conseillent l'eau peptonée à 1 pour 100 et M. Courmont le milieu suivant :

Peptone. . . . .	2 grammes.
Glucose ou glycérine. . . .	1 gramme.
Eau . . . . .	100 grammes.

Alcaliniser la solution avec une solution de carbonate de soude.

des services, surtout comme méthode de contrôle, d'autant plus que souvent il donne des résultats d'une netteté absolue.

*Récolte du sang.* — L'asepsie du sérum est indispensable dans ce procédé. Aussi faut-il, pour obtenir le sang dans des conditions de pureté absolue, ponctionner une veine au pli du coude, à travers la peau préalablement désinfectée. Pour rendre la veine saillante, il est quelquefois nécessaire de placer à la partie inférieure du bras un lien constricteur. Il faut enlever ce lien avant de retirer l'aiguille de la veine, de façon à rétablir le cours du sang et à l'empêcher de diffuser sous la peau par l'orifice de la ponction. Pour recueillir le sang, on se servira d'une simple aiguille en platine irridié, au pavillon de laquelle on adaptera un tube en caoutchouc souple, de quelques centimètres de longueur. Après avoir piqué la veine (dans un sens quelconque), on introduit l'extrémité libre du tube en caoutchouc dans un tube stérilisé où le sang tombe goutte à goutte. Pendant cette opération, il faut avoir soin de couvrir l'orifice du tube avec le tampon d'ouate qui sert à le boucher. L'emploi de ce petit appareil, facilement stérilisable, doit être préféré à l'usage de la seringue.

Nous avons en effet remarqué (1) que souvent la transsudation du sérum fait défaut lorsqu'on aspire le sang dans une veine à l'aide d'une seringue tenant incomplètement le vide ou maniée trop rapidement.

Pour *rechercher la réaction* par ce procédé, on ensemence un tube de bouillon vierge avec une trace de culture de

---

(1) R. Bensaude. Sur l'absence de rétraction du caillot sanguin et de transsudation du sérum dans les diverses variétés de purpura hemorrhagica. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 15 janvier 1897.



bacille d'Eberth et, en même temps, on y ajoute le sérum. Les proportions de sérum et de bouillon devront être ici aussi de 1 pour 10 (1). Il est préférable de se servir des tubes de petit calibre. On portera le mélange à l'étuve et on y mettra en même temps un tube témoin, ensemencé sans adjonction de sérum. En examinant comparativement les deux tubes au bout de 12 à 24 heures, on verra que le tube qui n'a pas reçu de sérum est trouble dans son ensemble et a un aspect moiré.

L'autre est presque complètement clair (clarification du bouillon); la culture s'y est déposée au fond sous forme de flocons.

Par l'agitation ces flocons viennent flotter dans le liquide, mais ne s'y dissolvent pas complètement (v. pl. I, fig. A).

Dans certains cas, les tubes ensemencés avec le sérum typhique paraissent uniformément troubles au premier abord. Mais, en y regardant de près, on voit que ce trouble est dû à une quantité infinie de petits grumeaux comme des grains de poussière. Jamais le bouillon ensemencé avec une quantité de sérum typhique suffisante ne présente cet aspect moiré si caractéristique des cultures de bacille d'Eberth. Cette réaction visible macroscopiquement doit être confirmée par le microscope, qui montre que les grumeaux sont formés d'amas de bacilles immobilisés.

Le 3<sup>e</sup> procédé de M. Widal n'est qu'une variante de celui-ci. Au lieu d'introduire dans un bouillon vierge en même temps le sérum et la culture de bacille d'Eberth,

---

(1) Il est plus commode de mesurer la quantité de bouillon avec une pipette graduée par centimètres cubes. Un centimètre cube contient environ 50 gouttes (de moyen volume) de bouillon.

M. Widal fait agir le sérum typhique, non plus sur des bacilles à l'état naissant, mais sur des cultures déjà développées et agées de 1 à 2 jours.

La réaction par le procédé de la culture est sujette à des *causes d'erreurs* qu'il importe de bien connaître. La principale tient à ce que les tubesensemencés avec le bacille d'Eberth peuvent se troubler de nouveau après avoir présenté la réaction d'une façon caractéristique (v. pl. I, fig. A.).

Or, la réaction survient plus ou moins rapidement, suivant l'échantillon de bacille d'Eberth employé, et suivant l'intensité du sérum typhique. Il peut donc se faire que le bouillon soit redevenu trouble au moment où l'on procède à l'examen. Pour parer à cet inconvénient, il est nécessaire d'examiner fréquemment les tubes mis à l'étuve, de façon à ne pas laisser passer le moment où se produit la réaction.

Le bouillon peut d'autre part se troubler par des microbes étrangers, si l'on a commis une faute d'asepsie. La réaction, masquée à l'œil nu, peut alors être reconnue au microscope : on voit dans ce cas des impuretés à côté d'amas bacillaires caractéristiques.

Enfin, la réaction pourrait ne pas se produire par le procédé de la culture, alors qu'elle est nette par le procédé extemporané. Dans ce cas, le résultat fourni par ce dernier procédé l'emporte sur l'autre.

### III<sup>e</sup> Mensuration du pouvoir agglutinatif (1).

En recherchant la réaction agglutinante dans des solu-

---

(1) WIDAL et SICARD, *Soc. de Biologie*, 29 février 1897 ; *Presse médicale*, 6 mars 1897 ; *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mai 1897, p. 397.



tions de sérum à 1 pour 10 par les procédés que nous venons d'indiquer, certains auteurs ont parfois obtenu la formation de petits amas avec le sérum des sujets sains ou atteints de maladies autres que la fièvre typhoïde (1).

Donc, toutes les fois que la réaction d'un sérum essayé sera faible, et si l'on veut opérer avec une certitude absolue, il ne faudra pas négliger de mesurer le pouvoir agglutinatif.

La rapidité de formation des amas, leur nombre, leur volume, peuvent donner une idée de l'intensité de la réaction, mais ce n'est là qu'un moyen d'investigation approximatif et qui n'a pas la rigueur d'une démonstration scientifique.

MM. Widal et Sicard avaient d'abord mesuré le pouvoir agglutinatif au moyen du procédé par la culture. Ils préparaient une série de tubes stérilisés contenant 1, 2, 3, 4, 5 centimètres cubes de bouillon. Il ajoutaient à chacun une goutte de sérum et ils les ensemençaient avec une trace de culture de bacille d'Eberth. On notait les tubes qui se clarifiaient et le dernier indiquait la limite du phénomène.

Mais un tube clarifié peut se troubler quelques heures après; d'autre part, la limite de la clarification est atteinte d'ordinaire avant celle de l'agglutination extemporanée. Enfin, d'après M. Widal, les bacilles déjà formés dans une culture sont plus sensibles au sérum que les bacilles naissants.

Aussi, MM. Widal et Sicard ont-ils cherché par la réaction extemporanée le pouvoir agglutinatif. Voici leur technique.

---

(1) V. plus loin Valeur de la méthode du sérodiagnostic.

on fait d'abord un examen ordinaire à 1 pour 10, pour juger approximativement de l'intensité du phénomène. On fait ensuite deux dilutions de sérum, l'une à 1 pour 50, l'autre à 1 pour 100. Les gouttes doivent être aussi égales que possible, et pour cela on peut prendre un tube de verre de 20 à 25 centimètres de long, qu'on étire au milieu ; on le casse à ce niveau et on a ainsi deux pipettes de calibre sensiblement égal. Si, à 1 pour 50, on ne voit pas le phénomène de l'agglutination se produire après un quart d'heure ou une demi-heure, on essaie successivement des dilutions à 1 pour 40, 1 pour 30 ou 1 pour 20.

Si, au contraire, on obtient des amas à 1 pour 50, mais pas à 1 pour 100, on essaie des dilutions à 1 pour 60, 1 pour 80, etc. Si on a des amas à 1 pour 100, on essaie des dilutions à 1 pour 150, 1 pour 200, etc., jusqu'à ce qu'on n'ait plus d'amas après 2 heures à la température de la chambre. Pour mesurer un pouvoir agglutinatif dépassant 1 pour 1000, on ajoute une goutte du sérum à 99 gouttes de bouillon vierge, puis on mélange une goutte de cette solution au 1/100<sup>e</sup> à 9 ou 14 gouttes de culture et on voit ainsi si le pouvoir agglutinatif est à 1 pour 1000 ou 1 pour 1500.

Il faut naturellement prendre comme dilution limite celle où se produisent encore nettement des centres agglutinatifs.

On aura soin d'opérer avec des cultures du même échantillon de bacille d'Eberth, de même date (24 heures), et de se servir d'un bouillon de même provenance. La mensuration du pouvoir agglutinatif n'exige ainsi, pas plus que la réaction instantanée, l'asepsie du sérum, et peut, par conséquent, être appliquée à des échantillons de sang recueillis à la pulpe du doigt ou au lobule de l'oreille depuis quelques jours.



#### IV° Modifications des procédés de sérodiagnostic.

Parmi le grand nombre de modifications de la technique du sérodiagnostic proposées en France et à l'étranger, les deux plus importantes ont été indiquées par M. Widal lui-même : à savoir, l'emploi des bacilles morts et l'usage du sang sec. Avant de les décrire, nous devons mentionner quelques petits détails de technique conseillés surtout à l'étranger. Beaucoup d'expérimentateurs soumettent le sang à la centrifugation pour obtenir rapidement du plasma sans globules ; d'autres préfèrent l'emploi des pipettes graduées de l'hématimètre à celui des pipettes ordinaires, pour mesurer d'une façon précise le titre de la dilution du sérum. M. Wright et M. Grunbaum ont même construit dans ce but de petits appareils spéciaux. D'autres examinent le mélange de culture et de sérum, non pas entre lame et lamelle, mais en goutte suspendue dans une lame à godet ; il est à noter toutefois que l'agglutination s'y produit plus lentement qu'à l'air libre (Widal).

Pour se mettre à l'abri de toute trace d'agglutination par le sérum des sujets non typhiques (1), certains auteurs ont proposé des titres de dilution de sérum inférieurs à 1 pour 10.

Durham se sert d'une solution à. . . . .	1 pour 17 ou 1 p. 20
Scheffer (réaction macroscopique). . . . .	1 pour 20
Du Mesnil de Rochemont (réaction macroscopique). . . . .	1 pour 25
Kolle (réaction microscopique). . . . .	1 pour 30
Grunbaum, Gruber (procédé extemporané après	

---

(1) V. chapitre Valeur du sérodiagnostic dans la fièvre typhoïde.

1/2 ou 1 h. de séjour à la température de la chambre). . . . .	1 pour 32
Stern (procédé extemporané après 2 heures de séjour à l'étuve dans la chambre humide). .	1 pour 50

La plupart de ces auteurs se sont donc écartés de la technique conseillée primitivement par M. Widal. Ainsi Gruber, Grunbaum, font séjourner les préparations 1/2 heure à 1 heure à la température de la chambre. La technique suivie par C. Fraenkel se rapproche plus de celle de M. Widal.

Cet auteur commence par mélanger une goutte de sérum avec une goutte de bouillon de culture. Si le résultat est positif, il prépare un tube contenant 50 gouttes (1 centimètre cube) de bouillon de culture typhique, auquel il ajoute une goutte de sérum. Il fait une première préparation de ce mélange. Il ajoute ensuite une deuxième goutte et il fait une deuxième préparation. Enfin, il verse trois nouvelles gouttes et fait une troisième préparation. Par ce procédé, il examine successivement trois solutions faites à 1 pour 50, 1 pour 25 et 1 pour 10.

**Emploi des bacilles morts.** — MM. Widal et Sicard (1) ont montré qu'on pouvait employer pour le sérodiagnostic des cultures stérilisées, sans nuire à la netteté de la réaction (2). Pour la stérilisation, ces auteurs se sont servis de la chaleur entre 57° et 60° (une demi-heure à trois quarts d'heure) et surtout du formol du commerce (1 goutte pour 150 gouttes de bouillon de culture typhique de 24 heures).

---

(1) WIDAL et SICARD, *Soc. de Biologie*, 30 janv. 1897.

(2) C'est ce qu'avait constaté M. Bordet sur les vibrions cholériques tués par le chloroforme. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1896, p. 208.



M. Van de Velde a de puis recommandé, dans le même but, l'usage du sublimé corrosif, de l'acide phénique à 1 pour 100, du thymol à saturation (1). Le contact prolongé avec ces substances antiseptiques ne diminue nullement la sensibilité des échantillons du bacille d'Eberth à l'agglutination. Ce moyen permet donc de conserver dans les laboratoires des cultures stérilisées qui ne s'infectent que difficilement. Avec ces cultures on pourra toujours obtenir un résultat immédiat. Mais il est prudent de le contrôler, dès le lendemain, avec une culture fraîchement réensemencée.

*Sérodiagnostic par le sang desséché* (2). — La deuxième modification importante proposée par M. Widal consiste dans l'emploi du sang desséché au lieu du sang ou du sérum frais.

La dessiccation du sang ou du sérum doit avoir lieu à l'air et de préférence sur du papier glacé ou sur une carte de visite. Si on a à examiner du sang desséché sur du papier, du linge, etc., on découpe une rondelle de cette substance et on la met dans un godet de verre contenant deux gouttes d'eau (3). On agite pendant quelques minutes avec une

---

(1) Avec M. Achard nous avons cherché dès le début de nos expériences à utiliser les cultures stérilisées par l'essence d'ail ou de moutarde. Nous avons abandonné ces recherches ne pouvant obtenir par ce moyen des cultures exemptes de pseudo-amas.

(2) WIDAL. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 26 juin 1896. — WIDAL et SICARD. *Soc. méd. des Hôp.*, 31 juillet 1896; — *Soc. de Biologie*, 9 janvier 1897. — JOHNSTON. *N.-Y. med. Journal*, 31 octobre 1896. — PICK. *Wien. Klin. Wochens.*, 28 janvier 1897, n° 4, p. 85. — PFUHL. *Centralblatt f. Bakteri.* XXI, 20 janvier 1897, n° 2, p. 56. — VAN ORDT. *Munch. Med. Woch.*, 30 mars 1897, p. 329. — GRUBER, *Munch. Med. Wochens.*, 1897, n° 37, p. 436.

(3) Il est peut-être préférable de diluer le sang desséché dans du bouillon stérile, car l'eau stérilisée empêche souvent l'agglutination de se produire (Gruber).



baguette de verre, en comprimant la rondelle contre le godet, jusqu'à ce que le sang ait été dissous. On ajoute les deux gouttes d'eau où le sang desséché s'est dissous à 8 gouttes de bouillon typhique, et on examine le mélange au microscope.

La méthode du sérodiagnostic par le sang desséché a donné de bons résultats à M. Johnston et à M. Pick (22 cas). Le principal reproche que l'on puisse lui faire, c'est que le titre de dilution ne peut être mesuré que d'une façon approximative.

L'emploi du sang desséché exposerait aussi à la production de faux amas. Nous croyons que l'emploi du sang desséché sur du papier doit être d'autant plus restreint qu'il est tout aussi facile et plus sûr d'envoyer dans un laboratoire une petite éprouvette contenant du sérum liquide.

MM. Widal et Sicard ont cependant fait voir que la méthode pouvait rendre des services en médecine légale.

Elle pourra servir, par exemple, à retrouver les traces d'une victime disparue ou à savoir si les taches de sang proviennent d'une victime existante ou encore d'un inculpé.

**Résumé.** — Dans la pratique du sérodiagnostic, on commencera toujours par l'examen extemporané d'un mélange de sérum et de bouillon au 10°. Si, au bout de 30 minutes, la réaction est lente à se produire, si elle peut donner lieu à des hésitations, il est indispensable de mesurer le pouvoir agglutinatif. Si la réaction ne se produit plus à 1 pour 20, 1 pour 40, 1 pour 50, il sera bon, avant d'affirmer, de recommencer l'examen les jours suivants. On sait, en effet, que l'intensité de la réaction varie d'un jour à l'autre, et les oscillations du pouvoir agglutinatif sont en faveur d'une réaction positive (Widal).



Si l'on ne possède pas une culture typhique fraîche, on peut provisoirement se servir de cultures plus âgées, poussées à la température de la chambre, ou de cultures stérilisées par le formol.

Il ne faut jamais négliger de faire une préparation témoin de la culture sans addition du sérum.

Le procédé de culture à l'étuve peut être employé simultanément comme méthode de contrôle.

Si l'on doit envoyer le sang dans un laboratoire pour y être examiné, il est toujours préférable de l'envoyer à l'état humide dans une petite éprouvette. Il n'est pas indispensable qu'il ait été recueilli dans des conditions d'une asepsie absolue. L'emploi du sang desséché doit être réservé aux épreuves de médecine légale.

#### V° Influence des divers échantillons du bacille d'Eberth.

En étudiant la transformation granuleuse du vibron cholérique par le choléra-sérum, M. Bordet avait signalé des différences d'intensité suivant l'échantillon employé. MM. Lannelongue et Achard ont fait voir qu'il existe des différences notables dans la sensibilité à la réaction agglutinante de divers échantillons du *Proteus*. Il était donc naturel de rechercher si le sérum des individus atteints de fièvre typhoïde n'influait pas différemment les divers échantillons de bacille d'Eberth et d'établir l'importance de ces variations pour le sérodiagnostic.

La question s'est posée tout d'abord à M. Achard, et les recherches que nous avons entreprises sous sa direction ont

porté (1) sur 20 échantillons de bacille d'Eberth, de provenances diverses :

Echantillon I	de provenance inconnue.	
— II	a été recueilli pendant la vie dans la rate d'un malade.	
— III	a été recueilli par M. Achard dans une ostéomyélite aiguë du fémur.	
— IV	—	dans un abcès muscul. au cours d'une fièvre typhoïde.
— V	—	dans une ostéomyélite costale de la convalescence.
— VI	—	dans la rate d'un malade (pendant la vie).
— VII	a été recueilli par M. Achard et par nous dans la rate d'un malade (pendant la vie).	
— VIII	—	dans le poumon d'un malade (pendant la vie).
— IX	—	dans le caillot d'une phlébite.
— X	—	dans la rate d'un malade (pendant la vie).
— XI	—	—
— XII	—	—
— XIII	—	—
— XIV	—	—
— XV	—	—
— XVI	—	—
— XVII	—	—
— XVIII	—	—
— XIX	—	dans la bile d'un malade mort de fièvre typhoïde.
— XX	—	—

Hâtons-nous de dire que, dans tous ces cas, il s'agissait du bacille d'Eberth authentique, identifié par l'aspect de ses cultures sur les milieux ordinaires et sur le milieu d'Elsner, ne faisant pas fermenter la lactose et ne poussant pas sur des vieilles cultures du bacille d'Eberth, préalablement grattées (V. tableau VI, page 169).

(1) Ch. ACHARD et B. BENS AUDE. Sur l'agglutination des divers échantillons du bacille d'Eberth. *Soc. de biol.*, 21 novembre 1896 et *Presse médicale*, 25 novembre 1896.



En opérant dans les mêmes conditions et aux mêmes doses (réaction extemporanée), nous avons vu que certains échantillons se laissent mieux agglutiner que d'autres par les différents sérums. La différence n'est pas toujours en faveur de l'échantillon qui provient du malade même. Dans l'immense majorité des cas, les variations observées étaient légères et portaient sur la rapidité d'apparition du phénomène et sur le volume des amas. Parmi les variations plus grandes, la seule qui mérite d'être rapportée est la suivante : le sérum d'un malade, recueilli au 18<sup>e</sup> jour de l'apyrexie (Obs. V), est resté inactif pour 8 échantillons de bacille d'Eberth et actif pour un de ces échantillons.

Depuis notre travail avec M. Achard, qui parut au mois de novembre 1896, l'influence des échantillons du bacille d'Eberth dans le sérodiagnostic a été étudiée par divers auteurs.

Dans un mémoire paru dans le *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique* (1), M. Van de Velde a constaté des différences bien plus considérables que nous. Sur 20 échantillons de bacille d'Eberth examinés, il en a rencontré un qui ne s'est pas laissé agglutiner par le sérum dilué à 1 pour 10 de 2 malades atteints de fièvre typhoïde et d'un cheval inoculé depuis 1 an avec des bacilles typhiques. M. Van de Velde s'est servi du procédé à l'étuve et a examiné le mélange de sérum et de cultures déjà développées après 1/2 heure, 1 heure et 2 heures. Chez les 2 malades l'examen a été répété après 24 heures d'étuve, toujours avec un résultat négatif. Il n'a d'ailleurs eu qu'une seule fois

---

(1) VAN DE VELDE. *Bull. de l'Ac. royale de Belgique*, 27 mars 1897.

l'occasion de voir réagir cet échantillon : c'était vis-à-vis du sérum d'un cobaye vacciné à l'aide de ce même échantillon.

C'est là, certes, un fait tout à fait exceptionnel et isolé. Nous empruntons au travail de M. Van de Velde le tableau suivant :

TABLEAU I. — Séparation de divers échantillons du bacille d'Eberth par la réaction agglutinante.

1/10 de sérum du malade Y.

NATURE DES CULTURES et numéros des tubes	Une demi-heure après le mélange	Une heure après	Deux heures après	Lendemain
Lille. . . . . { 1	?	+	+	+
. . . . . { 2	+	+	+	+
Berlin. . . . . { 3	o	?	?	o
. . . . . { 4	o	o	o	o
Paris. . . . . { 5	o	?	+	+
. . . . . { 6	o	?	+	+
10. . . . . { 7	?	+	+	+
. . . . . { 8	+	+	+	+
14. . . . . { 9	+	+	+	+
. . . . . { 10	+	+	+	+

D'après M. Kolle (1), les échantillons de bacille d'Eberth peu virulents ou affaiblis par des cultures sur un milieu artificiel pauvre se laissent mieux agglutiner que les bacilles virulents.

M. Gruber (2) conseille également de choisir, pour la pratique du sérodiagnostic, un échantillon peu virulent, qui est plus sensible à l'action du sérum. Mais, d'après cet

(1) KOLLE. *Deutsch. med. Wochenschr.*, 25 février 1897.

(2) GRUBER. *Munch. med. Wochenschr.*, 27 avril 1897.



auteur, il est superflu d'établir la virulence par l'inoculation à l'animal, puisque les échantillons de bacille d'Eberth entraînés depuis longtemps de cultures en cultures présentent à peu près la même virulence et la même sensibilité à l'agglutination.

M. Widal (1) (26 échantillons européens et exotiques), M. Stern (2), M. C. Fraenkel (3) (5 échantillons), n'ont pu constater avec les différents échantillons du bacille d'Eberth que des différences légères, négligeables dans la pratique du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.

Nous inspirant de nos propres recherches et de recherches de contrôle faites par les divers expérimentateurs, nous croyons donc que, dans la pratique, *l'influence des divers échantillons de bacille d'Eberth est minime*, mais qu'il est cependant prudent (étant donnée la divergence des opinions) « de choisir, pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, un échantillon de bacille d'Eberth connu et éprouvé, apte à se laisser agglutiner aisément (4) ».

## II. — *La réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde : Date d'apparition et de disparition.*

I. Au moment où ce travail paraît, on peut dire qu'il est superflu d'apporter de nouvelles observations confirmant la découverte de M. Widal. Aussi nous bornerons-nous à ré-

---

(1) WIDAL. *Soc. méd. des hôp.*, 2 avril 1897.

(2) STERN (*Berlin. klin. Wochenschr.*) se demande toutefois si les résultats obtenus par du Mesnil de Rochemont avec le sérum des sujets non typhiques ne tiennent pas à ce que cet auteur a employé des échantillons trop facilement agglutinables.

(3) C. FRAENKEL. *Deutsch. med. Wochenschr.*, 15 avril 1897.

(4) ACHARD et Bensaude. *Presse médicale*, 25 novembre 1896.

sumer très brièvement toutes les observations ne présentant pas d'intérêt particulier.

Nous avons pratiqué la recherche de la réaction agglutinante dans 83 cas de fièvre typhoïde et nos examens ont toujours été vérifiés ou contrôlés par notre maître M. Achard. De ces cas, 26 avec 4 autopsies confirmatives ont déjà été publiés par M. Weinberg (1). Parmi les 57 cas restant nous avons pu contrôler les résultats fournis par le sérum, 4 fois à l'autopsie et 12 fois par la constatation du bacille d'Eberth retiré de la rate (2) ou du poumon : nous nous sommes chaque fois assuré avec M. Achard qu'il s'agissait bien du bacille d'Eberth authentique ne faisant pas fermenter la lactose, ne poussant pas sur de vieilles cultures du bacille d'Eberth préalablement grattées et se laissant fortement agglutiner par le sérum typhique. Le tableau suivant résume tous ces cas qui, pour la plupart, ont été observés à l'hôpital Beaujon dans les services de M. le professeur Debove et de M. Achard (suppléant M. Rigal). Quelques-uns proviennent des services de MM. Fernet, Landrieux et Dreyfus-Brissac : la partie clinique de ces derniers cas nous a été très obligeamment fournie par nos collègues MM. Derocque, Bertherand et Long. Nous les remercions bien vivement, ainsi que notre collègue et ami M. Labbé qui a bien voulu nous abandonner tous les cas de fièvre typhoïde entrés dans le service de M. le professeur Debove depuis le 1<sup>er</sup> février 1897.

---

(1) WEINBERG. Quelques faits de sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, *Presse médicale*, 19 décembre 1896.

(2) La gravité de la ponction de la rate semble avoir été singulièrement exagérée ; sur une vingtaine de ponctions pratiquées avec M. Achard, nous n'avons jamais vu survenir d'accident sérieux.



TABLEAU II *Résumé des observations*

N <sup>os</sup>	INDICATIONS CONCERNANT LE MALADE	FORME
		de LA MALADIE

## I. — Fièvres typhoïdes

I. . . .	Dup. . . f. 27 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 8 (prof. Debove). . . .	Moyenne.
II. . . .	Cond. . . h. 16 ans, H. Beaujon, s. Sandras 21 (M. Achard). . . .	Grave.
III. . . .	Mull. . . f. 31 ans, H. Lariboisière, s. Trousseau 30 (M. Landrieux). . . .	Grave.
IV. . . .	Voisan. . f. 18 ans, H. Lariboisière, s. Trousseau 9 (M. Landrieux). . . .	Grave.

## II. — Fièvres typhoïdes

V. . . .	Calv. . . f. 32 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 8 (M. Achard). . . .	Typhoidette
VI. . . .	Mez. . . f. 30 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 10 (prof. Debove). . . .	Typhoidette
VII. . . .	Mour. . . h. 25 ans, H. Beaujon, s. Monneret 4 (prof. Debove). . . .	Moyenne.
VIII. . . .	Mosn. . . h. 37 ans, H. Beaujon, s. Monneret 8 (prof. Debove). . . .	Moyenne.
IX. . . .	Chaus. . h. 33 ans, H. Beaujon, s. Monneret 15 (prof. Debove). . . .	Pneumotyphus.
X. . . .	Klaus. . f. 35 ans, H. Beaujon, s. Béhier 8 (M. Achard). . . .	Moyenne.
XI. . . .	Rouill. . f. 22 ans, H. Beaujon, s. Béhier 16 (M. Achard). . . .	Moyenne.
XII. . . .	Mor. . . f. 29 ans, H. Beaujon, s. Béhier 37 (M. Achard). . . .	Moyenne.
XIII. . . .	Cauv. . . f. 18 ans, H. Beaujon, s. Béhier 37 (M. Achard). . . .	Moyenne.
XIV. . . .	Vois. . . f. 21 ans, H. Beaujon, s. Béhier 38 (M. Achard). . . .	Moyenne.
XV. . . .	Besn. . . h. 56 ans, H. Beaujon, s. Sandras 8 (M. Achard). . . .	Moyenne.
XVI. . . .	Let. . . h. 18 ans, H. Beaujon, s. Sandras 21 (M. Achard). . . .	Moyenne.

## III. — Fièvres typhoïdes

XVII. . . .	Ch. . . . f. 27 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 6 (prof. Debove). . . .	Moyenne.
XVIII. . . .	Goup. . . f. 24 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 6 (prof. Debove). . . .	Grave.
XIX. . . .	Blond. . . f. 30 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 4 (prof. Debove). . . .	Typhoidette
XX. . . .	Jon. . . . f. 21 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 5 bis (prof. Debove). . . .	Légère.
XXI. . . .	Bettir. . f. 28 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 5 bis (prof. Debove). . . .	Moyenne.
XXII. . . .	Mag. . . f. 17 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 16 (M. Achard). . . .	Grave.
XXIII. . . .	Font. . . f. 26 ans, H. Beaujon, s. Axenfeld 20 (prof. Debove). . . .	Moyenne.
XXIV. . . .	Vern. . . h. 28 ans, H. Beaujon, s. Monneret 11 (prof. Debove). . . .	Moyenne.
XXV. . . .	Bonn. . . h. 19 ans, H. Beaujon, s. Monneret 12 (M. Achard). . . .	Moyenne.
XXVI. . . .	Cond. . . h. 25 ans, H. Beaujon, s. Monneret 16 (prof. Debove). . . .	Moyenne.
XXVII. . . .	Bret. . . h. 21 ans, H. Beaujon, s. Monneret 11 (prof. Debove). . . .	Moyenne.
XXVIII. . . .	Cah. . . h. 43 ans, H. Beaujon, s. Monneret 27 (prof. Debove). . . .	Moyenne.
XXIX. . . .	Pion. . . h. 27 ans, H. Beaujon, s. Monneret 30 (M. Achard). . . .	Moyenne.

*personnelles de fièvre typhoïde.*

RÉACTION à dater du début		RÉACTION à dater de l'apyrexie		OBSERVATIONS
constatée A L'ENTRÉE	constatée PENDANT LE SÉJOUR	constatée pour la DERNIÈRE FOIS	DISPARUE	

**confirmées par l'autopsie**

7 <sup>e</sup> jour.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Mort par perforat. intestinale; autopsie: ulcé- rations typiques, bacilles d'Eberth dans le suc splénique recueilli pendant la vie et après la mort. Autopsie: ulcérations intestinales. Autopsie: ulcérations intestinales typiques. Autopsie: ulcérations intestinales typiques.
5 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	
13 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	
12 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	

**confirmées par l'examen bactériologique**

5 <sup>e</sup> jour.	. . . . .	. . . . .	10 <sup>e</sup> jour.	Ponction de la rate, bacille d'Eberth (v. Obs. V).
6 <sup>e</sup> j.	. . . . .	21 <sup>e</sup> jour.	. . . . .	— — — — (v. Obs. VII).
4 <sup>e</sup> j.	. . . . .	48 <sup>e</sup> j.	. . . . .	— — — —
5 <sup>e</sup> j.	. . . . .	17 <sup>e</sup> j.	54 <sup>e</sup> j.	Ponction du poudon, bacille d'Eberth (v. Obs. IX).
7 <sup>e</sup> j.	. . . . .	24 <sup>e</sup> j.	. . . . .	— — — —
5 <sup>e</sup> j.	. . . . .	50 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Ponction de la rate, bacille d'Eberth.
8 <sup>e</sup> j.	. . . . .	15 <sup>e</sup> j.	. . . . .	— — — —
8 <sup>e</sup> j.	. . . . .	3 <sup>e</sup> j. après rechute.	. . . . .	— — — —
8 <sup>e</sup> j.	. . . . .	34 <sup>e</sup> j.	. . . . .	— — — —
. . . . .	6 <sup>e</sup> -8 <sup>e</sup> jour.	23 <sup>e</sup> j.	. . . . .	— — — —
7 <sup>e</sup> j.	. . . . .	118 <sup>e</sup> j.	. . . . .	— — — — (v. Obs. XV).
. . . . .	11 <sup>e</sup> j.	18 <sup>e</sup> j.	. . . . .	— — — — (v. Obs. XVI).

**confirmées par l'évolution clinique**

8 <sup>e</sup> jour.	. . . . .	33 <sup>e</sup> jour.	. . . . .	Courbe thermique, hypertrophie de la rate, épistaxis.
. . . . .	18 <sup>e</sup> -30 <sup>e</sup> jour.	. . . . .	. . . . .	Courbe thermique, hémorragie intestinale.
9 <sup>e</sup> j.	. . . . .	10 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Courbe thermique, hypertrophie de la rate, épistaxis.
3 <sup>e</sup> j.	. . . . .	13 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Diarrhée, grosse rate, douleur et gargouille- ment dans la fosse iliaque.
5 <sup>e</sup> j.	. . . . .	12 <sup>e</sup> j.	21 <sup>e</sup> jour.	Taches rosées.
4 <sup>e</sup> j.	. . . . .	241 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
. . . . .	8 <sup>e</sup> -10 <sup>e</sup> j.	46 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
7 <sup>e</sup> j.	. . . . .	34 <sup>e</sup> j. après rechute.	. . . . .	Taches rosées.
7 <sup>e</sup> j.	. . . . .	33 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
10 <sup>e</sup> j.	. . . . .	11 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
6 <sup>e</sup> j.	. . . . .	10 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
15 <sup>e</sup> j.	. . . . .	103 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
13 <sup>e</sup> j.	. . . . .	30 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Courbe thermique, diarrhée, douleur dans la fosse iliaque droite.



TABLEAU II résumant les observations

N <sup>os</sup>	INDICATIONS CONCERNANT LE MALADE	FORME de LA MALADIE
III. — Fièvres typhoïdes confirmées		
XXX.	Anc. . . h. 56 ans, H. Beaujon, s. Monneret 25 (prof. Debove).	Légère.
XXXI.	Dess. . . h. 25 ans, H. Beaujon, s. Sandras 18 (M. Achard).	Moyenne.
XXXII.	Barb. . . h. 17 ans, H. Beaujon, s. Sandras 21 (M. Achard).	Moyenne.
XXXIII.	Maill. . . h. 21 ans, H. Beaujon, s. Sandras 27 (M. Achard).	Typhoidette (17 jours).
XXXIV.	Fumol. . h. 18 ans, H. Beaujon, s. Béhier 19 (M. Achard).	Moyenne.
XXXV.	Herv. . . f. 19 ans, H. Beaujon, s. Béhier 30 (M. Achard).	Typhoidette
XXXVI.	Pern. . . f. 21 ans, H. Beaujon, s. Béhier 38 (M. Achard).	Moyenne.
XXXVII.	Flor. . . f. 26 ans, H. Beaujon, Crèche 8 (M. Achard).	Moyenne.
XXXVIII.	Guinet. . h. 23 ans, H. Lariboisière, s. Boulay 32 (M. Landrieux).	Moyenne.
XXXIX.	Fust. . . h. 28 ans, H. Lariboisière, s. Boulay 37 (M. Landrieux).	Légère.
XL.	Cab. . . h. 18 ans, H. Lariboisière, s. Boulay 9 (M. Landrieux).	Légère.
XLI.	Det. . . f. 22 ans, H. Lariboisière, s. Trousseau 6 (M. Landrieux).	Grave.
XLII.	Beg. . . f. 27 ans, H. Lariboisière, s. Trousseau 30 (M. Landrieux).	Grave.
XLIII.	Chan. . . f. 25 ans, H. Lariboisière, s. Trousseau 7 (M. Landrieux).	Grave.
XLIV.	Roman. . f. 31 ans, H. Lariboisière, Crèche (M. Dreyfus-Brissac).	Moyenne.
XLV.	Mall. . . f. 31 ans, H. Lariboisière, M. Raynaud (M. Dreyfus-Brissac).	Moyenne.
XLVI.	Pré. . . f. 40 ans, H. Lariboisière, M. Raynaud (M. Dreyfus-Brissac).	Légère.
XLVII.	Raff. . . h. 29 ans, H. Lariboisière, s. Barth 20 (M. Dreyfus-Brissac).	Moyenne.
XLVIII.	Sav. . . h. 42 ans, H. Lariboisière, s. Barth 19 (M. Dreyfus-Brissac).	Moyenne.
XLIX.	Bord. . . h. 25 ans, H. Lariboisière, s. Barth 18 (M. Dreyfus-Brissac).	Moyenne.
L.	X. . . f. 37 ans, H. Beaujon, s. Gubler 7 (M. Fernet).	Moyenne.
LI.	Pugn. . . h. 24 ans, H. Beaujon, s. Barth 28 (M. Fernet).	Moyenne.
LII.	Cast. . . h. 20 ans, H. Beaujon, s. Barth 29 (M. Fernet).	Légère.
LIII.	Varin. . . h. 25 ans, H. Beaujon, Isolement 1 (prof. Debove).	Légère.
LIV.	Lang. . . h. 18 ans, H. Tenon, s. Parrot 4 (M. Achard).	Typhoidette (13 jours).
LV.	Laig. . . f. 16 ans, H. Tenon, s. M. Raynaud (M. Achard).	Moyenne.
LVI.	Povin. . f. 25 ans, H. Tenon, s. M. Raynaud (M. Achard).	Moyenne.
LVII.	K. . . h. 30 ans, soigné en ville par le docteur Périer.	Moyenne.

ersonnelles de fièvre typhoïde (suite).

RÉACTION à dater du début		RÉACTION à dater de l'apyrexie		OBSERVATIONS
constatée A L'ENTRÉE	constatée PENDANT LE SÉJOUR	constatée pour la DERNIÈRE FOIS	DISPARUE	

par l'évolution clinique. (Suite)

. . . . .	25 <sup>e</sup> et 6 <sup>e</sup> j. de l'apyrexie	. . . . .	16 <sup>e</sup> j.	V. Obs. XXX.
9 <sup>e</sup> j.	. . . . .	21 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Diarrhée, grosse rate.
5 <sup>e</sup> j.	. . . . .	23 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Courbe thermique, grosse rate.
8 <sup>e</sup> j.	. . . . .	10 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Courbe thermique, grosse rate.
. . . . .	. . . . .	45 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Courbe thermique.
3 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	45 <sup>e</sup> j.	Taches rosées.
6 <sup>e</sup> j.	. . . . .	18 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
8 <sup>e</sup> j.	. . . . .	23 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
. . . . .	. . . . .	4 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Diarrhée, rate grosse, courbe thermique.
13 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Taches rosées.
. . . . .	. . . . .	4 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
. . . . .	. . . . .	15 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées, hémorragie intestinale.
24 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Taches rosées.
12 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Taches rosées.
. . . . .	6 <sup>e</sup> -11 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	Stupeur, courbe thermique, grosse rate.
15 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Taches rosées.
12 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Taches rosées.
17 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Stupeur, courbe thermique, grosse rate.
11 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Taches rosées.
12 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Taches rosées.
7 <sup>e</sup> j.	. . . . .	40 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
. . . . .	4 <sup>e</sup> -6 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	Taches rosées.
8 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	. . . . .	Taches rosées.
3 <sup>e</sup> j.	. . . . .	61 <sup>e</sup> j.	95 <sup>e</sup> j.	Taches rosées.
12 <sup>e</sup> j.	. . . . .	17 <sup>e</sup> j.	. . . . .	V. Obs. LIV.
. . . . .	. . . . .	7 mois.	. . . . .	Réaction agglutinante observée à 1 p. 30 chez une malade ayant eu la fièvre typhoïde 8 mois auparavant et soignée dans le service de M. Achard pour des coliques hépatiques.
. . . . .	. . . . .	23 <sup>e</sup> j.	. . . . .	Taches rosées.
6 <sup>e</sup> j.	. . . . .	. . . . .	42 <sup>e</sup> j.	Taches rosées.



Nous avons donc trouvé la réaction agglutinante dans tous les cas de fièvre typhoïde examinés par nous depuis la 1<sup>re</sup> communication de M. Widal (1) : dans des cas graves terminés ou non par la mort, dans des fièvres typhoïdes moyennes et même dans des typhoïdettes. La réaction a été également constatée dans un cas de pneumotypus.

## II. — Époque d'apparition de la réaction.

Lorsque l'on inocule des cobayes dans le tissu cellulaire avec un centimètre cube ou un centimètre cube et demi de culture de bacille d'Eberth, la réaction agglutinante apparaît habituellement après 3 ou 4 jours (Achard et Bensaude) ; dans certains cas sans raison apparente elle est retardée jusqu'au delà du 5<sup>e</sup> jour (Widal). Chez l'homme la date d'apparition de la réaction est plus difficile à établir : les malades entrent souvent à l'hôpital à une période avancée et d'autre part ils ne précisent pas suffisamment le début exact de leur maladie (2).

Chez 45 malades la réaction existait le jour de l'entrée à l'hôpital qui eut lieu :

1 <sup>er</sup> septenaire	{	au 3 <sup>e</sup> jour.	. . . . .	3 fois
		4 <sup>e</sup> —	. . . . .	2 fois
		5 <sup>e</sup> —	. . . . .	6 fois
		6 <sup>e</sup> —	. . . . .	5 fois
		7 <sup>e</sup> —	. . . . .	6 fois

(1) WIDAL, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.* Séance du 16 octobre 1896, p. 703.

(2) Nous avons compté les jours de la maladie à partir du moment précis où les malades avaient pris le lit.

2 <sup>e</sup> septenaire	{	8 <sup>o</sup>	—	.	.	.	.	.	.	.	.	7 fois
		9 <sup>o</sup>	—	.	.	.	.	.	.	.	.	2 fois
		10 <sup>o</sup>	—	.	.	.	.	.	.	.	.	1 fois
		11 <sup>o</sup>	—	.	.	.	.	.	.	.	.	1 fois
		12 <sup>e</sup>	—	.	.	.	.	.	.	.	.	4 fois
		13 <sup>e</sup>	—	.	.	.	.	.	.	.	.	3 fois
		15 <sup>e</sup>	—	.	.	.	.	.	.	.	.	3 fois
3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> septenaire	{	17 <sup>e</sup>	—	.	.	.	.	.	.	.	.	1 fois
		24 <sup>e</sup>	—	.	.	.	.	.	.	.	.	1 fois

Dans 7 autres cas la première recherche n'avait donné aucun résultat et la réaction n'a été trouvée que dans des examens ultérieurs. Son apparition se trouvait ainsi limitée entre les deux dates suivantes :

4 <sup>o</sup> et 6 <sup>o</sup> jour.	.	.	.	.	.	.	.	1 fois
4 <sup>e</sup> et 11 <sup>o</sup>	—	.	.	.	.	.	.	1 fois
6 <sup>e</sup> et 8 <sup>e</sup>	—	.	.	.	.	.	.	1 fois
6 <sup>e</sup> et 11 <sup>e</sup>	—	.	.	.	.	.	.	1 fois
8 <sup>e</sup> et 10 <sup>e</sup>	—	.	.	.	.	.	.	1 fois
18 <sup>e</sup> et 39 <sup>e</sup>	—	.	.	.	.	.	.	1 fois

16<sup>e</sup> jour de la maladie et le 6<sup>o</sup> jour de la convalescence, 1 fois.

Les cas les plus intéressants pour la pratique du sérodiagnostic sont ceux où la réaction a existé avant le 8<sup>e</sup> jour : ils sont au nombre de 23 sur 52 cas examinés. Dans deux cas la réaction était retardée ; elle s'est montrée une fois entre le 18<sup>e</sup> et le 39<sup>e</sup> jour de la maladie, l'autre fois entre le 16<sup>e</sup> jour de la maladie et le 6<sup>e</sup> jour de la convalescence (il s'agissait d'une fièvre typhoïde dont la durée de la période fébrile fut de 20 jours) (1).

---

(1) On a voulu expliquer l'apparition tardive de la réaction par la bénignité de l'infection (Thoinot et Cavasse) ou par la présence du bacille d'Eberth dans le sang (Blumenthal). Mais ni l'une ni l'autre de ces explications ne saurait être appliquée à tous les cas.



Y a-t-il un rapport entre la précocité de l'apparition de la réaction et la gravité de la fièvre typhoïde ? « Il m'a semblé, écrit M. Catrin (1) à ce sujet, que plus tardive et moins intense était la réaction et plus le pronostic semblait bénin ». Cette manière de voir repoussée par M. Widal (2) et par M. Thiroloix (3) est également en désaccord avec les faits relatés plus haut : parmi les observations dans lesquelles la réaction est apparue aux 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours de la maladie se trouvent une typhoïdette (Obs. n° V) et plusieurs cas de fièvre typhoïde légère ; d'autre part la réaction n'a été constatée qu'au 39<sup>e</sup> jour de la maladie chez une malade atteinte d'une fièvre typhoïde grave avec des hémorragies intestinales, des phénomènes généraux très accusés, etc (4).

### III. — Époque de la disparition de la réaction.

La date de la disparition de la réaction agglutinante dans le sang est plus difficile à établir, car le plus souvent on perd les malades de vue dès leur sortie de l'hôpital. Nos examens ont porté sur 32 convalescents de fièvre typhoïde. La réaction a été retrouvée chez 26 d'entre eux, apyrétiques depuis 3, 4, 10, 11, 12, 13, 15, 21, 23, 24,

---

(1) CATRIN. *Son. méd. des hôp.*, 16 octobre 1896, p. 703.

(2) F. WIDAL. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.* Séance du 16 octobre 1896, p. 703.

(3) THIROLOIX. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse médicale*, 4 novembre 1896.

(4) V. COURMONT, th. Lyon, 1897.

30, 33, 34, 45, 46, 48, 118 et 241 jours. Les deux derniers chiffres se rapportent à des fièvres typhoïdes graves : l'une, survenue chez un vieillard de 56 ans, a duré environ un mois et s'est compliquée pendant la convalescence de périostite et de congestion pulmonaire (Obs. XV) ; l'autre a atteint une fille de 17 ans, a duré également un mois et s'est accompagnée de délire, de phénomènes méningitiques et d'une périostite du tibia (Obs. XXII). Le sang de cette dernière malade possède encore après 8 mois un pouvoir agglutinant dépassant 1 pour 200. Chez un de ses malades, M. Achard (Obs. LV) a constaté la réaction 8 mois après une fièvre typhoïde dans une dilution de 1 pour 30. Il faut rapprocher de ces cas 4 autres déjà publiés par M. Weinberg (1) où la réaction agglutinante a existé chez des sujets guéris de la fièvre typhoïde depuis 10, 17, 22 et 27 ans ! La recherche de la réaction n'a été faite par nous dans ces cas qu'à une goutte pour 10 et le pouvoir agglutinant n'a pas été mesuré.

MM. Widal et Sicard ont pu mesurer le pouvoir agglutinatif chez des sujets guéris depuis plusieurs années : chez un sujet ayant eu une fièvre typhoïde 8 ans auparavant, le pouvoir agglutinatif était encore de 1 pour 1800 ; dans les autres cas publiés il ne dépassait pas 1 pour 40 ou 1 pour 50 (C. Fraenkel).

Cette persistance du phénomène de l'agglutination peut donc être utilisée pour faire un diagnostic rétrospectif de

---

(1) WEINBERG. Quelques faits de sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse médicale*, 19 décembre 1896, p. 682.



fièvre typhoïde plusieurs mois ou plusieurs années après la guérison, et M. Achard, M. Courmont, etc., ont rapporté des cas de ce genre (v. plus loin). Mais elle constitue aussi un danger pour la méthode du sérodiagnostic : une infection typhique légère ou fruste passée inaperçue peut conférer au sang des propriétés agglutinatives persistantes propres à induire en erreur le médecin à l'occasion d'une affection ultérieure. Il faut donc scruter scrupuleusement les antécédents du malade pour éviter une pareille méprise. Parmi le nombre infime de cas contradictoires à la méthode du sérodiagnostic, il y en a très probablement qui trouvent leur explication dans l'existence d'une fièvre typhoïde antérieure oubliée ou méconnue.

Mais si la réaction agglutinante peut persister des mois et des années après la guérison, il n'en est pas toujours ainsi. Nous avons assisté à sa disparition chez des malades apyrétiques depuis 10 jours (Obs. V), 16 jours (Obs. XXX), 21 jours (Obs. XXI), 42 jours (Obs. LVII), 45 jours (Obs. XXXV), 54 jours (Obs. VIII) (la réaction existait le 17<sup>e</sup> jour de l'apyrexie), 95 jours (Obs. LIII) (la réaction existait au 61<sup>e</sup> jour de l'apyrexie).

Dans deux de ces cas (Obs. V et XXXV) il s'agissait de typhoïdettes ; dans deux autres de fièvres typhoïdes légères (Obs. XXX et LIII) et enfin dans trois autres de fièvres typhoïdes de moyenne intensité (Obs. VIII, XXI et LVII). Il semble donc que la disparition précoce soit plus fréquente dans les formes atténuées. Cette observation concorde avec celle faite par MM. Widal et Sicard. Mais, comme l'écrivent ces auteurs qui ont assisté à la disparition de la réaction dans deux cas de fièvre typhoïde légère, « l'étude attentive et

longtemps poursuivie d'un grand nombre de convalescents pourra seule nous dire si la persistance plus ou moins longue du phénomène présente un rapport constant avec la durée et la gravité de la maladie. L'apparition plus ou moins précoce de la réaction agglutinative, aussi bien que sa persistance plus ou moins longue chez certains malades, tient peut-être à une sorte d'idiosyncrasie, à une impressionnabilité plus ou moins grande du sérum de chacun de nous à l'influence des toxines microbiennes qui imprègnent l'économie (1) ».

Mais quelle doit être l'étendue des dérangements produits dans l'organisme par la lutte contre les microbes, quand on songe que déjà au bout de quelques jours elle imprime à toute la masse sanguine une modification aussi profonde pouvant persister des mois et des années !

---

(1) WIDAL et SICARD. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 9 octobre 1896, p. 684.

---



### *III. Valeur de la méthode du sérodiagnostic dans la fièvre typhoïde.*

La critique proprement dite du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde comporte deux parties :

I. — L'absence de la réaction agglutinante implique-t-elle toujours l'exclusion du diagnostic de fièvre typhoïde ?

II. — La présence de la réaction agglutinante implique-t-elle toujours l'admission de ce diagnostic ?

#### I.

MM. Widal et Sicard ont publié une observation de fièvre typhoïde à rechute dans laquelle la réaction n'a apparu ni pendant les périodes fébriles, ni pendant la convalescence.

La nature eberthienne de ce cas ne peut cependant être mise en doute puisque une ponction de la rate, faite pendant la première attaque et pendant la rechute, donna chaque fois des cultures pures de bacille d'Eberth. C'est là, certes, un cas tout à fait exceptionnel.

Mais il en existe d'autres où la réaction ne peut être utilisée dans la pratique parce qu'elle apparaît à une période trop avancée de la maladie, alors que le médecin, se

basant sur les symptômes cliniques, a déjà pu établir son diagnostic (1). C'est ainsi que M. Vidal ne l'a vu apparaître chez un de ses malades qu'entre le 10<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> jour de la maladie. Nous n'avons rencontré dans nos 83 examens que deux cas de réaction retardée; une fois, elle ne s'est montrée qu'entre le 18<sup>e</sup> et le 39<sup>e</sup> jour de la maladie, l'autre fois elle n'a été constatée que le 25<sup>e</sup> jour de la maladie, le 6<sup>e</sup> de l'apyrexie (2) (Obs. XXX). Chez un malade de M. Achard le suc splénique donnait des cultures pures de bacille d'Eberth au 10<sup>e</sup> jour, mais ce ne fut que le 20<sup>e</sup> jour de la maladie, le 4<sup>e</sup> de l'apyrexie, que la réaction se montra d'une façon nette (Obs. LXIX). MM. Thoinot et Cavasse ont d'autre part rapporté une très intéressante observation dans laquelle la réaction n'apparut que dans le cours d'une seconde rechute. Ces faits ne sont pas isolés, et à l'étranger on en a publié où la réaction faisait défaut au :

- 14<sup>e</sup> jour (Stern, 1 cas, dilution du sérum à 1 pour 10);
- 16<sup>e</sup>, 17<sup>e</sup> jour (Kolle (3), 2 cas, dilution du sérum à 1 pour 30);
- 18<sup>e</sup> jour (Durham, 1 cas, dilution de sérum à 1 pour 20);
- 21<sup>e</sup> jour (Blumenthal);
- 20<sup>e</sup>, 25<sup>e</sup>, 30<sup>e</sup>, 35<sup>e</sup> jour (Gruber (4), 3 cas, dilution du sérum à 1 pour 32);

---

(1) Ch. ACHARD. Sérodiagnostic rétrospectif de la fièvre typhoïde et sérodiagnostic retardé. *Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1897.

(2) Ch. ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 7 mai 1897.

(3) Dans ces deux cas, M. Kolle a pu isoler le bacille d'Eberth une fois dans les selles, l'autre fois au niveau des taches rosées.

(4) Dans un de ces cas, la réaction absente au 20<sup>e</sup> jour de la maladie, a été retrouvée à un examen ultérieur fait 50 jours plus tard.



La fréquence de ces cas de réaction tardive ne peut encore être établie d'une façon précise, faute de documents suffisants. En tout cas, la statistique suivante que nous empruntons à M. Gruber, paraît exagérer la fréquence des cas où manque la réaction. Dans cette statistique la réaction existait :

Pendant la 1<sup>re</sup> semaine, 5 fois sur 11 cas examinés ( $1/2$  des cas environ);

Pendant la 2<sup>e</sup> semaine, 6 fois sur 9 cas examinés ( $2/3$  des cas environ);

Pendant les 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup> semaines, 10 fois sur 13 cas ( $4/5$  des cas environ).

M. Gruber n'a recherché la réaction agglutinante que dans la proportion de 1 pour 32 et il pourrait se faire qu'il soit tombé sur une série de cas de fièvre typhoïde à pouvoir agglutinatif faible.

MM. Achard et Castaigne ont proposé récemment de distinguer deux catégories dans les réactions tardives : l'une où l'on classerait tous les faits de réaction tardive apparaissant alors que le malade a encore de la fièvre : c'est à ce groupe qu'appartiennent presque tous les faits publiés récemment.

L'autre catégorie où l'on classerait les cas de réaction apparaissant pour la première fois après l'apyrexie ; c'est dans ce groupe que prennent place les observations de Blumenthal, Achard et Bensaude, Achard et Castaigne.

Si rares que puissent être ces faits de réaction retardée, ils sont utiles à connaître. Car si l'on ne poursuit la recherche de la réaction avec insistance, on pourrait croire qu'il s'agit d'une fièvre typhoïde sans réaction, ou qu'il ne s'agit pas de fièvre typhoïde, parce que la réaction fait défaut.

Nous avons commis cette dernière erreur une fois chez un malade du service de M. le professeur Debove, présentant les signes d'une fièvre typhoïde.

La réaction faisant complètement défaut le 18<sup>e</sup> jour de la maladie, on élimina le diagnostic de fièvre typhoïde et l'on songea à une tuberculose aiguë. Mais le 39<sup>e</sup> jour de la maladie, une hémorragie intestinale étant survenue, l'idée d'une fièvre typhoïde s'imposa de nouveau et la recherche de la réaction fut cette fois nettement positive (1).

Il ne faudrait cependant pas s'exagérer la crainte d'une pareille méprise et n'attacher aucune valeur clinique à une réaction négative constatée à plusieurs reprises à une période avancée de la maladie.

L'observation LVIII nous offre un bel exemple de l'utilité d'une réaction négative. Il s'agit d'une femme de 24 ans, entrée dans le service de notre maître M. Achard, avec tous les signes d'une fièvre typhoïde, les taches rosées seules faisaient défaut.

Récemment arrivée à Paris et malade depuis trois semaines, cette femme présentait à son entrée à l'hôpital un certain état de stupeur, de la courbature généralisée, des douleurs de tête, de la diarrhée et une légère épistaxis ; la langue était sèche, le ventre ballonné, la rate grosse et la température oscillait autour de 39°. La réaction agglutinante fut recherchée à plusieurs reprises, mais sans résultat ; étant donnée la période avancée de la maladie, on élimina l'hypothèse d'une fièvre typhoïde. La marche des accidents et l'autopsie ont prouvé qu'il s'agissait d'une granulie.

---

(1) Ch. ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1897, p. 497.



Ces faits de réaction retardée ne contredisent d'ailleurs en aucune façon les lois de sérodiagnostic telles que les posait M. Widal au Congrès de Nancy lorsqu'il disait : « Un résultat négatif obtenu avec le sérum d'un malade suspect fournit une probabilité contre le diagnostic de fièvre typhoïde, mais ce n'est qu'une probabilité, surtout si la recherche a été faite dans les premiers jours de la maladie ; l'examen doit être alors répété les jours suivants. La probabilité est d'autant plus grande que l'examen est pratiqué à une époque plus avancée de la maladie ».

Nous adopterons donc comme conclusion l'opinion exprimée par M. Achard à la Société médicale des hôpitaux (1 avril 1897) :

« J'estime, dit-il, que les faits de réaction retardée que j'ai cités tout à l'heure sont utiles à connaître pour éviter des erreurs d'interprétation, mais ils n'infirment point l'importance du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Ils montrent seulement qu'une indication négative ne saurait jamais constituer un élément de certitude, et que l'absence d'un signe, même de très haute valeur, ne suffit pas à écarter un diagnostic qui semble légitime à d'autres égards ».

Cette même formule s'applique au diagnostic rétrospectif de la fièvre puisque, car ainsi que nous l'avons montré avec M. Achard, la séro-réaction peut disparaître dans le sang dès les premiers jours de la convalescence.

## II.

Nous arrivons maintenant à notre deuxième question :

La présence de la réaction agglutinante implique-t-elle toujours l'admission du diagnostic de fièvre typhoïde?

Cette question ne peut être résolue que par l'étude comparative du pouvoir agglutinatif du sérum chez des sujets non typhiques et chez des sujets typhiques.

1. Le pouvoir agglutinatif du sérum des sujets non typhiques.

Gruber avait déjà signalé ce fait que le sérum normal de l'homme peut exercer une action agglutinante sur le bacille d'Eberth lorsqu'il est employé en solution concentrée.

M. Widal propose, pour éviter l'erreur qui pourrait résulter de cette agglutination par un sérum normal, de rechercher la réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde avec un sérum dilué à 1 pour 10.

MM. Achard et Bensaude (1) ont été les premiers à signaler dans une affection exceptionnelle l'agglutination du bacille d'Eberth par le sérum employé même à ce titre de dilution,

Il s'agissait d'une malade (2) infectée par le bacille de Nocard dont le sérum dilué à 1 pour 10 agglutinait 4 échantillons de bacille d'Eberth sur 14, mais seulement *au cours de la maladie*. Le sérum de cette malade ne possédait pas à

---

(1) ACHARD et BENSAUDE. *Soc. méd. des hôp.*, 27 novembre 1896, p. 822 à 825.

(2) Cette observation est rapportée *in extenso* plus loin au chapitre : Infections par le bacille de Nocard. Elle ne se trouve pas analysée dans quelques-unes des revues critiques faites sur le sérodiagnostic à l'étranger, par suite d'une omission de la *Semaine médicale* qui n'a pas reproduit le résumé de la communication faite par M. Achard à la *Soc. méd. des hôp.*, le 27 novembre 1896.



l'état normal de propriété agglutinante ; il n'avait acquis cette propriété que passagèrement, tant que durait l'infection par le bacille de Nocard, bacille très voisin, mais distinct du bacille d'Eberth. L'action agglutinante dans ce cas tenait à la parenté de ces deux bacilles et n'était nullement comparable à l'action en quelque sorte physiologique des sérums normaux signalée déjà par Gruber,

A la suite de cette observation, M. Widal s'est demandé s'il n'avait pas lieu d'augmenter, à cause de ces cas exceptionnels, la dilution du mélange qu'il avait proposé primitivement.

Il avait en effet observé que le sérum d'un typhique à la période d'état agissait en général encore dans des dilutions de 1 pour 60 au moins.

Si « le mélange à 1 pour 10 est trop concentré, rien ne serait plus simple, en ce cas, de parer à cette petite difficultés par une légère modification de technique, en étendant un peu plus la dilution, car nous avons le champ large, entre 1 pour 10 et 1 pour 60 ».

On chercha partout à établir la dilution limitée au delà de laquelle le sérum des sujets normaux et celui des sujets ne présentant pas de fièvre typhoïde n'exerce plus aucune action sur le bacille d'Eberth.

Différents observateurs rapportent des cas de sujets n'ayant pas ou n'ayant pas eu la fièvre typhoïde et dont le sérum possédait cependant la propriété d'agglutiner le bacille typhique dans des dilutions à 1 pour 10 (Ziemke, 5 cas sur 28, Kolle, Scheffer) ; à 1 pour 20 (Ziemke, 1 fois sur 28 cas, du Mesnil de Rochemont, 1 fois) ; à 1 pour 30 (du Mesnil de Rochemont, 1 cas) ; à 1 pour 40 (Van Ordt,

1 cas). L'observation de M. Van Ordt nous paraît inattaquable et mérite d'être rapportée en détail.

Un homme de 50 ans, malade depuis 3 semaines, n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde, présente à son entrée de la fièvre, un état typhoïde, de la bronchite, un double souffle mitral et aortique et une hypertrophie de la rate; il n'y a pas de taches rosées.

Bientôt surviennent des symptômes méningitiques : douleurs et raideur de la nuque, exagération des réflexes, hypéresthésie cutanée, incontinence des matières et de l'urine. La mort arrive le 8<sup>e</sup> jour de séjour à l'hôpital. Après avoir songé pendant peu de temps à la possibilité d'une fièvre typhoïde, on porte le diagnostic de méningite cérébro-spinale. La réaction agglutinante recherchée à 2 reprises par le procédé macroscopique et microscopique fut cependant nettement positive à 1 pour 30 et à 1 pour 40. On ne l'a pas recherchée dans des dilutions plus étendues.

L'autopsie pratiquée 12 heures après la mort révèle les lésions suivantes : endocardite ulcéreuse des valvules aortiques, abcès du myocarde, méningite cérébro-spinale suppurée, infarctus ramolli de la rate, etc., pas de lésions de dothiéntérie.

Le pus des méninges, des abcès du myocarde et des végétations de l'endocarde contient une grande quantité de pneumocoques. L'ensemencement de la pulpe splénique donne des cultures d'un bacille immobile d'aspect variable, se laissant agglutiner par le sérum typhique dans des dilutions plus concentrées que 1 pour 20, mais ne subissant pas l'action du sérum du malade. Il n'y a pas de bacille d'Eberth (*Munch. Med. Wochenschr.*, 1897, n° 13, p. 327).

S'agit-il dans ce cas d'un sérum normal à pouvoir agglutinatif exceptionnellement élevé? La présence de ce bacille



spécial trouvé dans la rate et se laissant agglutiner par le sérum typhique concentré a-t-elle joué un rôle dans l'exagération de ce pouvoir ?

Ou enfin le malade avait-il eu antérieurement une fièvre typhoïde anormale et méconnue ?

Nous ne saurions le dire. Il n'en reste pas moins établi que dans ce cas l'examen clinique, anatomo-pathologique et bactériologique autorisait à éliminer l'infection typhique et que cependant le sérum du malade exerçait une action agglutinante nette sur le bacille d'Eberth dans une dilution faite à 1 pour 30 et à 1 pour 40.

Les recherches de Stern sur le sérum des sujets non typhiques sont les plus intéressantes : sur 70 sérums non typhiques examinés, 20 fois l'agglutination s'est produite à 1 pour 10, de ces 20 cas 5 agglutinaient encore le bacille d'Eberth à 1 pour 20 et 2 présentaient des traces d'agglutination à 1 pour 30. Stern ajoute n'avoir jamais vu l'agglutination se produire à 1 pour 40 ; même dans des dilutions de sérum à 1 pour 10 les amas n'ont jamais été aussi marqués que dans les cas intenses de fièvre typhoïde.

Les chiffres de ces différents auteurs ne sont toutefois pas comparables entre eux ; ils ne sont pas non plus comparables à ceux obtenus par les observateurs ayant suivi strictement la technique de M. Widal. Ainsi les résultats de Scheffer et de du Mesnil de Rochemont se rapportent à l'examen macroscopique ; les autres à l'examen microscopiques mais faits dans des conditions différentes : Stern, par exemple, place les préparations à l'étuve à 37° pendant 2 heures favorisant, comme le fait remarquer M. Widal, la formation des amas par la chaleur et la dessiccation.



Ces études montrent la nécessité absolue de mesurer le pouvoir agglutinatif dans les cas douteux et la prudence qu'il faut apporter dans l'appréciation des cas soi-disant contradictoires à la méthode du sérodiagnostic. Elles nous dispensent, d'ailleurs, de discuter longuement la valeur des observations dans lesquelles la séro-réaction a été simplement cherchée dans une dilution de 1 pour 10 et le pouvoir agglutinatif n'a pas été mesuré (1).

Mais admettons que dans tous ces cas la technique employée ait été la même, que les observations soient toujours irréprochables (ce qui est loin d'être la vérité), enfin qu'elles se rapportent invariablement à des sujets n'ayant jamais eu

---

(1) Dans cette catégorie rentre le cas de MM. Ferrand et Theoari et celui de M. Jez qui, tous deux, ont eu un grand retentissement.

Dans l'observation de MM. Ferrand et Theoari il s'agissait d'un homme de 20 ans entré à l'hôpital avec un aspect typhique des plus nets, et une adénite axillaire consécutive à une piqûre de l'index gauche.

La séro-réaction recherchée dans la proportion de 1 pour 10, négative une première fois, fut positive dans deux examens ultérieurs. Les lésions trouvées à l'autopsie sont celles d'une septicémie grave ; l'ensemencement de la rate fournit une culture de streptocoque à l'état pur.

L'observation par laquelle M. Jez crut avoir ébranlé la méthode de sérodiagnostic de M. Widal se résume en ceci :

Chez une femme de 23 ans n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde et présentant tous les signes d'une méningite cérébrale, la réaction agglutinante a été constatée à 1 pour 10 par le procédé extemporané et par le procédé de culture à l'étuve.

L'autopsie révèle une méningite tuberculeuse de la base, une infiltration tuberculeuse des deux sommets, etc.

Cette observation est au moins passible de 2 reproches : le pouvoir agglutinant n'a pas été mesuré et de plus l'ensemencement des organes à l'autopsie n'a pas été fait. Rien ne prouve en effet qu'il ne se soit agi dans ce cas d'une de ces infections mixtes tuberculeuse et éberthienne comme celle qu'ont signalées MM. Guéron et Meunier, qui sera rapportée plus loin.



de fièvre typhoïde passée inaperçue : qu'en résulterait-il pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde ?

Après avoir été recherchée dans des milliers de cas, la séro-réaction aurait été trouvée positive *en dehors* de la fièvre typhoïde :

1 seule fois dans une dilution à.	. . .	1 pour 40
1 seule fois	— à.	. . . 1 pour 30
7 fois environ	— à.	. . . 1 pour 20
Une trentaine de fois	— à.	. . . 1 pour 10

Dans tous les autres cas le sérum des sujets normaux ou des sujets non typhiques dilué dans la proportion de 1 pour 10 est resté sans action sur le bacille d'Eberth.

## 2. Pouvoir agglutinatif du sérum des sujets typhiques.

Mettons en regard de ces chiffres ceux obtenus par MM. Widal et Sicard et par M. Stern par la mensuration du pouvoir agglutinatif chez les typhiques.

Sur 33 typhiques dont les sérums ont été examinés à plusieurs reprises par MM. Widal et Sicard (1),

4 fois le pouvoir agglutinatif était inférieur à 1 p. 100
9 fois le pouvoir agglutinatif était compris entre 1 p. 100 et 1 p. 200
8 fois — — — — — entre 1 p. 200 et 1 p. 500
9 fois — — — — — entre 1 p. 500 et 1 p. 2000
3 fois le pouvoir agglutinatif était supérieur à 1 p. 5000

Dans un de ces 3 derniers cas le pouvoir agglutinant a atteint le chiffre surprenant de 1 pour 12000, c'est-à-dire

---

(1) Consulter les recherches de MM. Widal et Sicard sur le pouvoir agglutinatif du sang des typhiques dans la *Presse médicale*, du 6 mars 1897 et dans les *Annales de l'Institut Pasteur* du 25 mai 1897, p. 397.

qu'une seule goutte avait suffi à précipiter les bacilles contenus dans un demi-litre de bouillon environ !

Stern a trouvé des chiffres comparables à ceux de MM. Widal et Sicard dans 19 cas. 15 d'entre eux se trouvent résumés dans le tableau suivant.

POUVOIR AGGLUTINATIF	NOMBRE DE CAS EXAMINÉS					
	1 <sup>er</sup> septenaire (fin)	2 <sup>e</sup> septenaire	3 <sup>e</sup> septenaire	4 <sup>e</sup> septenaire	5 <sup>e</sup> septenaire	6 <sup>e</sup> septenaire
1 p. 50 à 1 p. 100. . . . .		1	1		1	2
1 p. 100 à 1 p. 500. . . . .		4	1		1	
1 p. 500 à 1 p. 1000. . . . .	1	1		1		
1 p. 1000 à 1 p. 5000. . . . .						1
TOTAL. . . . .	1	6	2	1	2	3

Les cas les plus intéressants pour la pratique du séro-diagnostic sont ceux où le pouvoir agglutinatif a été mesuré pendant les premiers jours. Stern n'a mesuré qu'une seule fois le pouvoir agglutinatif à la fin du 1<sup>er</sup> septenaire : il oscillait entre 1 pour 500 et 1 pour 1000. Dans les observations de MM. Widal et Sicard le pouvoir agglutinatif mesuré :

le 5 <sup>e</sup> jour dans 3 observations était de	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ pour } 50 \\ 1 \text{ pour } 80 \\ 1 \text{ pour } 7\,000 \end{array} \right.$
le 6 <sup>e</sup> jour dans une observation était de	
le 8 <sup>e</sup> — — — — —	
le 9 <sup>e</sup> — — — — —	1 pour 11 000
	1 pour 5 000

Si les différences entre le pouvoir agglutinatif du sérum des sujets typhiques et celui du sérum des sujets non typhiques étaient toujours aussi éclatantes toutes les diffi-



cultés seraient tranchées. Mais il existe des cas dans lesquels le pouvoir agglutinatif du sérum typhique n'a pas dépassé sensiblement celui rencontré exceptionnellement dans certains sérums des non-typhiques. Chez deux typhiques M. Haedke a obtenu des résultats négatifs avec une solution à 1 pour 25 et positifs avec une solution à 1 pour 10. Dans une observation de M. Achard (2) le pouvoir agglutinatif était de 1 pour 12 le 20<sup>e</sup> jour; 1 pour 20 le 22<sup>e</sup> jour; 1 pour 10 les 24<sup>e</sup> et 26<sup>e</sup> jours de la maladie. Dans un autre cas que nous avons observé avec M. Achard dans le service de notre maître M. Debove, le pouvoir agglutinatif a atteint une seule fois le 6<sup>e</sup> jour de la défervescence 1 pour 20. Dans deux examens ultérieurs faits le 29<sup>e</sup> et le 32<sup>e</sup> jours de la maladie ce pouvoir ne dépassait pas 1 pour 10.

MM. Guinon et Meunier, dans une observation de fièvre typhoïde et de tuberculose associée, n'ont jamais constaté une réaction supérieure à 1 pour 20. M. Widal a, d'autre part, observé de grandes oscillations d'un jour à l'autre dans l'intensité du pouvoir agglutinatif : dans deux cas notamment, ce pouvoir primitivement à 1 pour 80 ou 1 pour 50 est tombé pendant la période d'état à 1 pour 30, 1 pour 20, 1 pour 10 et même dans un des deux cas à 1 pour 5.

*En résumé : 1° Dans la grande majorité des cas le pouvoir agglutinatif du sérum chez les typhiques dépasse 1 pour 50 et peut atteindre 1 pour 500, 1 pour 2000 et même plus ; chez des sujets normaux ou n'ayant pas de fièvre typhoïde il est nul ou n'atteint pas 1 pour 10 ;*

---

(1) HAEDKE. Die diagnose des Abdominal typhus und Widal's, serum diagnostischen Verfahren. *Deutsch. med. Wochenschr.*, n° 2, 7 janvier 1897, p. 22.

(2) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1896.



2° Dans des circonstances exceptionnelles le pouvoir agglutinatif du sérum typhique peut tomber à 1 pour 40, à 1 pour 20, 1 pour 10 ou même 1 pour 5 ; et celui du sérum des sujets non-typhiques peut s'élever à 1 pour 10, 1 pour 20 et même à 1 pour 40 (1 seul cas).

Comment trancher, dans la pratique, les difficultés résultant de cette dernière constatation ? Le problème a été résolu de deux façons. Certains auteurs proposent résolument de n'employer pour la recherche de la séro-réaction qu'un seul titre de dilution avec lequel le sérum non-typhique ne puisse *jamais* donner même la moindre trace d'agglutination. De cette façon, disent-ils, le champ des applications du sérodiagnostic sera peut-être plus restreint, mais la méthode gagnera en précision ce qu'elle aura perdu en étendue.

Les titres de dilution proposés varient avec les expérimentateurs entre 1 pour 17 et 1 pour 50 (v. technique).

M. Widal et M. C. Fraenkel se sont élevés contre l'emploi d'un seul titre de dilution peu concentrée.

Faisant allusion à l'observation de MM. Guinon et Meunier, dans laquelle la réaction, jamais supérieure à 1 pour 20, a cependant permis de dépister une infection éberthienne méconnue à l'autopsie, M. Widal s'écrie : « Allons-nous donc, de propos délibéré, nous priver pour certains cas d'un guide aussi précieux et la peur d'une faute va-t-elle nous faire tomber dans une autre ? » M. Widal conseille donc de commencer toujours par l'examen microscopique d'un mélange à 1 pour 10 et de procéder ensuite immédiatement à la mensuration exacte du pouvoir agglutinatif.

Dans les recherches que nous avons faites sous la direc-



tion de M. Achard, nous avons adopté la technique de M. Widal et nous la conseillons d'autant plus volontiers que nous n'avons jamais été trompés par elle dans 223 examens pratiqués chez des sujets typhiques ou non typhiques. Sur 142 sujets normaux ou atteints de maladies autres que la fièvre typhoïde le sérum dilué à 1 pour 10 a produit une seule fois des amas nets, mais seulement avec 4 échantillons de bacille d'Eberth sur 14; deux fois des centres d'attraction chez des albuminuriques.

### III.

*Conclusion.* — La méthode du sérodiagnostic proposée par M. Widal repose sur cette base scientifique inattaquable que le sérum des sujets atteints de fièvre typhoïde possède en général un pouvoir agglutinatif notablement supérieur à celui des sujets non typhiques. Elle constitue une nouvelle preuve en faveur du rôle joué par le bacille d'Eberth dans l'étiologie de la fièvre typhoïde.

Au point de vue pratique la séro-réaction constitue un moyen de diagnostic supérieur — ne serait-ce que par sa simplicité — à tous ceux dont la microbiologie clinique disposait jusqu'alors.

Une réaction négative n'exclut pas le diagnostic de fièvre typhoïde, mais elle rend ce diagnostic d'autant moins probable que l'examen est pratiqué à une époque plus avancée de la maladie.

Une réaction positive chez un sujet n'ayant jamais eu de dothiéntérie donne en faveur du diagnostic de fièvre

typhoïde des probabilités qui s'approchent de la certitude et qui se confondent avec elle quand on emploie un titre de dilution de sérum suffisamment élevé (1 pour 50).

Nous ne pouvons mieux faire en terminant ce chapitre de la valeur du sérodiagnostic que citer textuellement l'opinion de M. C. Fraenkel, l'un des premiers bactériologistes d'Allemagne : « J'ai employé jusqu'à présent toujours la réaction avec les meilleurs résultats, chez 66 malades et convalescents, j'ai confirmé le diagnostic clinique de fièvre typhoïde ou éclairci la nature de certaines affections obscures et je puis, *en m'appuyant sur mon expérience personnelle, désigner la réaction de Widal comme une méthode sûre et extrêmement précieuse acquise à nos moyens d'investigation* ».

#### IV.

D'ailleurs, au point de vue pratique, le sérodiagnostic a fait preuve de son incontestable utilité. Depuis que la découverte de M. Widal s'est vulgarisée, on peut dire qu'il ne s'est pas écoulé une semaine où l'on n'ait publié des observations mettant en évidence toute la valeur clinique de sa méthode. Qu'il nous suffise d'en rapporter quelques exemples !

M. Achard (1), M. Lemoine (2), M. Catrin (3), MM. Villiès et Battle (4) ont montré dès le début tout le parti qu'on

---

(1) CH. ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 24 juillet 1896.

(2) LEMOINE. *Soc. méd. des hôp.*, 24 juillet 1896.

(3) CATRIN. *Soc. méd. des hôp.*, 16 octobre 1896.

(4) VILLIÈS et BATTLE. *Presse médicale*, 14 octobre 1896.



pouvait tirer de la séro-réaction pour différencier les typhoïdettes de l'embarras gastrique fébrile. M. Bondet (1) a pu reconnaître, grâce à la séro-réaction, l'existence de certaines formes frustes de dothiéntérie. Il rapporte en particulier un cas où la séro-réaction a permis de déceler une fièvre typhoïde *sans fièvre et sans aucun symptôme* classique. Il s'agit d'une femme souffrant de maux de tête et d'une courbature générale.

Comme elle s'était surmenée à soigner ses trois enfants atteints de fièvre typhoïde on songea à la possibilité d'une infection éberthienne et l'on rechercha la séro-réaction qui fut 3 fois nettement positive. L'apyrexie persistant, on permit à la malade de manger après 6 jours : le soir même elle fut prise d'une péritonite par perforation et à l'autopsie on constata des ulcérations intestinales typhiques.

Nous rapportons plus loin deux observations de fièvre typhoïde à début apyrétique dont l'une avait été reconnue par le sérodiagnostic (Obs. VII et XVI).

Dans une thèse toute récente M. P. Courmont (2) relate plusieurs observations de dothiéntérie à températures anormales où la séro-réaction a permis de poser le diagnostic. Dans un de ces cas la température a oscillé entre 37° et 39°5 pendant toute la maladie ; dans un autre on vit survenir après 2 jours de fièvre une hypothermie tendant à faire éloigner le diagnostic de dothiéntérie.

Les difficultés souvent si grandes que présente en clinique

---

(1) BONDET. *Soc. nat. des Sciences méd. de Lyon*, 15 février 1897.

(2) P. COURMONT. Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques. *Thèse*, Lyon, 1897 (9 juillet).

infantile le diagnostic de dothiéntérie ont été également aplanies par la méthode de M. Widal ainsi que le témoignent les observations de M. Haushalter (1) et de M. Couture (thèse inspirée par M. Marfan). Il en est de même dans la fièvre typhoïde des vieillards comme l'a fait voir M. Achard dans deux cas rapportés plus loin (Obs. XV et Obs. XXX). M. Bruhl et M. Achard ont retrouvé la séro-réaction dans le pneumo-typhus (Obs. IX et Obs. LIX) et ont prouvé ainsi que l'on pourra distinguer à l'avenir les cas de pneumo-typhus vrai dû à une infection éberthienne de ceux dans lesquels la pneumonie revêt une allure typhoïde.

Le sérodiagnostic s'est surtout montré utile en cas d'épidémie : autour des cas authentiques de fièvre typhoïde on est alors tenté de grouper une série d'états morbides qu'on aurait étiquetés grippe, embarras gastrique à un autre moment. Il a permis de distinguer la fièvre typhoïde d'une endocardite infectieuse (Widal), de la tuberculose aiguë (Achard, Obs. LVIII) et d'autres affections s'accompagnant d'un état typhoïde.

Ce n'est pas seulement pendant la période d'état que le sérodiagnostic a rendu des services, mais encore pendant la période de défervescence et après la guérison. M. Achard a pu ainsi reconnaître la fièvre typhoïde chez deux jeunes malades (Obs. XXXIII et LVI) entrés dans son service au cours de la défervescence.

« Dans les cas de ce genre, écrit-il, cette confirmation n'est pas sans intérêt pratique en raison des précautions par-

---

(1) HAUSHALTER. *Presse médicale*, 30 septembre 1896.



ticulières qu'il y a lieu de prendre pour l'alimentation pendant la convalescence ».

Chez une petite malade de M. Guinon, le diagnostic de fièvre typhoïde n'a été fait que grâce à la séro-réaction pratiquée par M. Achard un mois et demi après la guérison.

Une fillette de 2 ans 1/2 présente après un état de malaise progressif durant 4 mois de la fièvre, de l'anorexie, de la prostration et 5 à 6 taches pétéchiales sur le ventre. L'enfant est pris le 9<sup>e</sup> jour de la maladie d'une attaque subite de collapsus, le 12<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> jours d'accidents méningitiques, et le 14<sup>e</sup> jour d'accidents bulbaires avec respiration de Cheyne-Stokes. Elle ne paraît vivre que grâce aux injections de sérum artificiel qu'on lui fait tous les jours. L'enfant guérit, mais après avoir présenté de la fièvre jusqu'au 30<sup>e</sup> jour de la maladie (1).

En présence d'une évolution si singulière et d'accidents aussi exceptionnels, le diagnostic resta en suspens et ne fut fait qu'un mois et demi après le dernier accès de fièvre, grâce à la séro-réaction.

M. Courmont, M. C. Fraenkel rapportent des faits semblables.

D'autres fois le sérodiagnostic permet de rattacher à leur véritable origine certaines localisations lointaines de l'infection éberthienne.

Chez une malade de M. Le Dentu, M. Achard (2) a pu découvrir l'origine typhique d'une ostéomyélite un an exactement après la guérison d'une fièvre typhoïde. Le pus

---

(1) Cette observation a été publiée par M. Louis Guinon dans la thèse de Couture, p. 46.

(2) Ch. ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1897.

de la lésion osseuse n'avait point donné de cultures, mais le sang possédait un pouvoir agglutinatif très intense, résultant vraisemblablement, comme le pense M. Achard, de la prolongation de l'infection typhoïdique sous la forme d'une lésion localisée,

Dans deux cas, enfin, la séro-réaction a permis d'affirmer une infection éberthienne, méconnue même à l'autopsie par l'examen macroscopique des viscères.

L'un de ces cas rapporté par M. F. Pick (1) peut être ainsi résumé :

Une femme de 23 ans, malade depuis 15 jours, présente à son entrée à l'hôpital de la fièvre, une bronchite généralisée et de la constipation ; il n'y a pas de taches rosées, pas d'hypertrophie de la rate. La réaction de Widal est cependant franchement positive. L'autopsie ne dévoile d'abord aucune lésion typhoïde. L'examen bactériologique complet montre l'existence du bacille d'Eberth dans les viscères. L'ensemencement des selles fait pendant la vie par le procédé d'Elsner fournit également un résultat positif, mais seulement après l'autopsie (!).

L'autre cas a été publié par MM. Guinon et Meunier (2) à la Société médicale des Hôpitaux :

Cette observation concerne un enfant de 8 ans qui était entré à l'hôpital avec des signes manifestes de tuberculose pulmonaire aiguë et chez lequel se montrèrent au bout de quelques jours des taches rosées lenticulaires ; en même temps la courbe thermique revêtit les caractères de celle de

---

(1) F. PICK. Ueber die Widal'sche Serumdiagnose, etc. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1897, n° 4, p. 82-86.

(2) GUINON et MEUNIER. *Soc. méd. des hôp.*, 2 avril 1897.



la fièvre typhoïde. Malgré l'absence de tout phénomène intestinal on pensa à la possibilité d'une fièvre typhoïde et on pratiqua à diverses reprises le sérodiagnostic qui fournit chaque fois un résultat positif.

L'autopsie montra l'existence d'une granulie typique : poumons, plèvres, méninges, etc., présentaient le semis caractéristique de granulations miliaires. L'intestin était le siège de petites ulcérations offrant tous les caractères des ulcérations tuberculeuses du type lenticulaire avec granulations grises sur le feuillet péritonéal. L'examen histologique montra qu'il s'agissait bien des lésions tuberculeuses ; les parois des ulcérations fourmillaient de bacilles de Koch.

D'autre part la bactériologie prouva que la réaction agglutinante observée pendant la vie avait été parfaitement légitime, car lesensemencements de la pulpe splénique, du suc pulmonaire et du liquide pleural fournirent des cultures de bacille d'Eberth.

MM. Guinon et Meunier font suivre leur observation des remarques suivantes :

« Notre diagnostic primitif de tuberculose est d'une part amplement confirmé : tuberculose ancienne, réveillée récemment (probablement quelque temps avant l'arrivée à l'hospice) sous forme de phtisie galopante avec entérite bacillaire, tuberculose aboutissant enfin à la généralisation, à la granulie classique. D'autre part, l'infection typhoïdique que dénonçaient les caractères de la courbe thermique, l'apparition des taches rosées, les oscillations du volume de la rate, se trouve confirmée d'une façon indiscutable par la présence du bacille d'Eberth dans la rate et dans le poumon. L'association des deux infections est bien réelle : le sérodiagnostic n'était pas en défaut.



« Mais quels risques n'a-t-il pas couru dans cette circonstance ? De combien peu s'en est-il fallu que la légitimité de la méthode agglutinante fût compromise par des faits bien observés en apparence ? Noyée dans l'évolution plus tapageuse de la tuberculose aiguë, éteinte pour ainsi dire au moment de la mort, la fièvre typhoïde a failli nous échapper : l'examen macroscopique lui-même ne nous a fourni aucun argument en sa faveur. Bien plus, la pauvreté de nos cultures éberthiennes extraites de la rate nous a montré que le bacille typhique était en voie de disparition ; que quelques jours plus tard, il se fut sans doute dérobé à nos investigations bactériologiques : nous ne trouvions plus dès lors que la seule garantie, le tubercule partout, le bacille de Koch dans tous les organes. Et de bonne foi, vraiment, nous aurions ajouté notre observation aux quelques faits, très rares (peut-être analogues), dans lesquels la réaction agglutinante a été observée au cours de la granulie ».

MM. Chantemesse et Ramond (1) viennent de rapporter une observation semblable à la Société médicale des Hôpitaux. Il s'agissait d'un jeune homme mort avec tous les symptômes d'une méningite tuberculeuse. Le sérodiagnostic pratiqué 4 jours avant la mort avait été néanmoins nettement positif.

L'autopsie permit de constater la coexistence de lésions de dothiéntérie et de granulie avec méningite.

Ces faits prouvent que la coexistence de 2 infections ne masque nullement la réaction agglutinante dans le sang. Ils doivent être rapprochés de l'observation de Ziemke dans

---

(1) CHANTEMESSE et RAMOND. *Soc. méd. des hôp.*, 18 juin 1897.



laquelle la réaction a été constatée vers la fin d'une dothiéntérie au moment où il était survenu une pneumonie à pneumocoques (vérifiée à l'autopsie).

*En résumé*, la méthode du sérodiagnostic a déjà rendu des services dans le diagnostic :

1° Des formes normales de la fièvre typhoïde, au début de la maladie ; 2° des formes légères ou anormales ; 3° des fièvres typhoïdes associées à d'autres maladies infectieuses ; 4° rétrospectif de la fièvre typhoïde ; 5° des états typhoïdes produits par des affections diverses.

---

# OBSERVATIONS

---

## *TYPHOIDETTES.*

### OBSERVATION V.

*Typhoïdette reconnue par le sérodiagnostic. Réaction apparue le 5<sup>e</sup> jour de la maladie, disparue le 10<sup>e</sup> jour de l'apyrexie. Ponction de la rate positive.*

(Publiée en résumé par M. ACHARD, *Société médicale des Hôpitaux*, 24 juillet 1896).

Calv., 32 ans, revendeuse, entrée le 22 juillet 1896, salle Axenfeld, n° 8, dans le service de M. Achard (hôpital Beaujon).

*Antécédents personnels*: nuls, pas de fièvre typhoïde.

*Le début de l'affection actuelle* remonte à 19 jours. A ce moment l'appétit a diminué, des maux de tête légers encore ont apparu, mais ces symptômes n'étaient pas assez nettement accusés pour l'empêcher de continuer son travail. Il y a 5 jours au moment de se coucher elle eût plusieurs frissons, en même temps la fièvre apparaît et le lendemain elle ne se sentit pas le courage de se lever. Légère épistaxis en se mouchant.

Un de ses enfants tombé malade presque en même temps qu'elle, présentait à peu près les mêmes symptômes. A ce moment elle fit appeler un médecin qui revient deux ou trois fois de suite, et qui, sans donner son diagnostic, parle d'un traitement trop compliqué



à suivre chez elle, de bains à prendre plusieurs fois par jour et conseille à la malade de se faire transporter à l'hôpital, d'envoyer également son enfant aux enfants malades (où il est aujourd'hui dans le service de M. Jules Simon).

*A l'examen de la malade* elle nous dit se plaindre surtout d'une céphalalgie assez violente et assez tenace pour l'empêcher de dormir. La langue est blanchâtre au centre, rouge à la pointe et sur les bords. Pas d'appétit. Pas de diarrhée, on est même obligé pour faire aller la malade à la selle de lui donner des lavements glycerinés. Un peu de gargouillement dans la fosse iliaque droite qui n'est pas douloureuse à la pression. La rate est augmentée de volume. Urines normales (pas trace d'albuminerie). Pas de taches. Rien au cœur. Pouls ample et régulier. Rien aux poumons. La malade transpire abondamment. Chose remarquable, c'est que la malade n'est nullement prostrée ni même assoupie. Elle répond très bien et très clairement aux questions qu'on lui pose, elle ne demande qu'à rire, ne se sentant nullement malade du reste, à part les maux de tête — elle est dans le décubitus latéral — elle veut même se lever ne voulant pas qu'on lui porte le bassin.

23 juillet : T.V., m., 38°7 ; s., 39°5. — L'examen du sang a donné une réaction positive. Très légère épistaxis. Toujours un peu de gargouillements dans la fosse iliaque droite non douloureuse, pas de diarrhée. Quelques gros râles très disséminés aux bases. Même état général.

24 juillet : T.V., m., 37°8 ; s. 39°8. — Nous constatons sur les piliers, sur la paroi du pharynx un exsudat blanc. Sur le voile du palais on constate un semis de points blanchâtres semblables à de petits vésicules de la grosseur d'un grain de millet entourant comme un manchon le voile du palais. Cette angine n'est nullement douloureuse, elle a été découverte du reste presque par hasard, la malade n'ayant ressenti aucun phénomène douloureux du côté de la gorge et ne sachant même pas qu'elle a une angine.

Chose curieuse, cette angine concorde avec une chute de la température de 1°8. Le même jour à 5 heures du soir nous constatons que l'angine a presque complètement disparu. On aperçoit



encore par endroits quelques points blanchâtres et quelques vésicules à contenu clair. L'examen bactériologique ne donne que quelques pneumocoques. Un peu de diarrhée jaune ocre. Le ventre est légèrement ballonné. État général très satisfaisant.

25 juillet. — On voit encore une légère pellicule blanchâtre sur la lueite. Toujours quelques gros râles. Transpiration abondante. Les maux de tête diminuent. La diarrhée a disparu. Rien dans les urines.

Une légère hémorragie vaginale apparaît (ce n'est pourtant pas le moment des règles).

26 juillet : T. V., m., 38°4 ; s. 40°1. L'angine a complètement disparu. Un peu de trémulation de la langue et des lèvres.

État très satisfaisant.

27 juillet : T. V., m., 38°4 ; s. 39°5. — Troubles vasomoteurs. Le visage se colore facilement. L'écoulement vaginal qui avait disparu hier au soir a encore réapparu ce matin pour disparaître à nouveau ce soir.

La température restant toujours élevée on a fait pour la première fois deux lotions, l'une à 6 heures du soir, l'autre à minuit. La malade se sent beaucoup mieux après les lotions et s'endort pendant plusieurs heures. (Ponction de la rate.)

28 juillet : T. V., 37°9, m. ; 39°2, s. — Aucun phénomène nouveau. L'état général reste bon. 3 lotions.

Urines, 2 litres 150, pas trace d'albumine.

29 juillet : T. V., 38°2 ; 38°6. — Une petite tache rosée papuleuse au niveau de la pointe de l'appendice xyphoïde. Quelques taches douteuses dans le dos.

3 lotions. Urines, 2 litres.

30 juillet : T. V., 37°6 ; 38°4. — L'éruption d'hier a complètement disparu. Plus aucun râle aux bases.

3 lotions. Urines, 2 litres 200.

31 juillet : T. V., 37°8 ; 38°4. — Aucun phénomène nouveau.

Grande amélioration, l'appétit commence à revenir.

1<sup>er</sup> août : T. V., 37°2 ; 37°1. — L'amélioration continue en s'accroissant.



Réaction agglutinative lente à se produire.

La malade entre en convalescence.

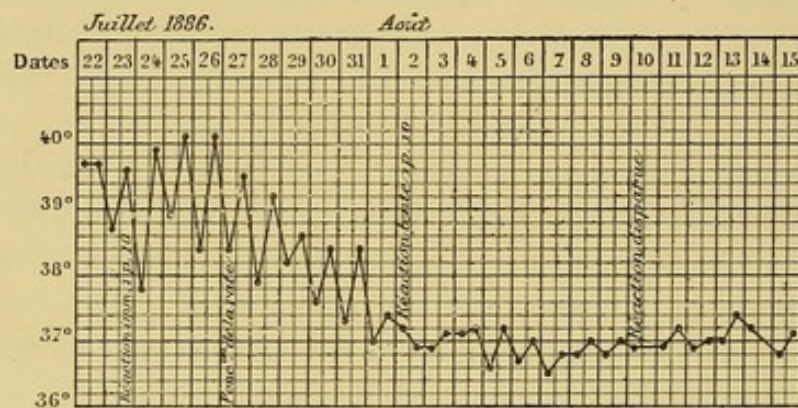
2 août et jours suivants. — Le 14<sup>e</sup> jour de l'apyrexie on lui permet de manger un peu ; mais le 2<sup>e</sup> jour ce premier essai d'alimentation est suivi de malaises, la température n'a pas été prise.

On remet la malade au régime lacté.

Huit jours après on recommence graduellement à la faire manger et elle part au Vésinet complètement guérie, ne ressentant même pas cette grande faiblesse des convalescents typhiques.

### Recherches bactériologiques.

1. Sérodiagnostic. — 1<sup>er</sup> essai, 23 juillet, 5<sup>e</sup> jour de la maladie, réaction agglutinante immédiate à 1 pour 10.



2<sup>e</sup> essai, 2 août, lendemain de l'apyrexie, réaction agglutinante lente à se produire, 1 pour 10.

3<sup>e</sup> essai, 11 août, 10<sup>e</sup> jour d'apyrexie, réaction nulle à 1 pour 10.

4<sup>e</sup> essai, 18 août, 17<sup>e</sup> jour d'apyrexie, réaction nulle à 1 pour 10.

2. Ponction de la rate (27 juillet 1896). — On retire un bacille présentant tous les caractères du bacille d'Eberth ne faisant pas fermenter le lactose ne poussant pas sur des cultures préalablement grattées du bacille d'Eberth, se laissant fortement agglutiner par le sérum typhique.

« Il est certain, écrit M. Achard, qu'en l'absence de l'examen du sérum, nous aurions pu concevoir des doutes

sur la nature des accidents qui ont précédé l'entrée de la malade à l'hôpital et croire que nous avons affaire à des troubles généraux prémonitoires d'une angine aiguë. Les résultats du séro diagnostic nous amènent à conclure que la malade est bien atteinte d'une fièvre typhoïde légère dans laquelle il n'y a ni stupeur ni prostration, à tel point que la malade cause, plaisante même et se lève de son lit pour uriner et à aller à la selle ». Cette observation est de plus intéressante à cause de l'apparition et de la disparition précoces de la réaction : qui a duré du 5<sup>e</sup> jour de la maladie au 10<sup>e</sup> jour de l'apyrexie.

---

OBSERVATION LIV.

*Typhoïdette (13 jours), entrée au 10<sup>e</sup> jour pendant la défervescence reconnue par le sérodiagnostic.*

(Communiquée en résumé par M. ACHARD à la *Soc. médicale des Hôpitaux*, 9 avril 1897.)

Lang... Henri, 18 ans, pâtissier, entre le 3 mars 1897 salle Parrot, n° 4 (hôpital Tenon), dans le service de M. Achard.

Le malade ne se rappelle pas avoir fait une maladie l'obligeant à garder le lit.

Depuis trois semaines il se sent très fatigué et souffre de la tête. Il y a 10 jours, il a été obligé d'interrompre tout travail et de s'aliter. Depuis cette époque, il a eu de la diarrhée (pendant les premiers cinq jours seulement), de la céphalalgie et des bourdonnements d'oreille.

A son entrée dans le service (3 mars), le malade dit se sentir très amélioré. Il paraît un peu hébété et ne s'occupe guère de ce qui se passe autour de lui. Les troubles digestifs se bornent à



de l'anorexie. La langue est saburrale ; les selles sont normales, il n'y a pas de douleur dans la fosse iliaque droite. Il n'y a pas de taches rosées. La rate est grosse (3 travers de doigt, de matité splénique) et la fièvre modérée (38°2).

On pratique le sérodiagnostic qui est positif.

5 mars. — T. R. Hier soir 38°2, ce matin 37°. Le malade reste apyrétique à partir de ce moment ; les autres symptômes disparaissent également.

15 mars. — L'amélioration persiste. On prescrit de la nourriture solide.

22 mars. — T. R. Montée brusquement hier soir à 38°5, est tombé ce matin à 38°. Craignant une rechute, on remet le malade au régime lacté, mais ne voulant pas s'y astreindre il sort sur sa demande.

#### *Réaction agglutinante.*

1<sup>er</sup> essai. — (3 mars, 10<sup>e</sup> jour de la maladie) réaction positive à 1 pour 10.

2<sup>e</sup> essai. — (15 mars, 11<sup>e</sup> jour de l'apyrexie) réaction positive à 1 pour 10.

Dernier essai. — (22 mars, 17<sup>e</sup> jour de l'apyrexie) réaction positive à 1 pour 10.

---

#### OBSERVATION XXXIII.

##### *Typhoïdette diagnostiquée par la séro-réaction apparue au 7<sup>e</sup> jour de la maladie en pleine défervescence.*

(Communiquée en résumé par M. ACHARD à la Soc. médicale des Hôpitaux, 9 avril 1897.)

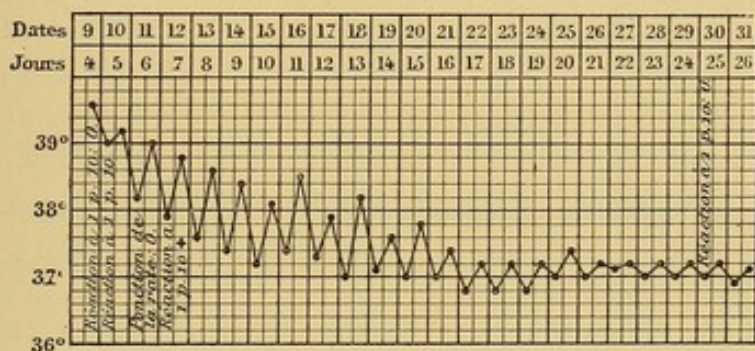
Maill... Jules, 21 ans, sellier, entre le 9 octobre 1896 dans le service de M. Achard, salle Sandras, numéro 27 (hôpital Beaujon). Le malade a eu la blennorrhagie et la syphilis vers l'âge de 18 ans.

Depuis il n'a plus jamais ressenti aucun malaise ; il affirme n'avoir pas eu la fièvre typhoïde.

La maladie actuelle a débuté assez brusquement le 5 octobre. Quelques jours auparavant il avait souffert d'une constipation opiniâtre et s'était purgé.

Le 5 octobre, le malade se sentant très fatigué a pris le lit. Le lendemain, jour de l'entrée du tsar à Paris, des amis étant venus chez lui le matin le firent lever et l'entraînèrent avec eux pour voir le cortège. Mais le malade tomba en route à bout de forces et fut ramené chez lui. Il garde le lit jusqu'au 9 octobre, jour où il est amené à l'hôpital.

A son entrée (9 octobre), le malade ne présente pas de stupeur. Il répond très bien aux questions. La langue n'est pas tremblante,



ni bien rouge sur les bords. Le ventre n'est pas météorisé ni sensible à la pression. L'anorexie est complète, il n'y a pas de diarrhée et la rate est nettement augmentée de volume. Il n'y a jamais eu de taches rosées. Pas d'albumine dans l'urine. La recherche de la réaction agglutinante faite le jour de son entrée et le lendemain est négative.

10 octobre. — T. R., hier soir 39°6, ce matin 39°, même état.

12 octobre. — Épistaxis abondant. La température rectale descend très régulièrement depuis l'entrée du malade : hier soir 39°, ce matin 37°9. Séro-réaction positive (précédant la défervescence).

15 octobre. — Amélioration notable ; le malade réclame à manger, les urines sont claires et abondantes.

19 octobre. — (14<sup>e</sup> jour de la maladie.) Apyrexie.



*Recherches bactériologiques.*

1. *Séro diagnostic.* — 9 octobre (4<sup>e</sup> jour). Réaction agglutinante à 1 pour 10. Négative.  
— 10 octobre (5<sup>e</sup> jour). Réaction agglutinante à 1 pour 10. Négative.  
— 12 octobre (7<sup>e</sup> jour). Réaction agglutinante à 1 pour 10. Positive.  
— 30 octobre (11<sup>e</sup> jour de l'aporexie). Réaction agglutinante apparaît après une heure à 1 pour 10.
2. *Ponction de la rate.* — Faite le 11 octobre (6<sup>e</sup> jour). Ne donne pas de cultures de bacille d'Eberth.

Dans cette observation le début de la maladie a pu être fixé d'une façon absolument précise. La période d'état a eu une durée exceptionnellement courte et la réaction agglutinante, bien qu'apparue en pleine défervescence (7<sup>e</sup> jour de la maladie), a seule permis d'affirmer la fièvre typhoïde. Sans le secours de la réaction agglutinante il eût été impossible de ne pas faire de grandes réserves sur ce diagnostic. Elle s'est d'ailleurs affaiblie très rapidement puisque le 11<sup>e</sup> jour de l'apyrexie elle ne s'est produite qu'après 1 heure dans une dilution de sérum et de bouillon à 1 pour 10.

---

## FIÈVRE TYPHOÏDE A DÉBUT APYRÉTIQUE.

### OBSERVATION VII.

*Fièvre typhoïde à début apyrétique, reconnue par le sérodiagnostic. — Ponction de la rate.*

Mour., homme, 25 ans, entré le 8 novembre 1896 dans le service du professeur Debove, salle Monneret, n° 4, dit n'avoir jamais eu la fièvre typhoïde.

Il était sujet aux maux de gorge et a eu une attaque légère de rhumatisme articulaire aiguë en 1891, pendant qu'il faisait son service militaire.

Le 25 octobre il a été pris brusquement de douleurs dans la gorge. Quelques jours après il a été entièrement mouillé par la pluie. En rentrant chez lui il se sent courbaturé et est pris de diarrhée. Il consulte un médecin qui lui prescrit du bismuth mais lui permet de continuer son métier (ouvrier dans une fabrique de bicyclettes). Comme la diarrhée revient à plusieurs reprises et s'accompagne d'un état de faiblesse très marquée, le malade prend le lit le 4 novembre et entre à l'hôpital le 8 novembre.

A son entrée (8 novembre) il se plaint encore de maux de gorge; les amygdales sont tuméfiées, rouges, mais sans exsudat pultacé; la langue est sale, la diarrhée persiste, courbature générale, maux de tête. T. A. 38°3.

Le ventre n'est pas ballonné, pas de douleur ni de gargouillement dans la fosse iliaque droite, pas d'hypertrophie de la rate. La diarrhée ayant fait penser à la possibilité d'une fièvre typhoïde, on fait le séro diagnostic qui donne à I pour X un résultat immédiat net.

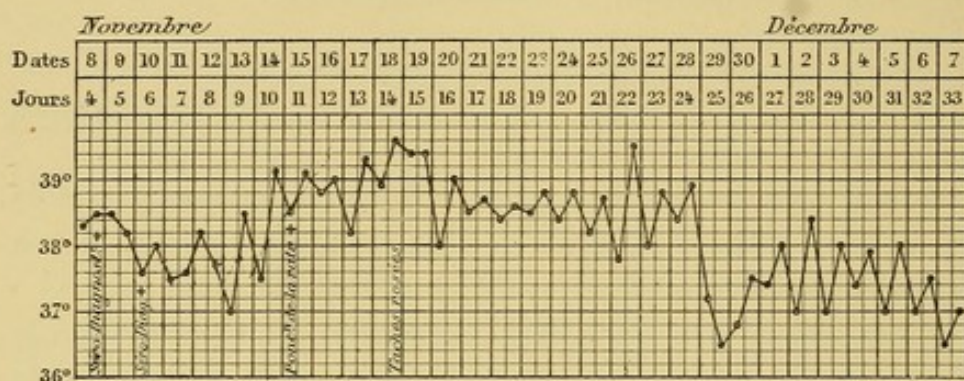


9 novembre — T. R., hier soir 38°5, ce matin 38°5. Il n'a pas eu de diarrhée depuis hier soir.

10 novembre. — T. R., hier soir 38°2, ce matin 37°6. On pratique une 2<sup>e</sup> fois le sérodiagnostic qui est positif.

13 novembre. — T. R., ce matin 37°, hier soir 37°7. Le malade n'a pas eu de diarrhée depuis le jour de son entrée. Il se plaint de douleurs de reins et de douleurs de tête.

En présence de l'apyrexie (la température a été vérifiée une deuxième fois) on tend à abandonner le diagnostic de fièvre typhoïde bien que la séro-réaction ait été 2 fois positive.



On pense à une grippe.

14 novembre. — La température s'est élevée hier soir à 38°5, ce matin elle est de 37°5. Céphalalgie, lassitude, pas de selles depuis la veille.

15 novembre. — T. R., hier soir 39°, ce matin 38°5. Même état. On fait une ponction au niveau d'une zone mate très peu étendue existant dans la région splénique.

Quelques gouttes de sang retirées donnent une culture pure de bacille d'Eberth.

16 novembre. — T. R., 39° hier soir, ce matin 38°8. P. 100. Délire nocturne, courbature, langue sale, ventre légèrement ballonné, selles provoquées par un lavement hier soir, pas de douleur ni de gargouillement dans la fosse iliaque droite, légère matité splénique, léger frottement péricardique (?) vers la partie moyenne

de la région cardiaque. Le malade ne tousse pas, rien à l'auscultation de la poitrine.

18 novembre. — Apparition de quelques taches rosées sur le paroi abdominale.

19 novembre au 28 novembre. — La température oscille entre 38° et 39°. Prostration légère, délire nocturne à plusieurs reprises, céphalalgie; le malade n'a pas de diarrhée.

Du 29 novembre au 7 décembre. — La température, après avoir atteint 37° le 29 novembre, a subi une légère recrudescence. L'apyrexie a été définitive à partir du 7 décembre.

### *Recherches bactériologiques.*

1. *Séro-diagnostic.* — 1<sup>er</sup> essai (8 novembre, 4<sup>e</sup> jour de la maladie) réaction nette à 1 pour 10.

2<sup>e</sup> essai (10 novembre, 6<sup>e</sup> jour de la maladie), réaction nette à 1 pour 10.

3<sup>e</sup> essai (24 janvier, 80<sup>e</sup> jour de la maladie), réaction nette à 1 pour 10.

2. *Ponction de la rate* (15 novembre). — On retire un bacille présentant tous les caractères du bacille d'Eberth.

Nous devons rapprocher de cette observation le cas suivant, bien que les renseignements fournis par le sérum aient été devancés par le résultat fourni par une ponction de la rate. Cette observation mérite d'être reproduite à cause de l'allure toute particulière de la courbe thermique : pendant les 3 premiers jours de la maladie la température s'est maintenue autour de 37°, 37°,5, puis elle a subi une ascension brusque jusqu'à 40°,2 comme dans l'invasion d'une pneumonie.



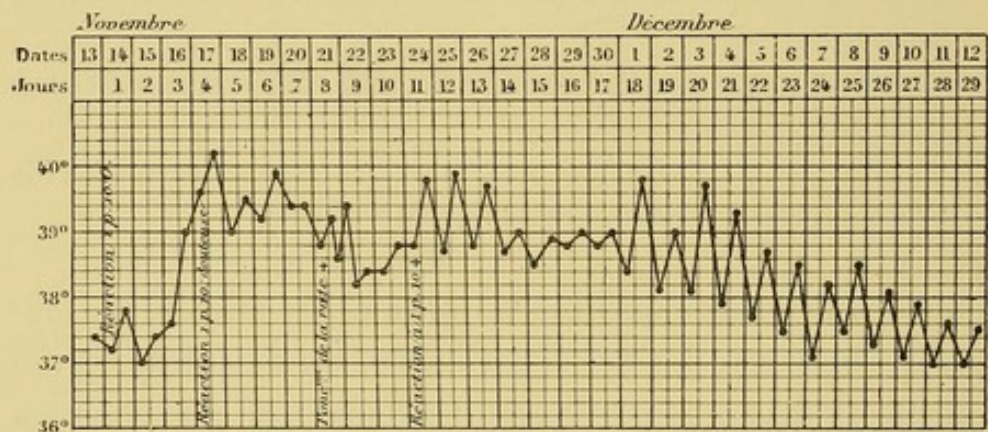
OBSERVATION XVI.

*Fièvre typhoïde à début apyrétique. Ponction de la rate positive.  
Réaction agglutinante.*

(Résumé, communiqué par M. ACHARD.)

Let..., Louis, 18 ans, maçon, entre le 13 novembre 1896 dans le service de M. Achard, à l'hôpital Beaujon, salle Sandras, n° 21. Rien à noter dans ses antécédents héréditaires ni personnels. Pas de fièvre typhoïde antérieurement.

Le 5 novembre il commence à souffrir de la tête et à avoir de la diarrhée. Il ne prend cependant le lit que 8 jours plus tard au moment de son entrée à l'hôpital.



A son entrée (14 novembre), le malade est plongé dans un état de stupeur assez marquée ; il se plaint d'une lassitude générale et de maux de tête. La langue est sèche, tremblante, rouge sur les bords. Le ventre est ballonné, uniformément douloureux à la palpation. La diarrhée persiste. La rate est grosse. Le malade tousse et est légèrement oppressé. Râle de congestion à la base des deux poumons. Il n'y a pas de taches rosées.

Malgré cet ensemble de symptômes le thermomètre marquait dans le rectum 37°4 hier soir et 37°2 ce matin.

On pense cependant à la possibilité d'une fièvre typhoïde et l'on recherche la réaction agglutinante dans le sang, mais sans résultat.

15 novembre. — Même état. L'apyrexie persiste : T. R., hier soir 37°8, ce matin 37°.

21 novembre. — L'ensemencement du suc splénique retiré par une ponction exploratrice donne des cultures pures de bacille d'Eberth.

17 novembre. — Le thermomètre qui marquait dans le rectum hier matin 37°6 est monté hier soir à 39° et ce matin à 39°6. Même état de stupeur. La diarrhée persiste. La réaction agglutinante recherchée à 1 pour 10 ne se produit pas d'une façon franche.

24 novembre. — Réaction nette et immédiate à 1 pour 10. La maladie évolue sans complications. La température oscille autour de 39° jusqu'au 23<sup>e</sup> jour de la maladie, puis descend progressivement pour atteindre la normale le 33<sup>e</sup> jour de la maladie.

---

## PNEUMOTYPHOIDES.

### OBSERVATION IX.

*Pneumo-typhus. Réaction agglutinante. Bacille d'Eberth dans le poumon.*

(Publiée par M. BRUHL dans la *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie* du 31 janvier 1897).

Ch. Jean, 32 ans, entre dans le service de M. le professeur Debove, le 17 octobre 1896.

A son entrée, cet homme paraissait atteint de pneumonie ; tel fut, en effet, le premier diagnostic que l'on posa et qui, du reste, paraissait légitime : en effet, le malade avait été pris d'une façon



brusque, 4 jours auparavant, de frissons, de point de côté droit, de dyspnée; enfin et surtout on constatait dans son crachoir l'expectoration colorée et visqueuse pathognomonique. Cependant l'examen du thorax ne révélait pas nettement l'existence de la pneumonie; on trouvait bien une zone mate à la base du poumon droit sur une étendue de 3 travers de doigt, et à ce niveau quelques râles assez fins, mais sous-crépitaux plutôt que crépitaux vrais, sans souffle tubaire, sans broncho-phonie.

La marche de la maladie qui, arrivée au 8<sup>e</sup> jour, ne se jugea pas par la défervescence brusque, la persistance des mêmes signes physiques, enfin l'état de prostration ne concordaient pas avec l'hypothèse de pneumonie franche. Ces anomalies nous engagèrent à examiner à nouveau le malade et voici ce que cet examen nous a appris :

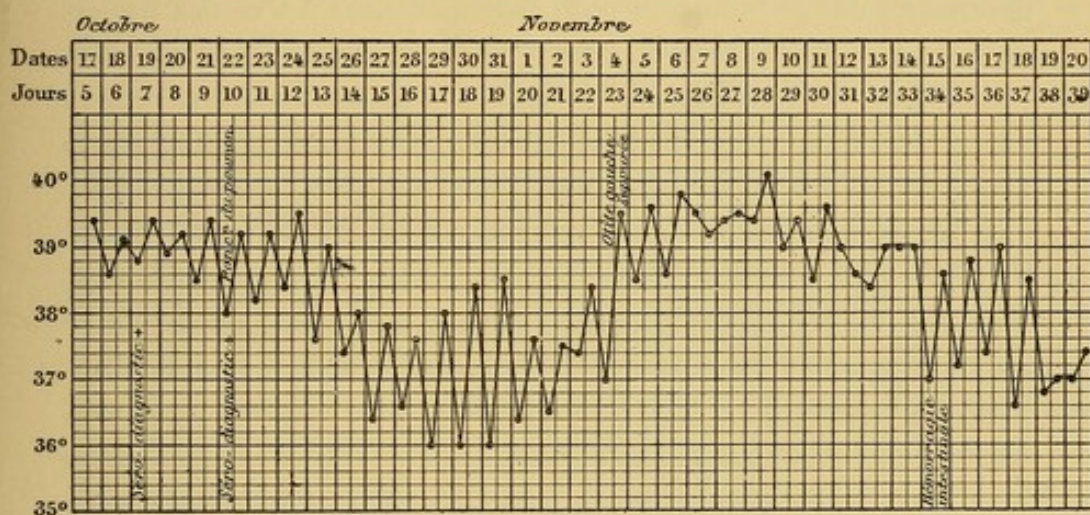
Notre malade, qui est représentant de commerce, n'a aucun antécédent pathologique, ni héréditaire, ni personnel, digne d'être noté, sauf un léger degré d'éthylisme. C'est en pleine santé, sans aucun phénomène prodromique, qu'il a été pris brusquement, un matin au réveil, de frissons, de fièvre, de céphalalgie très intense, de courbature généralisée, en même temps que de troubles digestifs très marqués : inappétence absolue, soif vive, diarrhée abondante et non provoquée. Dans le courant de la journée il se plaint d'une douleur diffuse dans le côté droit, vers la base du thorax, d'une dyspnée modérée, d'une toux pénible; dès le lendemain il y a une expectoration visqueuse et colorée. Les phénomènes nerveux restent très intenses; le malade est accablé, et à notre premier examen, au 8<sup>e</sup> jour de la maladie, nous nous trouvons en présence d'un homme pâle, fatigué, prostré, somnolent, répondant péniblement aux questions qu'on lui pose; la courbe thermique est celle d'une fièvre continue oscillant autour de 39°; le pouls bat 96 à la minute; il est mou, dépressible et nullement vibrant; la langue est sale; les bords sont rouges et le dos est recouvert d'un épais enduit saburral; les urines sont rares, foncées, et renferment une quantité assez notable d'albumine.

En somme, on a bien l'impression d'un état typhoïde; les phé-



nomènes thoraciques ne se sont guère modifiés : on constate, en effet, une lésion en foyer de la base du poumon droit, caractérisée comme nous l'avons dit ci-dessus, et quelques râles sibilants, disséminés dans les deux poumons ; la douleur de côté persiste, la dyspnée est modérée ; on compte 28 respirations à la minute ; la toux n'est pas fréquente ; l'expectoration assez abondante est nettement muco-purulente, mais n'offre plus les caractères de crachats pneumoniques typiques.

La diarrhée, liquide, jaune et fétide, qui dure depuis le début de la maladie, a attiré notre attention sur l'abdomen. C'est alors qu'en découvrant le malade, nous constatons l'existence d'une éruption très abondante de taches rosées ; ces taches siègent sur



l'abdomen, le dos, la base du thorax ; on en retrouve quelques-unes à la partie supérieure des cuisses. Un certain nombre de ces taches s'effacent à la pression ; d'autres, de dimensions plus considérables, sont d'apparence purpurique. Cette éruption, survenue vers le 8<sup>e</sup> jour d'une maladie avec état adynamique, devait nous faire penser à la fièvre typhoïde ; et, dans cet ordre d'idées, nous relevons les phénomènes abdominaux suivants ; météorisme, douleur très vive et gargouillement dans la fosse iliaque droite, hypertrophie splénique, tous symptômes qui, s'ajoutant à la diarrhée persistante, viennent confirmer notre hypothèse.



Ajoutons que depuis deux jours le malade accuse une douleur très vive à la déglutition ; et l'inspection de la gorge permet de voir des ulcérations, arrondies ou ovalaires, au nombre de 7 ou 8, siégeant surtout le long du pilier antérieur du côté droit et sur le voile du palais ; on en constate aussi sur l'amygdale gauche ; enfin il existe une érosion analogue sur la langue ; le bord est rouge, le fond est creusé et recouvert de détritits grisâtres peu adhérents ; on sait que ces manifestations pharyngées ont été signalées dans la fièvre typhoïde par M. Duguet, qui les attribue à une ulcération des follicules clos.

Cet ensemble symptomatique nous a paru suffisant pour affirmer la fièvre typhoïde ; cependant le début franchement brutal, la prédominance des phénomènes pulmonaires d'emblée très intenses ne cadrent pas avec le tableau classique de la dothiéntérie. Aussi avons-nous jugé intéressant de contrôler notre diagnostic par la recherche du phénomène de l'agglutination ; or, en appliquant la technique de M. Widal, la réaction était des plus évidentes.

L'évolution de la maladie a du reste été conforme au diagnostic de fièvre typhoïde : après une période fébrile de trois semaines environ, pendant laquelle la courbe thermique était celle d'une fièvre continue et au cours de laquelle est survenue une hémorragie intestinale, on assiste à la disparition graduelle de tous les accidents. Cependant nous devons encore noter une rechute : cette rechute s'est compliquée d'une otite suppurée dans le pus de laquelle on a constaté la présence du bacille d'Eberth.

Nous nous sommes surtout proposé d'étudier la nature des accidents pulmonaires présentés par notre malade, et nous avons procédé pour cela à quelques recherches bactériologiques dont les résultats nous ont paru intéressants. Nous avons eu recours à la ponction du poumon pratiquée avec tous les soins recommandés en pareil cas ; cette ponction a été faite en plein foyer pulmonaire ; nous avonsensemencé le liquide hématique retiré du poumon dans du bouillon, et d'emblée nous avons obtenu une culture pure de bacille d'Eberth. Il va de soi que nous nous sommes appliqués à bien différencier ce microbe du coli-bacille ; en effet, les cultures



ont été faites sur gélose, en bouillon lactosé, etc., il n'y avait aucun doute, nous étions autorisés à affirmer que nous étions bien en présence du bacille d'Eberth.

Nous avons encore contrôlé ce résultat par l'épreuve de l'agglutination ; or, le microbe que nous avons retiré du poumon se laisse agglutiner par l'adjonction du sérum typhique.

Ce premier point établi, nous devons nous demander si dans le suc pulmonaire il n'y avait pas de pneumocoques ; or nous nous croyons autorisés à répondre par la négative ; car, outre que la culture était pure d'emblée, l'inoculation de l'exsudat pulmonaire à la souris a tué celle-ci au bout de 60 heures seulement ; l'examen du sang et de frottis d'organes de la souris n'a permis de constater aucun pneumocoque ; mais bien du bacille d'Eberth ; la souris est morte d'infection typhique et non pneumococcique.

L'ensemencement du sang de notre malade est resté stérile.

Enfin nous avons cherché à nous rendre compte de la nature des ulcérations pharyngées ; on sait que certains auteurs y ont trouvé le bacille d'Eberth ; nous n'y avons trouvé que des streptocoques, des staphylocoques, quelques bacilles longs, mais aucun microbe ressemblant au bacille typhique ; nous pouvons ajouter que sur le milieu d'Elsner, qui est recommandé pour l'isolement du bacille typhique, rien n'a poussé. Nous sommes donc en droit de conclure que dans ce cas les lésions pharyngées relevaient très vraisemblablement d'infections secondaires.

En résumé, nous nous sommes trouvés en présence d'un cas de fièvre typhoïde réalisant la description clinique du pneumo-typhus ; nos recherches bactériologiques permettent d'affirmer que la lésion pulmonaire est bien la conséquence de la pullulation du bacille d'Eberth dans le poumon. Or ce seul fait de la constatation du bacille d'Eberth, dûment différencié du coli-bacille dans le poumon pendant la vie, est une chose rare et les recherches bibliographiques auxquelles nous nous sommes livré ne nous ont fait connaître aucun cas semblable.

---



OBSERVATION LXIX.

*Pneumo-typhoïde avec séro-réaction retardée, diagnostiquée par ponction exploratrice du poumon et de la rate.*

(Publiée par MM. ACHARD et CASTAIGNE, *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, juillet 1897.)

Le nommé V... François, âgé de 37 ans, exerçant la profession de sculpteur, ne présente aucun antécédent héréditaire important. Lui-même n'aurait jamais été malade jusqu'à l'âge de 16 ans, époque à laquelle il eut une fièvre typhoïde qui l'aurait forcé à garder le lit pendant un mois environ. Nettement éthylique, il n'a cependant jamais eu de troubles gastriques ni nerveux et n'a jamais été obligé d'interrompre son travail pour cause de maladie depuis sa première fièvre typhoïde.

Les accidents pour lesquels il entre à l'hôpital le 18 mars 1897 ont débuté le 11 mars à la suite d'un excès de boisson : il a eu de violentes douleurs gastralgiques et des vomissements répétés pendant plusieurs jours ; il essaye cependant de continuer son travail, mais il se trouve très courbaturé, a constamment mal à la tête et a des troubles gastro-intestinaux consistant en inappétence, douleurs gastriques et légère diarrhée. Le 13 mars, la céphalée et la courbature augmentent tellement que le malade est obligé de s'aliter ; à partir de ce moment, c'est le mal à la tête et l'insomnie qui deviennent les symptômes dominants, et à son entrée dans le service le malade se plaint surtout de sa céphalée. La douleur à prédominance frontale est continuelle mais exaspérée par le moindre mouvement qui donne en même temps des vertiges au malade, ce qui fait qu'il reste dans le décubitus dorsal sans esquisser le moindre mouvement, il n'a pas cependant la stupeur propre aux typhiques et il répond très nettement aux questions qu'on lui pose ; la céphalée, augmentant encore la nuit, rend le sommeil impossible. De plus, à ces troubles nerveux s'ajoutent des signes digestifs



très marqués : la langue est sale, saburrale, rouge sur les bords, la bouche sèche, les lèvres filigineuses, le creux épigastrique est douloureux et le malade vomit encore une ou deux fois par jour à la suite de l'absorption de son lait ; ses selles, au nombre de 5 à 6, sont liquides, d'une couleur ocre jaune, striées de sang et extrêmement fétides. Les symptômes thoraciques sont au contraire très peu marqués : le cœur bat à 110 par minute, et ses bruits sont normaux ; du côté des poumons, à peine peut-on dépister quelques râles de congestion aux deux bases, et le malade, qui a de temps en temps des quintes de toux, expectore à la suite un mucus spumeux. La surface cutanée examinée avec soin ne permet pas de découvrir de taches rosées : il est vrai que le malade, qui s'est mis un thapsia la veille de son entrée à l'hôpital, présente, sur toute la partie antérieure du thorax, une éruption due à son thapsia et qui masquerait les taches rosées si elles existaient à ce niveau.

Les signes généraux indiquent nettement l'infection ; la température, de 39°6 le matin, monte à 40° le soir. La rate présente une matière de 4 travers de doigts dans le sens vertical sur la ligne axillaire médiane ; les urines rares et foncées contiennent de l'albumine rétractile.

En présence de ces signes, la fièvre typhoïde pouvait être supposée mais non affirmée.

La marche de la maladie, la céphalée, les vertiges, l'insomnie, la diarrhée, la température et l'hypertrophie de la rate plaident en sa faveur ; mais l'absence de stupeur et de taches rosées ne permet pas un diagnostic ferme.

Nous essayons alors la séro-réaction qui est négative, ce qui nous éloigne encore plus du diagnostic fièvre typhoïde.

*Les 2 jours suivants* l'état demeure stationnaire, la température reste en plateau, 39°5 le matin, 40°4 le soir ; les signes nerveux et gastro-intestinaux sont prédominants, tandis qu'au contraire les signes thoraciques sont nuls.

*Le 21 mars* l'aspect de la maladie change absolument : la fièvre restant aussi élevée, les symptômes gastro-intestinaux semblent



décroître et laisser la prépondérance aux signes thoraciques. Le malade a été pris en effet dans la nuit d'une violente dyspnée et il se plaint d'un point de côté siégeant sous le mamelon gauche. La toux plus fréquente que les jours précédents donne difficilement issue à une expectoration visqueuse peu aérée, rouillée et adhérente au crachoir. Les signes stéthoscopiques sont absolument ceux d'une pneumonie lobaire de la base gauche : matité de toute la base remontant jusque vers la pointe de l'omoplate, râles crépitants très nombreux et souffle tubaire très net s'entendant dans une assez grande étendue, modérément au niveau de la pointe de l'omoplate.

Ces symptômes thoraciques restent stationnaires 3 jours, pendant lesquels la fièvre décroît peu à peu pour tomber à 37°5 le 24 mars au matin.

En présence de ces signes très nets de pneumonie, en présence de cette température oscillant sous nos yeux pendant 5 jours entre 39°6 et 40°4, on aurait pu penser à la pneumonie lobaire due au pneumocoque, mais d'une part l'absence du pneumocoque dans les crachats et, d'autre part, la présence du bacille d'Eberth dans le sang retiré de la rate le 22 et du poumon le 23 mars affirmaient le diagnostic de pneumo-typhoïde malgré l'absence de la séro-réaction.

L'évolution de l'apyrexie fut du reste celle du pneumo-typhus : la fièvre, qui était tombée à 37°5 le matin du 24, se releva le soir même à 39° et resta pendant 3 jours encore sans osciller entre 39° et 39°5. Les symptômes nerveux qui avaient paru s'améliorer pendant la pneumonie devinrent plus intenses qu'ils n'avaient été jusqu'alors, le malade a du délire calme, il marmotte à chaque instant des paroles inintelligibles, mais en revanche ne fait pas attention à ce qui se passe autour de lui et ne répond pas aux questions qu'on lui pose. Les selles, moins fréquentes, sont toujours striées de sang et fétides. Au contraire, ses symptômes thoraciques ont beaucoup diminué, sa dyspnée, sa toux et son expectoration ont complètement cessé et l'on n'entend plus que quelques râles sous-crépitanants à l'auscultation.





A la suite de ces sueurs, toute sa surface cutanée se recouvrit de sudamina qui durèrent 4 jours.

A part cette éruption, aucune complication ne troubla sa convalescence et le malade put partir pour Vincennes le 28 avril, complètement guéri.

La séro-réaction faite plusieurs fois entre le 8 et le 28 avril, fut toujours négative.

« C'est en somme un cas classique de pneumo-typhoïde que nous avons observé chez notre malade et nous ne nous arrêterions pas davantage à cette observation si deux points principaux ne nous semblaient dignes d'être mis en relief: d'une part, le retard de la séro-réaction, d'autre part, la présence du bacille d'Eberth dans le sang retiré du poumon par la ponction ».

« *Au point de vue du sérodiagnostic*, cette observation a été communiquée à la Société médicale des hôpitaux par M. Achard avec quelques autres cas de sérodiagnostif retardé. Rappelons donc simplement que la ponction de la rate et celle du poumon faites le 10<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> jour de l'apyrexie avaient donné toutes les deux le bacille d'Eberth; la séro-réaction fut négative les 7<sup>e</sup>, 11<sup>e</sup>, 13<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jour; elle était encore négative le 17<sup>e</sup> jour alors que le malade devenait apyrétique, et ce ne fut que le 21<sup>e</sup> jour, c'est-à-dire le 4<sup>e</sup> jour de l'apyrexie, que la séro-réaction de mouton, d'abord peu intense (1 pour 12) devint ensuite plus manifeste (1 pour 20 au 22<sup>e</sup> jour), puis diminua (1 pour 10 le 24<sup>e</sup> et le 26<sup>e</sup> jour) pour être absolument nulle à partir du 28<sup>e</sup> jour. »

---

## FIÈVRE TYPHOÏDE CHEZ LE VIEILLARD.

### OBSERVATION XV.

*Fièvre typhoïde chez un sujet de 56 ans, reconnue par le séro-diagnostic. Ponction de la rate. Persistance de la réaction agglutinante (118<sup>e</sup> jour de l'apyrexie).*

(Publiée en résumé par M. ACHARD, à la *Société médicale des Hôpitaux*,  
24 juillet 1896).

Besn... Henri, 56 ans, serrurier, entre le 17 juillet 1896, salle Sandras, n° 8 (hôpital Beaujon), dans le service de M. Achard. Il n'a jamais eu la fièvre typhoïde; la seule maladie dont il se rappelle avoir été atteint est la rougeole à l'âge de 5 ans. Son affection actuelle a débuté, il y a 6 semaines, par des maux de tête, de la courbature générale et de la diarrhée.

Pendant ces six semaines le malade est soigné chez lui par des purgations, des tisanes, mais continue à se lever tous les jours un peu.

17 juillet. — Le malade entre à l'hôpital, il répond parfaitement aux questions qu'on lui pose et n'a pas de stupeur. Il a la trémulation des lèvres et surtout de la langue qui est blanchâtre et fendillée, mais pas sèche. Il accuse aussi de violents maux de tête. La température est à 40°. Le pouls est régulier et bon. L'auscultation ne révèle rien d'anormal au cœur. Au poumon, quelques râles sibilants disséminés et fugaces. Le foie est normal. La rate est un peu grosse. Le ventre est souple, non douloureux. Les selles du malade sont liquides, jaunâtres, non fétides. Les urines sont albumineuses.



Cet état dure pendant trois jours, la température atteignant 40° le soir pour descendre à 39°2 le matin.

21 juillet. — L'état du malade est sensiblement le même.

Il a la parole et la langue un peu tremblantes, mais n'a pas de prostration puisqu'on le trouve assis près de son lit. La température se maintient élevée. La recherche de la réaction agglutinante donne un résultat positif.

22 juillet : T. R., s., 39°4 ; m., 38°5. — Ce matin le malade a de la prostration, il est somnolent et répond avec peine aux questions qu'on lui pose. Rien d'anormal à l'auscultation. Pouls régulier. Selles toujours liquides et jaunâtres.

Dosage de l'albumine de l'urine, 0,60 centigrammes par litre.

25 juillet. — Adynamie plus prononcée depuis 2 jours. Le malade répond moins facilement. Il dort bien.

26 juillet. — Il n'y a plus de diarrhée. Langue sèche couverte d'enduit noir fuligineux. On trouve deux taches rosées sur le ventre à droite. Rate toujours grosse. Quelques râles sibilants.

27 juillet. — Pas de diarrhée. Langue nettoyée. Urine, demi-litre, un gramme d'albumine par litre.

4 août. — Le malade se sent très bien, mais est toujours très affaibli. Il existe toujours un peu de tremblement des lèvres et de la langue qui est blanche et pâteuse, mais humide.

La diarrhée n'a pas reparu et on est même obligé de donner au malade des lavements. Pas de maux de tête. Somnolence pendant presque toute la journée. Urine, 0,50 centigrammes par litre d'albumine.

6 août. — Depuis 2 jours la température est tombée progressivement ; ce matin elle atteint la normale. La langue se nettoie tout en restant encore blanchâtre à sa base. Il existe encore du tremblement des lèvres et de la langue, mais peu accentué. La diarrhée ne s'est pas reproduite. Le malade lui-même se sent très bien.

Les urines sont peu abondantes, elles n'atteignent pas un litre et laissent au fond du bocal un dépôt abondant.

9 août. — Le malade est apyrétique depuis 2 jours.

Crise polyurique. État général excellent.

11 août. — 0,25 centigrammes d'albumine par litre dans l'urine.

23 août. — 1 litre 1/2 d'urine claire ambrée, belle couleur.

24 août. — Le malade va de mieux en mieux.

25 août. — Jambes faibles. Le malade se plaint un peu de l'estomac, a eu dans la nuit des sueurs abondantes et de l'insomnie.

Se plaint de picotements et de fourmillements dans la jambe droite.

Tuméfaction de la grosseur d'une noisette sur le bord antérieur du tibia droit. La peau devient rouge. En un point, douleur vive, exaspérée par la pression, par la marche; diminuant mais ne disparaissant pas complètement par le repos.

Dans la jambe gauche seulement quelques fourmillements, en même temps reparait la fièvre et un peu d'insomnie.

11-12 septembre. — Le malade ressent une douleur dans l'intérieur de la poitrine. La respiration en est gênée, le malade tousse beaucoup, a une expectoration abondante, des sueurs; l'auscultation fait entendre dans la moitié inférieure du poumon gauche des râles fins de congestion pulmonaire.

Le malade qui se levait est obligé de garder le lit.

22-23 septembre. — Les points de côté variables dans leur siège et leur intensité ont duré jusqu'aujourd'hui.

Le malade garde le lit depuis une douzaine de jours. Les râles ont beaucoup diminué et le repos a guéri la jambe.

25 septembre. — Aujourd'hui la peau de la jambe est normale, on sent sous le doigt deux très petites élevures espacées d'un centimètre; une pression forte y réveille de la douleur.

Le malade, dont l'état général est très bon, tousse encore un peu, crache très peu.

30 septembre. — L'amélioration se maintient. Plus de toux ni d'expectoration. Plus de diarrhée. Le malade mange très bien, se plaint toujours de ce qu'une pression un peu forte réveille la douleur sur la crête du tibia.

Plus de douleurs, même par fortes pressions.

Parti pour Vincennes le 13 octobre.



*Recherches bactériologiques.*

1. *Sérodiagnostic.*

1<sup>er</sup> essai, 21 juillet (7<sup>e</sup> jour), réaction agglutinante immédiate à 1 pour 10.

2<sup>e</sup> essai, 13 août (7<sup>e</sup> jour de l'apyrexie).

3<sup>e</sup> essai, 19 août (13<sup>e</sup> jour de l'apyrexie), réaction lente à apparaître à 1 pour 10.

4<sup>e</sup> essai, 22 août (16<sup>e</sup> jour), réaction immédiate à 1 pour 10.

5<sup>e</sup> essai, 28 août (22<sup>e</sup> jour), la réaction n'est nette qu'au bout d'une heure.

6<sup>e</sup> essai, 16 septembre (41<sup>e</sup> jour), la réaction est beaucoup plus marquée avec l'échantillon de bacille d'Eberth retiré de la rate du malade qu'avec les autres échantillons.

Dernier essai, 3 décembre (118<sup>e</sup> jour de l'apyrexie), réaction immédiate à 1 pour 10.

2. *Ponction de la rate.* — L'ensemencement du suc splénique fournit des cultures pures du bacille d'Eberth (21 juillet 1896).

« Devant la persistance de la fièvre à type continu, écrit M. Achard, et qu'aucune lésion d'organe ne justifiait, en raison aussi de la diarrhée jaunâtre, malgré l'absence de taches rosées, je songeais alors à la possibilité d'une fièvre typhoïde et j'examinai le sang, ne comptant guère, je l'avoue, y trouver la confirmation de cette hypothèse. Or, le sérum provoqua d'une façon très marquée l'agglutination du bacille d'Eberth. C'est là certes un cas difficile. Le diagnostic de la fièvre typhoïde chez un sujet de cet âge est toujours chose délicate. On a coutume, d'après les descriptions classiques de se représenter la fièvre typhoïde des sujets âgés comme caractérisée par la prédominance des complications respiratoires et de l'adynamie. Or, ici, les symptômes thoraciques étaient assez légers ; il n'y avait pas

trace d'adynamie ; il y en avait même si peu que, le jour où, la visite terminée, je retournai auprès du malade pour recueillir son sang, ce malade, qui ne s'attendait pas à ma venue, s'était levé, habillé et assis sur une chaise près de son lit.

« Affirmer en présence de tels symptômes le diagnostic de fièvre typhoïde me paraîtrait assez aventuré. Bien souvent, d'ailleurs, lorsque ce diagnostic est fait chez des sujets âgés, ce n'est pas sans laisser quelques doutes dans l'esprit du clinicien. Cette observation montre le parti qu'on peut tirer du sérodiagnostic pour lever ces doutes ».

---

OBSERVATION XXX.

*Fièvre typhoïde chez un homme de 56 ans. Sérodiagnostic tardif  
(entre le 16<sup>e</sup> jour de la maladie et le 6<sup>e</sup> de l'apyrexie).*

(Publiée en résumé par MM. ACHARD et BENSAUDE. *Société médicale des hôpitaux*, 7 mai 1897.)

Auc..., Honoré, 56 ans, maçon, entre le 24 mars 1896 dans le service de M. le professeur Debove, à l'hôpital Beaujon (salle Monneret, n° 25).

Le père et la mère sont morts à un âge avancé.

Sa femme, morte en couches, lui a laissé quatre enfants actuellement bien portants.

Le malade lui-même a eu une fluxion de poitrine ayant duré plusieurs mois à l'âge de 20 ans, et à l'âge de 27 ans un chancre de la verge suivi d'accidents secondaires. Depuis cette époque sa santé était délicate ; il souffrait fréquemment de maux de tête disparaissant, paraît-il, sous l'influence du traitement antisyphilitique.

d'empatement mais pas de gargouillement. Il n'y a ni nausées, ni



Il y a une douzaine d'années il a eu des douleurs vagues dans les jointures des mains et des membres inférieurs. Enfin, il y a 5 ans, il a été repris par une nouvelle fluxion de poitrine accompagnée d'une dyspnée très vive et de deux hémoptysies abondantes. Il entre dans le service de M. Gaucher à l'hôpital Saint-Antoine et y est soigné comme tuberculeux pendant 1 mois et demi (créosote, etc.). Après la sortie de l'hôpital il tousse encore pendant quelque temps, mais peut reprendre son métier de maçon qu'il a exercé d'une façon continue jusque dans ces derniers temps. On ne relève ni fièvre typhoïde ni autre fièvre aiguë dans ses antécédents pathologiques. Adonné à la boisson depuis fort longtemps, il lui arrivait parfois de boire 3 litres de vin et 3 à 4 petits verres d'alcool dans la journée.

Le début de son *affection actuelle* remonte à 3 semaines. Il a été pris assez brusquement de frissons, de céphalalgie, de vomissements, de douleurs dans les reins et d'une violente courbature.

Il travaille avec peine pendant 8 jours, puis, son mal faisant des progrès, il se décide à rester chez lui le 9 mars. Il reste d'abord couché à l'hôtel, mais ensuite à bout de ressources il se voit obligé à passer les nuits dans un asile de nuit et les journées sur des bancs dans les endroits publics. Le 24 mars, il est envoyé à l'hôpital par le commissaire de police.

A son entrée il dit se sentir plus malade depuis une semaine environ et avoir à plusieurs reprises essayé de venir à pied à la consultation de l'hôpital; mais les forces lui manquaient.

*État actuel* (26 mars). — Le malade se trouve dans un état de stupeur et d'abattement extrême. Son corps est amaigri, la teinte cachectique. Il se plaint de violents maux de tête. Il a des bourdonnements dans les oreilles. Dès qu'on le fait asseoir il voit des mouches volantes et est pris de vertiges. L'insomnie est persistante. La langue est sèche, rouge sur les bords, l'appétit nul. Le jour de son entrée et la veille il a eu de la diarrhée. Actuellement il souffre de constipation qui n'a pas cédé à un purgatif (1 verre d'eau de Sedlitz). Le ventre est ballonné et douloureux, dans la fosse iliaque droite la sensibilité est plus vive et il existe un peu



vomissements. La rate est hypertrophiée. On ne découvre pas de taches rosées.

Les artères sont sinueuses, athéromateuses; le pouls est mou et rapide (108 pulsations). L'impulsion cardiaque est faible; on entend à peine les battements du cœur. Pas d'épistaxis.

Le malade est un peu gêné pour respirer. Il tousse surtout quand on le fait changer de position, mais n'a pas d'expectoration. L'auscultation de la poitrine fait entendre en avant des deux côtés des râles ronflants et sibilants. En arrière et à gauche il existe également des râles sibilants et quelques gros râles sous-crépitants; à droite la respiration est affaiblie dans la moitié inférieure du poumon; à ce niveau on note aussi de la submatité et de la diminution des vibrations thoraciques. Vers le hile du poumon droit (en arrière) il existe un souffle aigu et un peu d'égophonie, mais des ponctions exploratrices faites à plusieurs reprises à l'aide de la seringue de Pravaz ne ramènent pas de liquide.

Les urines contiennent un nuage d'albumine.

Le diagnostic est hésitant entre une congestion pleuro-pulmonaire chez un tuberculeux et une fièvre typhoïde avec phénomènes pulmonaires.

Régime lacté, Todd, julep diacode.

27 mars. — T. R., hier soir 40°3, ce matin 39°. Prise de sang au niveau du lobule de l'oreille (ce procédé, non douloureux, est recommandable chez des manœuvres dont la peau des doigts est cornée). La réaction agglutinante essayée avec une culture de 24 heures fait défaut par le procédé instantané à 1 goutte pour X et à 1 goutte pour V.

28 mars. — T. R., hier soir 40°6, ce matin 39°2, même état. La ponction du poumon droit en arrière à l'aide d'une seringue de Pravaz amène une petite quantité de sang qui ne donne aucune culture microbienne après ensemencement sur gélose et dans du bouillon ordinaire.

29 mars. — T. R., hier soir 40°3, ce matin 39°. Délire nocturne. La séro-réaction essayée dans les mêmes proportions que l'avant-veille est négative.





Le malade est toujours constipé; il tousse un peu et expectore quelques crachats muco-purulents.

Les signes stéthoscopiques à la base du poumon droit en arrière n'ont pas changé depuis son entrée.

Les râles sibilants et ronflants qu'on entendait en avant sous les deux clavicules et en arrière et à gauche sont en voie de disparition. On entend encore dans ces régions quelques gros râles sous-crépitants.

11 avril. — Le malade est apyrétique et entre en convalescence. Une injection de 1/2 milligramme de tuberculine faite par M. Labbé, interne du service, n'amène aucune élévation de la température.

12 avril (16<sup>e</sup> jour de la maladie). — A l'instigation de M. Debove la réaction agglutinante est recherchée de nouveau. Elle est nette par le procédé instantané à 1 goutte pour X d'une culture de bacille d'Eberth de 24 heures, vérifiée préalablement au microscope. A 1 goutte pour V, même résultat.

13 avril. — La réaction agglutinante est contrôlée avec du sang pris la veille et le jour même. Les résultats sont identiques dans les deux cas.

16 avril. — Sérodiagnostic toujours positif.

19 avril. — Centre d'attraction à 1 goutte pour V et pour X, pas de réaction à 1 pour XV.

22 avril. — La réaction n'est plus utilisable pour le diagnostic.

27 avril. — Même résultat que le 22 avril.

Le malade part en convalescence chez un de ses fils. Il est entièrement rétabli de sa fièvre typhoïde. Les signes stéthoscopiques constatés à la base du poumon droit persistent.

#### *Réaction agglutinante.*

1<sup>er</sup> essai. 27 mars (9<sup>e</sup> jour), réaction négative à 2 pour 10.

2<sup>e</sup> essai. 29 mars (11<sup>e</sup> jour), réaction négative à 2 pour 10.

3<sup>e</sup> essai. 3 avril (16<sup>e</sup> jour), réaction négative à 2 pour 10.



4 <sup>e</sup> essai.	12	avril	(6 <sup>e</sup> jour de l'apyrexie),	réaction positive à
				2 pour 10.
—	—	—		réaction positive à
				1 pour 10.
—	—	—		centres d'attraction
				à 1 pour 20 (après
				30 minutes.
—	—	—		réaction négative à
				1 pour 30.
5 <sup>e</sup> essai.	16	avril	(10 <sup>e</sup> jour de l'apyrexie),	réaction positive à
				1 pour 10.
—	—	—		réaction douteuse à
				1 pour 20.
6 <sup>e</sup> essai.	19	avril	(13 <sup>e</sup> jour de l'apyrexie),	centres d'attraction à
				2 pour 10.
—	—	—		centres d'attraction
				à 1 pour 10.
—	—	—		réaction négative à
				1 pour 15.
7 <sup>e</sup> essai.	22	avril	(16 <sup>e</sup> jour de l'apyrexie),	groupements de mi-
				crobes à 1 pour 10.
—	—	—		groupements de mi-
				crobes à 1 pour 5.
(La réaction n'est plus utilisable pour le diagnostic).				
8 <sup>e</sup> essai.	27	avril	(21 <sup>e</sup> jour de l'apyrexie),	réaction négative à
				1 pour 5.

### *Recherches bactériologiques.*

1<sup>o</sup> Ensemencement du suc pulmonaire retiré par une ponction exploratrice, pratiqué 2 fois (le 10<sup>e</sup> et le 17<sup>e</sup> jour de la maladie), donne un résultat négatif.

2<sup>o</sup> L'ensemencement du suc splénique retiré par une ponction exploratrice (le 12<sup>e</sup> jour) ne fournit aucune culture.

Ainsi donc, voilà un homme ayant eu autrefois une

hémoptysie, des fluxions de poitrine, qui se plaignait depuis trois semaines de courbature, de maux de tête et de maux de reins. A son entrée, le corps est amaigri, le teint cachectique. Dans toute la poitrine on entend des râles sibilants et ronflants; en arrière et à gauche il existe des gros râles sous-crépitants; à droite la respiration est affaiblie, il y a de la submatité et un souffle aigu. De plus il présente un état typhoïde des plus manifestes: il se trouve dans un état de stupeur et d'abattement extrêmes, il a des bourdonnements d'oreilles, des vertiges, de l'insomnie; la langue est sèche, rouge sur les bords, l'appétit est nul, le ventre est ballonné, la fosse iliaque droite douloureuse; la rate est grosse et la température oscille autour de 40°.

Voilà un ensemble de symptômes qui autorise l'hésitation. S'agit-il d'une granulie ou d'une fièvre typhoïde? Les antécédents du malade, la prédominance des symptômes pulmonaires, son état de maigreur font tout d'abord porter le diagnostic de granulie et ce diagnostic est apparemment confirmé par les recherches bactériologiques: le sérodiagnostic, pratiqué le 9<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> jour de la maladie dans une dilution très concentrée (1 pour 5) est négatif et l'ensemencement du suc pulmonaire et du suc splénique ne fournit aucune culture.

L'hypothèse de fièvre typhoïde fut abandonnée jusqu'au 13<sup>e</sup> jour de la maladie.

A partir de ce jour les symptômes généraux s'amendent et le malade entre en défervescence par des oscillations progressivement descendantes. En présence de ces symptômes M. Debove réclame un nouvel essai de sérodiagnostic et une nouvelle ponction du poudon (16<sup>e</sup> jour): ces deux épreuves



donnent un résultat absolument négatif. Alors on pratique une injection de 1/2 milligramme de tuberculine, mais le malade ne réagit pas non plus à la tuberculine.

Le cas devenait réellement embarrassant lorsqu'au 6<sup>e</sup> jour de l'apyrexie un 4<sup>e</sup> essai de sérodiagnostic donna un résultat nettement positif.

Il s'agissait donc bien d'une fièvre typhoïde, mais d'un de ces cas rares où le sang n'acquiert que tardivement les propriétés agglutinantes. D'ailleurs le pouvoir agglutinatif était très faible, il s'est élevé une seule fois à 1 pour 20 et n'a persisté qu'une dizaine de jours puisqu'il avait disparu au 16<sup>e</sup> jour de la convalescence.

On avait donc, comme l'a fait remarquer M. Debove, attaché trop d'importance à l'absence de la réaction agglutinante au cours de la maladie et pendant la défervescence. C'est elle qui avait fait rejeter l'hypothèse d'une fièvre typhoïde, rendue infiniment probable par l'évolution clinique de la maladie. Il est vrai qu'en raison de l'âge du malade, en raison de l'absence de taches rosées et du résultat négatif fourni par les ponctions du poumon et de la rate on aurait pu garder quelques doutes sur la nature réellement eberthienne de l'affection. La séro-réaction est venue dissiper tous ces doutes, mais à une période trop avancée de la maladie!

---

OBSERVATION LVIII.

*Granulie avec autopsie. L'absence persistante de la réaction agglutinante a seule permis d'éliminer le diagnostic de fièvre typhoïde.*

(Communiquée par M. ACHARD.)

Del..., âgée de 21 ans, entrée le 24 juillet 1896, salle Béhier n° 5 (service de M. Achard, hôpital Beaujon).

*Antécédents de famille.*

Père, 68 ans, habituellement bien portant. Rhumatisant.

Mère morte, d'une affection inconnue, quand la malade avait 7 mois.

4 sœurs bien portantes, l'aînée, mariée, a 4 fils tous bien portants. La malade elle-même a un enfant âgé d'un an, bien portant, élevé à la campagne.

*Antécédents personnels.*

Bronchite en 1890.

Pas d'autres maladies.

En avril 1896, la malade vient de la campagne à Paris. Elle buvait beaucoup d'eau (non filtrée).

Le 10 juillet, elle se sent très fatiguée, ne peut pas dormir, n'a plus d'appétit. Depuis quelque temps elle s'était surmenée dans sa place. A ce moment, elle souffrait de l'estomac, ne pouvait ni avaler, ni rester couchée, avait mal à la tête, et toujours une soif ardente. Anorexie, constipation, douleurs vagues dans le ventre. Apathie; douleur dans les membres; éblouissements; vertiges.

Cet état dure une quinzaine; la malade se décide à voir un médecin qui l'envoie à l'hôpital.

Elle entre le 24 juillet dans un état d'abattement assez profond. Stupeurs, insomnie.



Depuis 4 ou 5 jours elle a la diarrhée (5 ou 6 selles par jour). Un peu de fièvre la nuit, épistaxis peu abondante, céphalalgie vive, vertiges quand la malade se met sur son séant, pas de bourdonnement d'oreilles. Anorexie, soif, langue saburrale. Dyspnée, pas de toux, pas d'expectoration. La face est congestionnée. Rate assez appréciable à la percussion.

Pas de douleur, mais gargouillements dans la fosse iléo-cæcal droite.

25, 26, 27, 28 *juillet*. — On prend du sang, on recherche la réaction de Widal, résultat négatif.

29 *juillet*. — Quelques râles aux bases, bourdonnements d'oreilles, plus de gargouillements.

31 *juillet*. — Même état. Pas de taches rosées ; la recherche de ces taches est rendue très difficile par une éruption due à des cataplasmes sinapisés appliqués avant son entrée. Un peu de toux. Pas de diarrhée.

1<sup>er</sup> *août*. — Diarrhée.

2 *août*. — Diarrhée, un peu d'albumine.

3 *août*. — Diarrhée, stupeur.

Presque pas d'urine. La céphalalgie a diminué, la rate n'est pas grosse. Une ponction n'a pas révélé de bacille d'Éberth. La ponction a retiré un peu de sang qui est resté stérile. Aussitôt après la ponction la malade a eu un hoquet et un vomissement.

Sur une préparation de sang frais, on voit un reticulum très faible, il n'y a pas de leucocytose appréciable.

4 *août*. — Pas de diarrhée. Pas d'albumine. Urine, un tiers de litre. Langue noire, sale, pas sèche.

Point hépatique douloureux. Pouls peu fréquent mais régulier.

5 *août*. — La rate est toujours grosse.

Douleurs dans la fosse iliaque droite.

Toujours peu d'urine.

6 *août*. — La langue est plus humide à la partie moyenne. Pas de diarrhée. Toux persistante et très fréquente. Souffle au sommet droit en arrière. Pas de râles. La face est toujours congestionnée. Pas d'appétit. Stupeur.

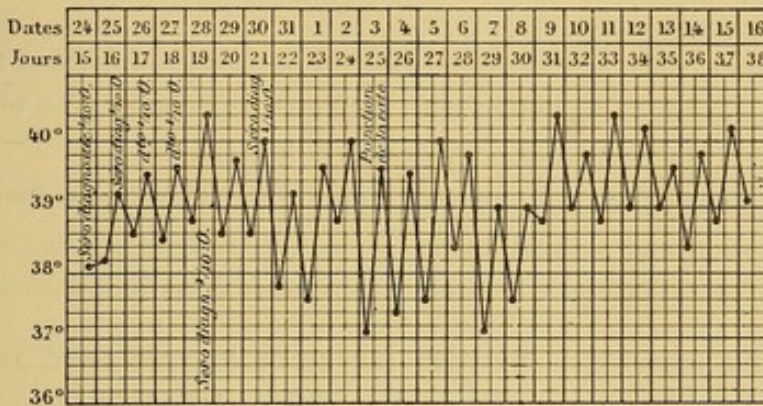
8 août. — Souffle des deux côtés.

10 août. — Même souffle. Quelques petits râles fugaces surtout à gauche. Frottements à droite et en arrière, en avant rien. 2 ou 3 selles.

11 août. — Tousse toujours beaucoup, surtout après les lotions ou peu après. Plus de diarrhée. Souffle et retentissement au sommet droit (arrière). Suppression des lotions. Râles fins droite au sommet.

13 août. — Toujours un peu de souffle. Frottements à gauche.

15 août. — Nombreux râles dans toute l'étendue du poumon gauche.



Pas de diminution ni augmentation des vibrations thoraciques. Pas de retentissement de la voix. Sonorité normale. Dyspnée intense depuis la veille. Ventouses.

16 août. — La dyspnée augmente.

Battement des ailes du nez.

OEdème violacé des membres et de la face.

Râles crépitants nets, en foyer, à la base gauche. La malade meurt à midi.

#### Recherches bactériologiques.

1. Réaction agglutinante. — 24 juillet (15<sup>e</sup> jour) }  
 — 25 juillet (16<sup>e</sup> jour) } Pas de réaction agglu-  
 — 26 juillet (17<sup>e</sup> jour) } tinante à  
 — 27 juillet (18<sup>e</sup> jour) } 1 pour 10.  
 — 28 juillet (19<sup>e</sup> jour)  
 — 30 juillet (21<sup>e</sup> jour)



2. *Ponction de la rate*, faite le 3 août. — Le suc splénique commencé ne donne aucune culture.

*Autopsie* 24 heures après la mort, 17 août 1896.

*Poumon* blanc, exsangue à la partie antérieure, congestionné en arrière et à la base, parsemé à la surface de petits grains transparents miliaires comme des gouttes de rosée, quelques granulations semblables très peu abondantes sur la plèvre pariétale.

*Coupe*: Tissu criblé de granules miliaires, jaunâtres, fermes, plus abondantes au sommet mais non confluentes.

*Cœur et péricarde*: pas de lésions; quelques petites taches graisseuses à l'origine de l'aorte.

*Foie* mou, pâle, surface parsemée de petites granulations transparentes. Dans le parenchyme, petits grains jaune d'or et durs (adénomes(?), tubercules colorés par la bile(?))

*Rate* grosse: granulations très nombreuses dans son épaisseur et tubercules plus volumineux.

*Rein*: granulations miliaires disséminées dans le parenchyme.

Cette observation montre les services que peut rendre une réaction négative, lorsqu'elle est recherchée avec insistance. Tout chez cette malade devait faire admettre la dothiéntérie: arrivée récemment à Paris, elle s'était surmenée et avait été prise, 15 jours avant son entrée à l'hôpital, de courbature, d'anorexie, de maux de têtes violents, d'éblouissements, de vertiges, etc. Elle entre dans le service de M. Achard dans un état de stupeur assez marqué, se plaignant de ne pas dormir. Elle présente en même temps une langue saburrale, de l'anorexie, de la diarrhée, du gargouillement dans la fosse iliaque droite, et une légère épistaxis. La rate est volumineuse et la température présente des oscillations progressivement ascendantes

En présence d'un pareil ensemble de symptômes survenus chez une jeune femme habituellement bien portante,

n'ayant jamais eu de fièvre typhoïde, il était impossible de ne pas porter le diagnostic de dothiéntérie, même en absence de taches rosées. Or l'examen du sang pratiqué le jour de l'entrée et renouvelé les jours suivants 5 fois de suite n'avait montré aucune agglutination du bacille d'Eberth, bien que cette femme se trouvât déjà à une époque assez avancée de sa maladie (15<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour). Il ne s'agissait donc pas de fièvre typhoïde suivant toute vraisemblance. La marche ultérieure des accidents est venue confirmer cette manière de voir. La malade a été prise de symptômes pulmonaires assez intenses et a succombé bientôt à une granulie, à laquelle l'on avait pas songé pendant tout le premier septenaire, bien qu'on était averti par l'absence de la réaction agglutinante.

---



## CHAPITRE II.

### INFECTIONS DIVERSES.

#### I. — *Choléra* (1).

Dès que M. Widal eut imaginé pour la fièvre typhoïde la méthode du sérodiagnostic, on peut dire que l'idée s'imposait d'en faire l'application au choléra. C'est, en effet, sur le vibrion cholérique que les expérimentateurs avaient tout d'abord étudié le phénomène de l'agglutination, qui devait servir de base au sérodiagnostic.

Nous avons pu nous procurer avec M. Achard le sérum de 14 malades atteints du choléra, au cours de l'épidémie qui a régné l'été dernier en Egypte. Ces recherches eussent été impossibles sans le concours obligeant de M. Comanos-Pacha, médecin particulier de S. A. le Khédive, que nous ne saurions trop remercier de l'empressement et du soin qu'il a apportés à répondre à notre demande et qui nous a envoyé le sang de 13 malades du Caire. Nous devons aussi des remerciements à M. Trékaki, médecin de l'hôpital grec d'Alexandrie, qui nous a fourni le sang et les selles d'un cholérique de cette ville.

---

(1) ACHARD et BENSAUDE. Sérodiagnostic du choléra asiatique chez l'homme. *Presse médicale*, 26 septembre 1896, p. 504. — ACHARD et BENSAUDE. Sérodiagnostic du choléra. *Société méd. des hôp.*, 23 avril 1897.

Le sang a été recueilli aussi aseptiquement que possible dans une veine, et nous a été envoyé en tubes stériles soigneusement bouchés. Plusieurs de ces échantillons nous sont parvenus dans un état de conservation parfaite, le caillot n'ayant subi aucune liquéfaction. Dans les autres échantillons, le caillot était dissous, le sang un peu altéré, mais encore parfaitement utilisable, d'autant plus qu'un certain degré de putréfaction, comme nous avons pu nous en assurer pour l'infection typhoïdique et diverses infections expérimentales, n'empêche pas le phénomène d'agglutination de se produire.

Le tableau ci-contre résume les résultats que nous avons obtenus :



TABLEAU III. — *Résumé des observations personnelles de choléra asiatique.*

Date de la prise du sang.	Indications concernant le malade.	Jour de la maladie.	Forme de la maladie.	Terminaison de la maladie.	Réaction agglutinante.	
I. . . 5 sept. 1896.	Mohamed, homme de trente ans. (Hôpital Boulaq, au Caire)..	1 <sup>er</sup> jour..	Grave.	Mort le 2 <sup>e</sup> jour. . .	+	(22 sept. 1896).
II. . . 8 sept. 1896.	Fatma, fille de dix ans. (Hôpital Boulaq, au Caire).	1 <sup>er</sup> jour..	Grave.	Morte le 3 <sup>e</sup> jour..	+	(22 sept. 1896).
III. . . 4 sept. 1896.	Achmed, homme de trente-deux ans. (Hôpital Boulaq, au Caire).	2 <sup>e</sup> jour..	Grave.	Mort le 3 <sup>e</sup> jour. . .	+	(22 sept. 1896).
IV. . . 7 sept. 1896.	Mausur, garçon de douze ans. (Hôpital Abassie, au Caire).	2 <sup>e</sup> jour .	Grave.	Mort le 3 <sup>e</sup> jour. . .	+	(22 sept. 1896).
V.. . . 3 sept. 1896.	X...., femme de trente ans. (Hô- pital grec, à Alexandrie). . .	2 <sup>e</sup> jour..	Grave.	Inconnue. . . . .	+	(22 sept. 1896).
VI. . . 6 sept. 1896.	Saïda, femme de trente-huit ans. (Hôpital Abassie, au Caire).	3 <sup>e</sup> jour..	Bénigne..	Guérison. . . . .	+	(22 sept. 1896).
VII. . . 7 sept. 1896.	Fatma, femme de dix-huit ans. (Hôpital Abassie, au Caire).	3 <sup>e</sup> jour..	Grave.	Morte le même jour. . .	o	(22 sept. 1896).
VIII.. . 9 oct. 1896.	Mariem, femme de trente ans. (Hôpital Boulaq, au Caire)..	3 <sup>e</sup> jour..	Grave.	Morte le 4 <sup>e</sup> jour..	+	(22 sept. 1896).
IX. . . 9 sept. 1896.	Salem, homme de trente-cinq ans. (Hôpital Abassie, au Caire)..	3 <sup>e</sup> jour..	Légère. .	Vivait encore le 5 <sup>e</sup> jour. .	+	(22 sept. 1896).
X. . . 9 sept. 1896.	Achmed, garçon de quatorze ans. (Hôpital Boulaq, au Caire)..	3 <sup>e</sup> jour..	Légère. .	Vivait encore le 5 <sup>e</sup> jour. .	+	(22 sept. 1896).
XI. . . 8 sept. 1896.	Nigma, femme de vingt ans. (Hô- pital Abassie, au Caire)..	4 <sup>e</sup> jour..	Grave.	Morte le 5 <sup>e</sup> jour..	+	(22 sept. 1896).
XII. . . 12 sept. 1896.	Moustapha, homme de quarante- cinq ans. (Hôp. Abassie, au Caire)	4 <sup>e</sup> jour..	Grave.	Mort le 5 <sup>e</sup> jour. . .	+	(28 sept. 1896).
XIII.. . 16 sept. 1896.	Abdel-Halim, homme de trente-six ans. (Hôpital Abassie, au Caire).	6 <sup>e</sup> jour..	Moyenne.	Vivait encore le 8 <sup>e</sup> jour. .	+	(28 sept. 1896).
XIV.. . 15 oct. 1896.	J. C...., femme de trente-quatre ans. (Observée en ville, au Caire). .	5 semaines après le début.	Moyenne.	Guérison le 9 <sup>e</sup> jour..	+	(30 oct. 1896).



Il ressort de ce tableau que, sauf chez un malade dont le sang a été recueilli au 3<sup>e</sup> jour et qui est mort ce jour même (cas n<sup>o</sup> VII), nous avons toujours constaté l'existence de la réaction, dans les formes graves comme dans les formes moyennes ou légères. Elle était particulièrement nette et prompte à apparaître dans les cas VI, XI, XII, XIII et XIV, observés aux 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> jours de la maladie et au 28<sup>e</sup> jour de la convalescence. Elle existait même chez deux sujets au 1<sup>er</sup> jour; mais nous estimons qu'il y a lieu de faire quelques réserves à ce sujet, car nous ne possédons pas les détails cliniques de ces observations; nous ignorons s'il y avait eu des prodromes, et nous ne savons pas à partir de quel moment précis les jours de la maladie ont été comptés. Cependant s'il était confirmé que la réaction existe dès cette époque, elle aurait une grande valeur pratique.

Chez quelques-uns de ces malades nous avons pu examiner les selles et malgré les difficultés que présente l'isolement du vibron dans des selles déjà anciennes, nous avons pu y constater nettement sa présence. D'ailleurs, dans le cas V, l'examen bactériologique de ces selles, fait à Alexandrie, par M. Trékaki, lui avait donné, comme à nous-mêmes, un résultat positif. On peut donc dire que le diagnostic bactériologique est venu confirmer pleinement les indications fournies par le sérum.

Dans le but de contrôler la valeur de ces examens, la même recherche a été faite avec le sérum de sujets sains ou atteints d'affections autres que le choléra.

Nous avons eu ainsi des résultats négatifs chez trente sujets, dont six normaux, trois adultes et trois nouveau-nés.



puis chez vingt-quatre autres atteints de pleurésie, pneumonie, emphysème et bronchite chronique, angine herpétique, gastrite alcoolique, cirrhose alcoolique du foie, cancer du foie, mal de Bright, pyélo-néphrite, cancer utérin, méningite, hémorragie cérébrale, paralysie générale, asystolie, chlorose, purpura hémorragique, diabète arthritique, fièvre typhoïde, infection puerpérale.

Dans 2 cas, chez des urémiques, nous avons eu, avec le sang, des amas peu nombreux, peu volumineux, et qui, en somme, n'étaient point comparables à ceux observés avec le sérum des cholériques. Il faut donc, plus rigoureusement encore que pour la fièvre typhoïde, n'admettre comme positives que les réactions donnant un résultat absolument démonstratif. De même, pour éviter toute erreur, ne doit-on introduire dans le mélange où se fait la réaction qu'une proportion assez faible de sérum: 1 pour 10 ou mieux 1 pour 15.

Grunbaum (1) a vu chez une nouvelle accouchée le sérum dilué à 1 pour 8 agglutiner faiblement le vibrion cholérique.

Pfeiffer et Kolle (2) disent même avoir obtenu l'agglutination du vibrion cholérique avec le sérum normal dilué à 1 pour 20. Si des observations analogues se multipliaient, il sera peut-être nécessaire d'abaisser la proportion du sérum au moins avec certains échantillons de vibrions; ou alors il faudrait employer plusieurs dilutions de sérum faites par

---

(1) GRUNBAUM. On the agglutinative action of human serum in its relation to the sero-diagnosis of enteric fever. *Lancet*, 19 décembre 1896, p. 1748.

(2) PFEIFFER et KOLLE. *Centralbl. f. Bakt.*, 1896, vol. XX, nos 4 et 5.

exemple dans la proportion de 1 pour 10, 1 pour 20, 1 pour 40.

La plupart de nos échantillons de sang donnaient une réaction nette à 1 goutte pour 20 et celui qui a été recueilli dans la convalescence (n° XIV) possède encore, après plus de 7 mois, un pouvoir agglutinatif qui dépasse 1 pour 100 (environ 1 pour 120).

La réaction s'obtient en suivant les mêmes règles que pour la fièvre typhoïde. Notons cependant que, quelquefois, en raison de son épaissement, le sang peut passer difficilement à travers les petites aiguilles généralement employées pour la récolte aseptique du sérum et M. Comanos nous a dit avoir été obligé de faire la saignée chez plusieurs de ses malades. D'ailleurs la prise du sang par piqûre au bout du doigt ou au lobule de l'oreille suffit dans la pratique courante.

D'autres précautions, plus importantes encore, doivent être observées dans la recherche de la réaction.

On peut se servir d'une culture en bouillon, si elle est seulement louche ou un peu trouble, sans dépôt ni voile, ce qu'on obtient surtout dans les bouillons ensemencés avec d'anciennes cultures. Mais généralement les cultures liquides se couvrent rapidement d'un voile, qui en se fragmentant donnerait lieu à des amas trompeurs. Il faut donc, en règle générale, proscrire les cultures en milieu liquide et employer à leur place des émulsions de microbes préparées extemporanément au moyen de cultures sur gélose, faciles à désagréger, lorsqu'elles n'ont pas plus de seize à vingt-quatre heures d'étuve. C'est d'ailleurs la pratique suivie par les expérimentateurs qui ont étudié le phénomène de Pfeiffer.



Pour préparer ces émulsions, on détache de la surface de la gélose, avec une anse de platine, une parcelle de colonie que l'on délaye dans 1 centimètre cube de liquide (bouillon ou eau salée à 7 pour 1,000), contenu dans un godet ou une petite éprouvette. Afin d'éviter les grumeaux, il est indispensable de frotter longuement, avec l'anse de platine, la parcelle de culture contre la paroi de verre, presque à sec et seulement dans une gouttelette de liquide; il en résulte une bouillie laiteuse bien homogène que l'on mélange ensuite, avec le fil de platine, au reste du liquide, et l'on obtient de la sorte une émulsion uniformément louche, sans grumeaux.

Si l'on a à faire plusieurs examens, on délaiera toute une culture jeune sur gélose dans environ 6 cc. de liquide, que l'on n'aura pour cela qu'à verser dans le tube de culture lentement le long des parois. On laisse déposer une demi-heure et on n'aspire avec une pipette que les couches supérieures. On devra toujours, comme pour le bacille d'Eberth, s'assurer au préalable que la culture ainsi préparée ne renferme pas d'amas microbiens.

On fait alors le mélange de sérum et de culture au 10<sup>e</sup> ou au 15<sup>e</sup>, et on en examine une goutte au microscope, soit entre lame et lamelle, soit sur une lame à godet, en goutte suspendue. La réaction est produite habituellement en cinq à vingt minutes; si au bout d'une heure elle n'était pas nette, il faudrait la considérer comme négative.

A côté de ce *procédé rapide*, il y a le *procédé de l'étuve* qui est préférable, à condition que le séjour à l'étuve soit moins long que pour le sérodiagnostic typhique. On n'y laissera le mélange de sérum et d'émulsion qu'une heure ou



deux au plus, soit dans l'éprouvette qui a servi à faire le mélange, soit sur une lame creuse en goutte suspendue. On se servira d'une émulsion plus claire, moins riche en vibrions. C'est toujours pour éviter la production du voile et des grumeaux qui en résultent, que la durée du séjour à l'étuve doit être ainsi abrégée. En raison de cette courte durée, il n'est pas indispensable d'observer dans les manipulations une asepsie absolument rigoureuse.

A l'œil nu, nous avons souvent constaté, soit par le procédé rapide, soit par le procédé de l'étuve, la clarification de l'émulsion et la formation de flocons caractéristiques. Néanmoins, il faut toujours recourir à l'examen microscopique.

La réaction, analogue à celle du bacille d'Eberth, est aussi nette que pour ce dernier microbe. Tantôt, les microbes lâchement entrecroisés sont séparés par des espaces où l'on voit des vibrions isolés, peu mobiles; tantôt les vibrions nombreux sont fortement enchevêtrés, et on ne voit entre eux que des microbes clairsemés et immobiles (v. planche I, fig. 2). D'ailleurs, comme pour la fièvre typhoïde, il n'existe pas de rapports constants entre le processus d'immobilisation et le processus d'agglomération des microbes. Il n'est pas très rare d'observer un aspect un peu vitreux des amas et de voir, soit au centre des amas, soit en dehors d'eux, des granulations réfringentes, qui représentent vraisemblablement des bacilles ayant subi d'une façon partielle la transformation granuleuse de Pfeiffer (1).

---

(1) Cette transformation granuleuse avait été produite *in vitro*, en mélangeant à l'émulsion microbienne du sérum d'animal immunisé, additionné de sérum d'animal neuf. Toutefois, M. Bordet l'avait observée avec du sérum de



Si nous insistons sur les caractères morphologiques des amas, c'est que le vibron cholérique, bien plus que le bacille d'Eberth, plus même que les coli-bacilles, les bacilles paratyphiques et les bacilles du groupe *Proteus*, ont une tendance à présenter dans leurs cultures de faux amas, constitués par des grumeaux ou des fragments de voile. Mais les fragments de voile sont en général plus étendus que les amas véritables et n'exercent qu'une très faible attraction sur les microorganismes qui s'agitent en grand nombre autour d'eux. Aussi doit-on se méfier des grands amas en forme de nuages, entourés de vibrions très mobiles.

La réaction se produit aussi avec les vibrions morts comme l'avait déjà constaté M. Bordet (1) en se servant de cultures cholériques stérilisées par le chloroforme. Avec les vibrions morts, on n'a pas à craindre la formation du voile et des faux amas, c'est-à-dire la difficulté technique la plus grande pour le sérodiagnostic. Malheureusement la réaction est moins nette et moins caractéristique, attendu qu'on a supprimé l'un de ses principaux éléments, en rendant impossible à apprécier les modifications de la mobilité des vibrions sous l'action du sérum. Pour obtenir la réaction avec les microbes morts, nous avons employé comme véhicule, dans la préparation des émulsions, une solution de fluorure de sodium à 3 pour 100. Cette solution est suffisante pour empêcher le développement des vibrions, et elle a l'avantage de ne pas exercer d'action coagulante sur les albuminoïdes du sérum.

---

cobaye immunisé, sans addition de sérum neuf. *Annales de l'Inst. Pasteur*, juin 1895, p. 496.

(1) BORDET. *Annales de l'Inst. Pasteur*, avril 1896, p. 208.

Le sang des cholériques desséché sur du papier non absorbant ou sur verre conserve la propriété agglutinante. Après cinq mois de dessiccation, la réaction existait encore avec un de nos échantillons de sang dilué au 1/10°. Nous avons ainsi vérifié sur le sang humain l'exactitude de l'observation faite par MM. Johnston et Hammond qui, à la suite de notre première note, avaient expérimenté le sang desséché d'animaux infectés par le bacille virgule (1).

Les vibrions cholériques présentant quelques différences suivant leur origine et formant peut-être plusieurs races ou variétés distinctes, il importait d'étendre nos recherches à un certain nombre d'échantillons de provenances diverses, et aussi à des espèces très voisines du bacille virgule. Voici les résultats que nous avons obtenus :

Echantillons de vibrions.	Réaction.
V. indien. . . . .	+
V. de Shanghai. . . . .	+
V. de Constantinople. . . . .	+
V. de Prusse orientale. . . . .	+
V. de Paris (1884). . . . .	+
V. de Paris (1892). . . . .	+
V. de Brest (1893) (Mosny). . . . .	+
V. de Guilvinec (1893) (Mosny). . . . .	+
V. d'Alexandrie (1896). . . . .	+
V. d'Ivanow. . . . .	+
V. de Massaouah. . . . .	o
V. Metchnikovi. . . . .	o
V. de Finkler.. . . .	o

On voit par ce tableau que les bacilles qui n'appartiennent pas au vibron cholérique, le vibron de Metchnikoff et celui

---

(1) WYATT JOHNSTON et E.-W. HAMMOND. *New-York medical Journal*, 28 novembre 1896.



de Finkler, n'ont pas subi l'agglutination par le sérum des malades. Il en a été de même pour le vibron de Massaouah, qui est bien un vibron cholérique, mais qui diffère néanmoins des vibrions ordinaires précisément parce qu'il ne subit pas le phénomène de Pfeiffer sous l'influence du sérum des animaux immunisés contre les vibrions ordinaires, et qui pour cela est considéré comme un type tout à fait à part (1). En somme, les résultats que nous a donnés le sérum des malades sont tout à fait superposables à ceux qu'avaient obtenus les expérimentateurs avec le sérum des animaux vaccinés. Le fait important qui en ressort, c'est que les échantillons appartenant au type ordinaire du vibron de Koch, tel que Pfeiffer l'a défini au moyen de son phénomène, et qui pour cet auteur aurait seul le pouvoir d'engendrer le choléra épidémique, se sont tous laissés agglutiner par le sérum des malades.

Suivant les échantillons, l'agglutination peut présenter des degrés différents d'intensité. Elle était plus intense avec un vibron isolé des selles d'un malade de M. Trékaki (vibron d'Alexandrie, 1896) qu'avec le vibron de la Prusse orientale. M. Bordet, dans ses expériences sur la transformation granuleuse par le sérum d'animaux infectés avait fait des constatations analogues. C'est là un fait qui paraît, d'ailleurs, assez général. Nous avons déjà signalé des différences lé-

---

(1) Ajoutons cependant que le vibron de Massaouah nous a donné quelques rares et petits amas avec un de nos échantillons de sang (n° IX), ainsi qu'avec le sérum d'un cobaye inoculé avec le vibron de la Prusse orientale et possédant à un haut degré le pouvoir agglutinant. Le sérum d'un cobaye inoculé avec le vibron de Massaouah et agglutinant fortement ce vibron, ne nous a donné que des amas insignifiants avec les autres échantillons.



gères pour les divers échantillons du bacille d'Eberth et nous verrons plus loin qu'on en retrouve d'assez grandes pour les divers échantillons du *Proteus*, du coli-bacille, du pneumocoque.

Ce sont là des faits intéressants en théorie ; dans la pratique, l'importance de ces variations, en pathologie humaine, est minime pour la fièvre typhoïde ; elle ne semble pas non plus très grande pour le choléra ; mais il n'en est peut-être pas de même pour d'autres infections à microbes agglutinables, comme les infections coli-bacillaires et protéo-bacillaires, pneumococciques.

On avait cru pouvoir remplacer pour la différenciation des divers échantillons des vibrions cholériques le choléra-sérum par une substance chimique, la chrysoïdine.

Blachstein (1) a fait connaître la propriété curieuse que possède la chrysoïdine, de produire sur le bacille virgule un phénomène d'agglutination comparable à celui que provoque le sérum cholérique. Lorsqu'on ajoute à 3 centimètres cubes d'une émulsion de vibrions, 10 gouttes d'une solution de chrysoïdine à 0,25 pour 100, on voit se former au bout de quelque temps des flocons qui se précipitent au fond de l'éprouvette, et, au bout d'une heure ou deux, la clarification est produite, surtout si le mélange est placé à l'étuve à 37°. Nous avons pu vérifier les résultats obtenus par Blachstein pour divers vibrions cholériques et le *vibrio Metchnikovi*.

Mais l'action de la chrysoïdine est infidèle et ne saurait

---

(1) BLACHSTEIN. *Munch. med. Wochenschrift*, 3 et 10 novembre 1896, nos 44 et 45.



nullement remplacer le choléra-sérum dans la reconnaissance du vibron cholérique.

Engels (1) a fait voir qu'il existe des variations notables dans cette action suivant la provenance de la chrysoïdine, les proportions employées, les divers vibrions, etc. Il a vu entre autres, le vibron de Finkler qui n'est sûrement pas de nature cholérique subir d'une façon intense l'agglutination par la chrysoïdine.

On sait que la méthode des réensemencements (2) sur des milieux ayant déjà servi à la culture d'autres microbes, donne parfois des résultats d'une grande sensibilité pour la distinction de types fort voisins par l'ensemble de leurs caractères. Or, nous avons pu constater (voir le tableau IV) que le bacille de Finkler, distinct des vibrions cholériques ordinaires et du vibron de Massaouah par son défaut d'agglutination en présence des sérums actifs pour ces microbes, s'en différencie également par sa faculté de se développer sur leurs anciennes cultures. Quant au vibron de Massaouah, il nous a donné un développement, très faible à la vérité, sur les cultures de quelques échantillons de vibrions ordinaires ; ceux-ci, réensemencés les uns sur les autres, n'ont fourni que des résultats négatifs.

Ainsi, l'agglutination par le sérum, comme la méthode des réensemencements, concorde pour distinguer le vi-

---

(1) W. ENGELS. *Centralblatt f. Bakteriolog.*, 30 janvier 1897, vol. XXI, p. 82.

(2) V. la technique de cette méthode au chapitre Infections par le bacille de Nocard.

brion de Massaouah des autres échantillons de bacille virgule (1).

TABLEAU IV. — *Différenciation des divers échantillons de vibrion cholérique par le procédé des réensemencements sur de vieilles cultures.*

	P. O.	Massaouah	Ivanoff	Metchnikoff	Finkler	V. indien	Shanghai	Cracovie	Andrinople	St-Cloud	Constantinople	Brest	S. Guilvinec	Paris 92	Toulon	Tunis
P. Orient.	o	o	o	o	+	o	.	o	o	o	o	o	.	.	o	o
Massaouah.	o	o	o	o	+	o	o	o	o							
Ivanoff.	o	+	o	o	+	o	.	o	o							
Metchnikoff.	o	o	o	o	+	o	.	o								
Finkler.	o	o	o	o	o	o										
V. indien.	o	o	o	o	+	o	.	o	o							
Shangai.	o	traces	.	.	+											
Cracovie.	.	o	o	o	+											
Andrinople.	.	traces	o	o	+	o	.	.	o							
St-Cloud 92.	o	o	o	.	+											
Constantinople.	.	traces	o	o	+	o										
Brest 93.	o	o	o	o	+	o										
S. Guilvinec.	o	o	.	.	.											
V. c. Paris 92.	.	o	o	.	+											
Toulon.	.	+	o	.	.											
Tunis.	.	o	.	.	+											

« Les recherches que nous venons d'exposer, écrivions-nous avec M. Achard, malgré leur petit nombre et les conditions peu favorables dans lesquelles elles ont été accomplies, nous ont paru offrir quelque intérêt. Elles établissent que la réaction agglutinante existe chez l'homme dans la période d'état et dans la convalescence du choléra. Elles montrent aussi que cette réaction est utilisable pour le dia-

(1) On trouvera plus loin (chapitre Répartition de la substance agglutinante) nos recherches sur la répartition de la propriété agglutinante chez l'homme et chez les animaux infectés par le vibrion cholérique.



gnostic, bien que sa recherche présente des difficultés plus grandes que pour la fièvre typhoïde et qu'elle exige une certaine pratique. Il y a tout lieu d'espérer qu'elle pourra être substituée avec avantage à l'examen bactériologique des selles pour déterminer promptement la véritable nature d'une épidémie suspecte.

Mais nous ne considérons ces premiers résultats que comme un préambule à l'histoire du sérodiagnostic du choléra. En effet, n'ayant point observé les malades sur place, nous ne pouvons préciser si la réaction existe suffisamment nette, dans la généralité des cas, d'une façon assez précoce pour qu'elle puisse rendre au diagnostic des services aussi importants que dans la fièvre typhoïde. En outre, il serait nécessaire d'observer plusieurs épidémies en des localités assez éloignées les unes des autres, afin de rechercher si la réaction peut présenter des différences notables selon la provenance du virus cholérigène. Il y aura lieu enfin d'étudier si la réaction peut servir à éclairer la question si épineuse des rapports du choléra nostras et du choléra indien. On voit donc que le programme des recherches à faire reste encore assez chargé. Dès maintenant, il nous paraît acquis que la réaction agglutinante peut rendre des services au diagnostic du choléra, mais nous ne sommes pas en mesure d'évaluer exactement l'étendue de ces services. »

---

## II. — Fièvre de Malte.

La fièvre de Malte ou fièvre méditerranéenne est une maladie infectieuse, caractérisée cliniquement par de la fièvre, des sueurs profuses, de la constipation et des rechutes fréquentes. Elle est accompagnée ou suivie de douleurs rhumatoïdes avec gonflement des articulations et souvent aussi d'une orchite.

Confondue jusque dans ces dernières années soit avec la fièvre typhoïde soit avec la fièvre intermittente, cette affection a été isolée par Bruce (1) qui en a découvert le microbe pathogène.

Ce micro-organisme appelé par Bruce *Micrococcus Melitensis* est rond ou légèrement ovale. Il présente d'actifs mouvements moléculaires mais pas de mobilité spontanée. Il ne prend pas le Gram et pousse en 3 jours à 37° sur du bouillon de bœuf gelosé et peptoné. Inoculées aux singes les cultures de ce microcoque produisent une maladie analogue à celles de l'homme.

La fièvre de Malte n'est pas une affection rare. Bruce en a observé 400 cas pendant les 5 ans qu'il a passés à Malte.

---

(1) BRUCE. Note on the discovery of a micro-organism in Malta fever. Septembre 1897. The Fractionner.

Sur une nouvelle forme de fièvre rencontrée sur les bords de la Méditerranée. *Ann. de l'Institut Pasteur*, avril 1893, p. 289.



La maladie a été rencontrée dans divers points des bords de la Méditerranée.

Malgré sa longue durée, la mortalité dans la fièvre de Malte ne dépasse guère 2 pour 100.

Nous empruntons au mémoire de Bruce (*Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1893) la courbe de température ci-contre qui montre la longue évolution de la maladie et ses fréquentes rechutes.

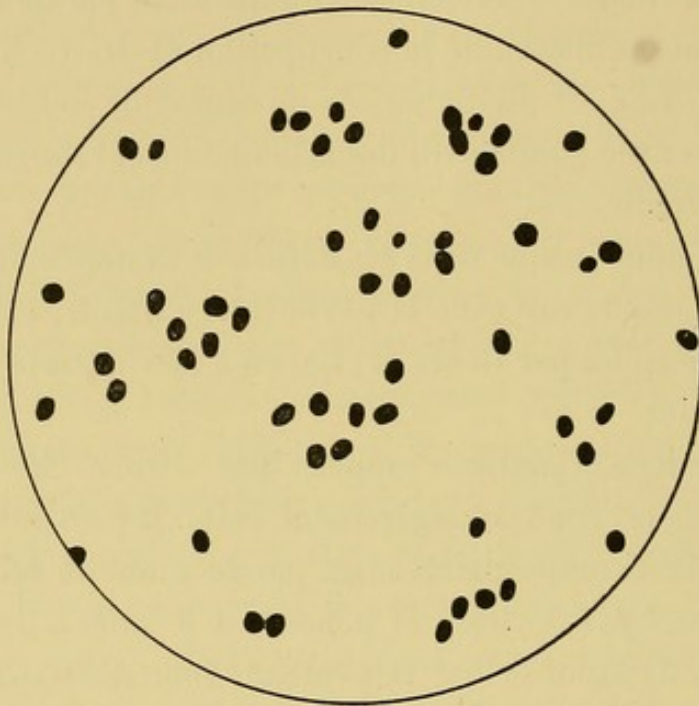
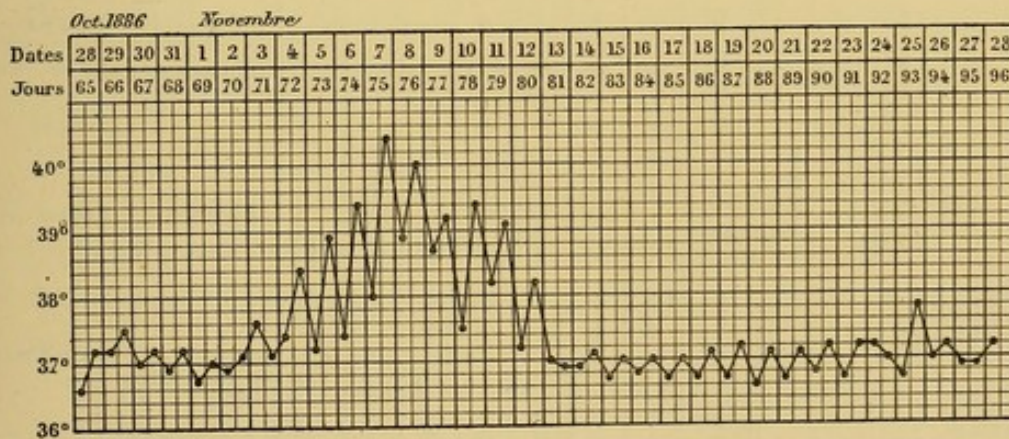
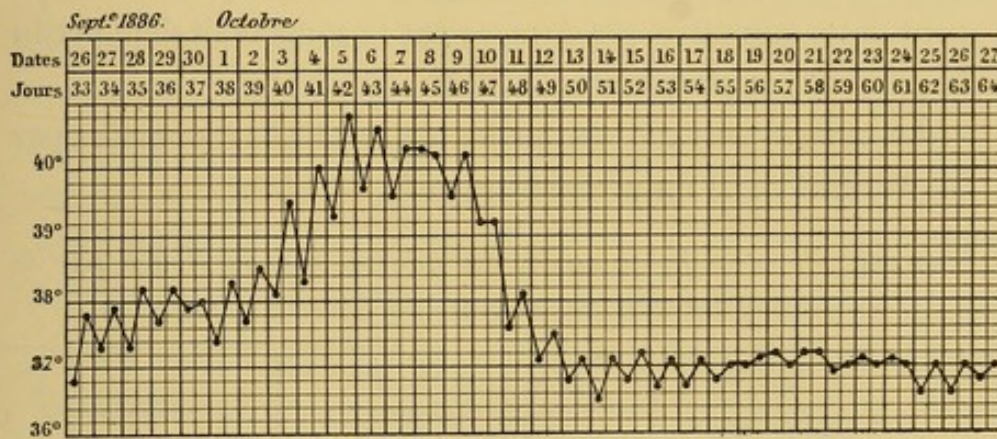
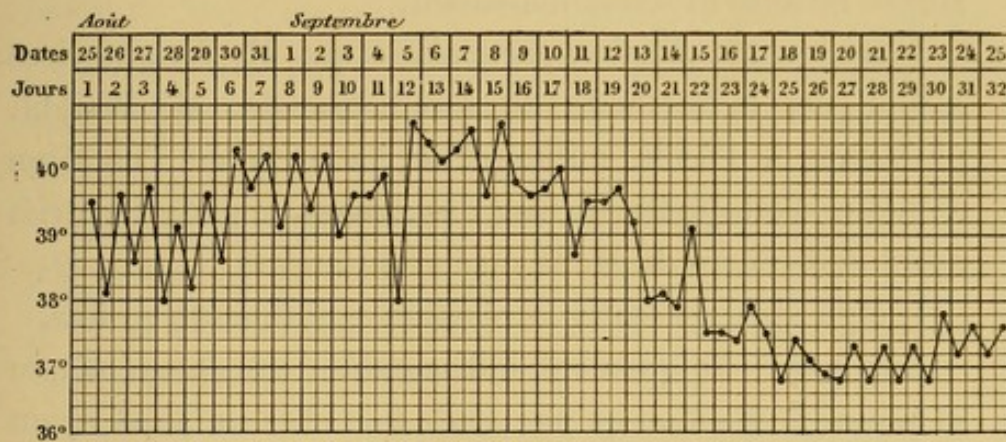


FIG. 1. — Microcoque de la fièvre de Malte  
(d'après les *Annales de l'Institut Pasteur*).

On voit sur ce tracé 3 élévations de la température dépassant chaque fois  $40^{\circ}$  se produire dans l'espace de 81 jours.

Les rechutes peuvent se montrer plus tard encore, et Bruce en a vu entre le  $115^{\circ}$  et le  $160^{\circ}$  jour de la maladie. Ces rechutes tardives paraissent pouvoir être expliquées par la longue survie du microcoque de Bruce dans l'organisme

des malades. MM. Wright et Semple ont pu constater son



Courbes de température d'un cas de fièvre de Malte.





La réaction agglutinante a donc été rencontrée dans la fièvre de Malte au cours de la maladie et chez des sujets guéris depuis 5, 6, 7, 8, 9, 11, 20, 21 mois. Elle existait même chez un sujet ayant eu la fièvre de Malte 3 ans auparavant.

Le pouvoir agglutinatif, en général assez intense a oscillé entre 1 pour 10 et 1 pour 1000. Il est intéressant à noter que *les chiffres les plus élevés ont été rencontrés pendant la période d'infection.*

8 fois (I-VIII) il s'est agi de cas de fièvre de Malte cliniquement avérés. Les cas IX, X, XI, avaient été pris pour des cas de fièvre typhoïde. Mais le sang de ces malades n'avait aucun effet sur le bacille d'Eberth alors qu'il agglutinait d'une façon typique le microcoque de Bruce. Les malades auxquels se rapportent les observations XII, XIII, XIV, avaient été en général considérés comme atteints d'infection paludéenne. C'est la réaction agglutinante qui a permis de reconnaître la véritable nature de la maladie. M. Wright rapporte diverses observations montrant tous les services que peuvent rendre les méthodes de sérodiagnostic de la fièvre typhoïde et de la fièvre de Malte combinées.

Voici une de ces observations qui nous paraît digne d'être relatée :

*Le sergent F...*, soigné à l'hôpital de Malte pour une fièvre typhoïde, mourut le 20 novembre 1896 après 7 semaines de maladie. A l'autopsie, on ne trouva aucune lésion de dothiéntérie.

*Un beau-fils du précédent*, âgé de 9 ans, est mort à la fin de novembre 1896, après 10 jours de maladie. Le cas fut également étiqueté fièvre typhoïde.



*Un deuxième beau-fils*, âgé de 7 ans, fut pris d'une fièvre grave au commencement de décembre 1896. Le diagnostic est resté en suspens : on a hésité entre une fièvre de Malte et une fièvre typhoïde. Son sérum examiné pendant la convalescence n'a aucune action sur le microcoque de Bruce, mais agglutine le bacille d'Eberth dans des dilutions de 1 pour 100.

*La femme du sergent F...*, tombée malade au mois de septembre 1896, a gardé le lit pendant 10 jours. Son sérum examiné après la guérison n'agglutine pas le bacille d'Eberth, mais donne une réaction caractéristique avec le microcoque de Bruce dans une dilution de 1 pour 50.

*Une enfant du sergent F...* a souffert de la fièvre jusqu'à la fin de septembre 1896. Son sérum examiné pendant la convalescence et dilué dans la proportion de 1 pour 200 agglutine fortement le microcoque de la fièvre de Malte et n'exerce aucune action sur le bacille typhique.

On comprendra facilement l'utilité du sérodiagnostic pour résoudre un problème clinique aussi complexe que celui présenté par cette série de cas ! Le sérodiagnostic de la fièvre de Malte est donc appelé à rendre de réels services en clinique, mais ce n'est pas là le point le plus intéressant de son histoire. Cette méthode vient de permettre à M. Wright de découvrir que la fièvre de Malte n'est nullement limitée au bassin de la Méditerranée et qu'elle existe également dans l'Inde ; bien plus, M. Wright a montré par le sérodiagnostic que la station indienne de Sabathu est un foyer où la fièvre de Malte règne à l'état endémique. Cet auteur a en effet constaté l'agglutination du microcoque de Bruce par le sérum des soldats n'ayant servi que dans les



stations anglaises de l'Inde. Depuis que le sérodiagnostic a été pratiqué, plusieurs de ces malades ont souffert des suites habituelles de la fièvre de Malte ; telles que, douleurs rhumatoïdes, orchites, accès fébriles. On peut donc dire que l'évolution clinique est venue confirmer pleinement les indications formées par le sérum. MM. Wright et Smith font remarquer d'autre part que depuis longtemps certains médecins ont insisté sur la fréquence des formes anormales de la fièvre typhoïde dans l'Inde. Or, en relisant les observations ces auteurs ont pu s'assurer que ces prétendues fièvres typhoïdes anormales présentaient tous les caractères cliniques de la Fièvre de Malte (1).

### III. — Peste.

Nous ne possédons que peu de documents sur le sérodiagnostic de la peste.

La commission allemande (2) envoyée à Bombay a tout d'abord fait connaître l'action agglutinante du sérum des animaux immunisés contre la peste et des pestiférés conva-

---

(1) Dans ses expériences, M. Wright s'est servi d'un échantillon du microcoque de Bruce provenant d'un malade mort à Malte de la fièvre méditerranéenne. Cet auteur a employé les mêmes pipettes capillaires recommandées par lui pour la technique du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. La réaction se produit très nettement avec des microcoques préalablement tués par la chaleur (60°). Chez des singes inoculés avec le microcoque de la fièvre de Malte, la réaction s'est quelquefois montrée dans le sang dès le lendemain.

(2) Mitteilungen aus der deutschen Pestkommission aus Bombay. *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1897, n° 17. Dans la 2<sup>e</sup> communication faite par la même commission (*Deutsch. med. Wochenschr.*, n° 19, p. 301-304), il n'est pas fait d'allusion à l'emploi du sérodiagnostic.



lescents. Elle recommande l'emploi de la séro-réaction pour le diagnostic bactériologique du cocco-bacille de la peste.

M. Paltauf (1) a d'autre part vu apparaître la réaction agglutinante dans le sang de cobayes ayant succombé à des inoculations de cultures mortes du bacille de la peste. La réaction a manqué dans le sang d'un mouton inoculé avec des cultures stérilisées (la dose et le nombre d'inoculations ne sont pas mentionnées). Chez un cheval la réaction a manqué également dans la sérosité des abcès provoqués par les injections, à une époque où le sang la donnait d'une façon nette. Les injections intra-veineuses communiquent rapidement au sang la propriété agglutinante.

Dans une courte note parue récemment dans la *Deutsche Medicinische Wochenschrift* (2) Zabolotny rend compte de ses recherches sur le sang de 40 pestiférés. D'après cet auteur, la réaction agglutinante n'apparaît pas pendant le 1<sup>er</sup> septenaire. Le pouvoir agglutinatif est de 1 pour 10 pendant le 2<sup>e</sup> septenaire et de 1 pour 50 pendant le 3<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> septenaire (convalescence). L'action agglutinante du sérum fait apparaître une capsule autour du bacille de la peste. Zabolotny continue ses recherches sur les singes qui se sont montrés très sensibles à l'action du cocco-bacille de Yersin. Dans un rapport sur les travaux de MM. Wyssokowitch et Zobobati, lu à l'Académie de Médecine par M. Roux (3), il est indiqué que la propriété agglutinative du sang débute au 7<sup>e</sup> jour de la peste, augmente jusqu'à la 4<sup>e</sup> semaine et

---

(1) PALTAUF. *Soc. Impéριο-Royale des médecins de Vienne*, 28 mai 1897, d'après le compte rendu de la *Semaine médicale* du 2 juin 1897.

(2) *Deutsche med Wochenschr.*, 10 juin 1897, p. 392.

(3) ROUX. *Académie de Médecine*, 13 juillet 1897.

diminue ensuite. Cette propriété n'apparaît pas chez les individus qui meurent de peste aiguë ou de pneumonie pesteuse.

#### *IV. — Infections par le bacille de Nocard.*

Psittacose (Maladie des perruches infectieuses).

##### *I. — Caractères du bacille de Nocard.*

En 1892, M. Nocard a découvert et étudié chez les perruches infectées un microbe spécial dont il donna la description au Conseil d'hygiène publique et de salubrité (séance du 24 mars 1893).

Ce bacille provoque une maladie mortelle chez les perruches et est également pathogène pour divers autres animaux.

Le bacille de M. Nocard est, d'après la description de cet auteur, une bactérie courte, assez épaisse, à extrémités arrondies, à la fois aérobie et anaérobie, extrêmement mobile ; cette bactérie se développe rapidement sur la plupart des milieux, solides ou liquides utilisés en microbiologie. Il ne prend pas le Gram, ne liquéfie pas la gélatine, ne fait pas fermenter la lactose et ne coagule pas le lait.

MM. Gilbert et Fournier (1) ont pu vérifier tous les caractères indiqués par M. Nocard et ont ajouté « que ce bacille ensemencé sur gélose lactosée tournesolée ne fait pas

---

(1) GILBERT et FOURNIER. Contribution à l'étude de la psittacose. Rapport de M. Debove. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 20 octobre 1896 ; — GILBERT et FOURNIER. Le bacille de la psittacose. *Soc. de biol.*, 12 décembre 1896 ; — GILBERT et FOURNIER. Étude sur la psittacose. *Presse méd.*, 16 janvier 1897.



virer le tournesol, qu'il se développe dans les milieux phéniqués comme le bacille d'Eberth et le coli-bacille, qu'il possède 10 à 12 cils vibratils assez fragiles, qu'il ne produit pas d'indol, enfin qu'il pousse lentement et sous forme de petites colonies sur le milieu d'Elsner ».

Le bacille de Nocard est extrêmement virulent pour diverses espèces animales et il conserve sa virulence pendant un temps remarquablement long (Gilbert et Fournier).

Ce bacille présente donc des caractères qui lui sont communs avec le coli-bacille et le bacille d'Eberth et d'autres au contraire qui permettent de le différencier nettement de ces deux bacilles.

1° Le bacille de Nocard diffère du coli-bacille par les caractères suivants : il ne fait pas fermenter la lactose, ne coagule pas le lait, ne donne pas d'indol ; il est plus mobile et possède 10 à 12 cils. Sa virulence est plus grande que celle du coli-bacille (1) ;

2° Le bacille de Nocard diffère du bacille d'Eberth par les caractères suivants : il pousse sur gélatine et sur pomme de terre comme le coli-bacille ; il fait fermenter le glycose, la maltose (Achard et Bensaude) ; il se développe en même temps que le coli-bacille dans un même tube de bouillon (Gilbert et Fournier), il est plus virulent que le bacille d'Eberth. De plus, on peut infecter les animaux en mélangeant à leurs aliments des cultures du bacille de Nocard,

---

(1) V. MILLIENNE. Contribution à l'étude de la psittacose. Thèse de Paris, 1897 et Revue générale sur la psittacose parue dans la *Gazette hebdom. de méd. et de chir.* du 18 avril 1897.

tandis qu'il est extrêmement difficile de les infecter par la voie digestive avec le bacille d'Eberth (Gilbert et Fournier) (1).

MM. Achard et Bensaude (2) ont indiqué un caractère distinctif d'une extrême sensibilité et d'une appréciation facile fourni par le réensemencement sur de vieilles cultures de bacille d'Eberth.

Rappelons en quoi consiste ce procédé. On a proposé, pour distinguer le bacille d'Eberth du coli-bacille, d'utiliser la faculté que possède ce dernier de croître sur les milieux ayant déjà servi à la culture du premier, alors que ces microbes ne poussent ni l'un ni l'autre sur les milieux ayant servi à leur propre culture. C'est ce procédé que nous avons appliqué, avec M. Achard, à la différenciation du bacille de Nocard, du bacille d'Eberth et du coli-bacille. Nous avons fait usage, comme l'ont déjà conseillé MM. Achard et Renault (3) pour la différenciation des divers types du coli-bacille, de cultures sur gélose ayant séjourné à l'étuve pendant 15 jours ou 3 semaines environ.

Ces cultures étaient dénudées avec soin sur une large surface à l'aide d'un fort fil de platine stérilisé à la flamme ; sur cette surface ainsi dépouillée de la première culture on fait avec un fil de platine fin trempé dans une culture liquide deux traits d'ensemencement à une certaine distance l'un de l'autre, l'un avec le bacille qui avait donné cette culture, l'autre avec le bacille qu'on veut comparer au premier.

---

(1) GILBERT et FOURNIER. *Presse médicale*, 16 janvier 1897.

(2) ACHARD et BENSAUDE. *Soc. de biol.*, 21 novembre 1896.

(3) ACHARD et RENAULT. Sur les bacilles de l'infection urinaire, 9 avril 1892 et *Le Bactérium coli* dans l'infection urinaire ; — J. RENAULT. *Thèse*, Paris, 1893.



Pour le bacille de Nocard ensemencé sur des cultures de bacille d'Eberth ou inversement, ce procédé s'est montré d'une constance absolue. M. Achard l'a appliqué à 16 échantillons authentiques du bacille d'Eberth (1) (I-XVI) et à 4 échantillons de bacille de Nocard (2) (A-D). Or, ainsi que le montre le tableau suivant, cette recherche a nécessité 400 ensemencements. Les 64 qui ont été faits avec les 4 échantillons du bacille de Nocard sur les cultures anciennes des 16 échantillons de bacilles d'Eberth ont seuls été suivis du développement d'une nouvelle culture.

---

(1) Voir la provenance de ces échantillons, page 65.

(2) Les échantillons A et B nous ont été très obligeamment fournis par M. Nocard et par MM. Gilbert et Fournier. Ils proviennent tous les deux de perruches mortes de psittacose. L'échantillon C a été recueilli dans le pus d'une arthrite sterno-claviculaire (v. obs. I) et l'échantillon D dans l'urine d'une femme atteinte de pyélo-néphrite (v. obs. II).

TABLEAU VI. — Séparation du bacille de Nocard du bacille d'Eberth, par le procédé des réensemencements sur de vieilles cultures du bacille d'Eberth.

[illegible]



Pour mieux faire ressortir la sensibilité du procédé des réensemencements nous avons réuni dans le tableau suivant les résultats obtenus en cultivant les uns sur les autres : 6 échantillons de bacille d'Eberth, 4 échantillons de bacille de Nocard et 7 échantillons de coli-bacille.

Ce tableau montre d'une façon évidente : 1° que le bacille d'Eberth ne pousse pas sur les vieilles cultures du bacille d'Eberth, du bacille de Nocard et du coli-bacille ;

2° Que le bacille de Nocard pousse sur les vieilles cultures du bacille d'Eberth, mais pas sur celles du bacille de Nocard et du coli-bacille ;

3° Que le coli-bacille cultive presque toujours sur les vieilles cultures du bacille d'Eberth et rarement sur celles du bacille de Nocard et du coli-bacille.

*Le bacille de Nocard pousse donc sur les vieilles cultures du bacille d'Eberth ; le bacille d'Eberth ne pousse pas sur les cultures du bacille de Nocard et ce dernier ne pousse pas non plus sur les vieilles cultures du coli-bacille.*

Le bacille de Nocard se comporte donc à l'égard du procédé du réensemencement comme le coli-bacille.

Doit-on le considérer, comme formant une espèce distincte, voisine du bacille d'Eberth, ou faut-il le faire rentrer dans un de ces types intermédiaires au coli-bacille et au bacille d'Eberth, désignés par MM. Gilbert et Lion (1) sous le nom de paracoli-bacille ? Peu importe : ce qui paraît indéniable, c'est que ce type microbien se rapproche plus

---

(1) A. GILBERT et G. LION. Contribution à l'étude des bactéries intestinales. *Bull. de la Soc. de biol.*, 18 mars 1893.

TABLEAU VII. — Séparation des divers échantillons de coli-bacille par le procédé des réensemencements sur de vieilles cultures.

B. D'EBERTH				B. DE NOCARD				COLI-BACILLE					
I. II. IV. VIII. IX. XII.				A. B. C. D.				I <sup>o</sup> VIII <sup>o</sup> IX <sup>o</sup> II <sup>o</sup> III <sup>o</sup> V <sup>o</sup> XII <sup>o</sup>					
I.	.	.	.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
II.	.	.	.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IV.	.	.	.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
VIII.	.	.	.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IX.	.	.	.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
XII.	.	.	.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
B. D'EBERTH				B. DE NOCARD				COLI-BACILLE					
A. B. C. D.				A. B. C. D.				I <sup>o</sup> VIII <sup>o</sup> IX <sup>o</sup> II <sup>o</sup> III <sup>o</sup> V <sup>o</sup> XII <sup>o</sup>					
A.	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B.	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C.	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D.	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B. de NOCARD				B. de NOCARD				COLI-BACILLE					
I <sup>o</sup> VIII <sup>o</sup> IX <sup>o</sup> II <sup>o</sup> III <sup>o</sup> V <sup>o</sup> XII <sup>o</sup>				A. B. C. D.				I <sup>o</sup> VIII <sup>o</sup> IX <sup>o</sup> II <sup>o</sup> III <sup>o</sup> V <sup>o</sup> XII <sup>o</sup>					
I <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VIII <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IX <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
III <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XII <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
COLI-BACILLE				B. D'EBERTH				COLI-BACILLE					
I <sup>o</sup> VIII <sup>o</sup> IX <sup>o</sup> II <sup>o</sup> III <sup>o</sup> V <sup>o</sup> XII <sup>o</sup>				A. B. C. D.				I <sup>o</sup> VIII <sup>o</sup> IX <sup>o</sup> II <sup>o</sup> III <sup>o</sup> V <sup>o</sup> XII <sup>o</sup>					
I <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VIII <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IX <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
III <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XII <sup>o</sup> .	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



qu'aucun autre du bacille d'Eberth et c'est pourquoi nous avons proposé de lui appliquer le terme de paratyphique.

## II. Action du sérum typhique sur le bacille de Nocard.

Il était donc naturel de rechercher comment ce microbe se comporte à l'égard du sérum typhique.

MM. Gilbert et Fournier et après eux MM. Achard et Bensaude ont constaté que le bacille de Nocard se laisse agglutiner par le sérum typhique, mais à un degré moindre (1) que le bacille d'Eberth. MM. Widal et Sicard ont montré que cette différence de degré est telle qu'elle peut servir à différencier les deux microbes. Si l'on ajoute à X gouttes de bouillon du bacille de Nocard 1 goutte de sérum typhique on voit se former des amas microbiens. Mais lorsqu'on emploie un sérum typhique dilué à 1 pour 40 ou à 1 pour 60 et qu'on le fait agir non plus sur une culture déjà développée, mais sur des bacilles naissants, l'agglutination du bacille de Nocard ne se produit pas. Aussi MM. Widal et Sicard ont-ils conseillé la technique suivante pour distinguer le bacille de Nocard du bacille d'Eberth par le sérum typhique : préparer deux séries de tubes contenant un mélange de bouillon vierge et de sérum typhique fait dans la proportion de 1 pour 40, 1 pour 60, et de 1 pour 80 : ensemercer la première série avec le bacille de Nocard et le deuxième avec le bacille typhique et placer le tout à

---

(1) MM. Achard et Bensaude avaient constaté que sur 14 échantillons de sérum provenant d'hommes ou d'animaux infectés par le bacille d'Eberth, 12 provoquaient l'agglutination du bacille de Nocard par le procédé extemporané (dilution 1 pour 10).

l'étuve à 37°. Après 4-5 heures les tubesensemencés avec le bacille de Nocard sont uniformément troubles, ceuxensemencés avec le bacille typhique sont clairs, transparents et présentent un précipité floconneux au fond.

### III. Infections par le bacille de Nocard.

Le bacille de Nocard a été rencontré plusieurs fois chez des psittacés malades, d'abord par M. Nocard dans la moelle osseuse desséchée des ailes de perruches mortes pendant la traversée d'Amérique en France, ensuite par MM. Gilbert et Fournier dans le sang du cœur, la rate et la moelle osseuse d'un perroquet mort en quelques jours après avoir présenté la diarrhée. MM. Gilbert et Fournier ont, d'autre part, trouvé dans le contenu intestinal de plusieurs psittacés sains un bacille qui s'en approche, ce qui les conduit à émettre les deux hypothèses suivantes : ou bien le bacille de Nocard n'offre aucune communauté d'origine avec le bacille intestinal normal des perroquets, ou bien ce bacille peut acquérir dans certaines conditions une virulence particulière et engendrer la psittacose.

Chez l'homme, MM. Gilbert et Fournier l'ont cherché 6 fois dans la psittacose. Une fois ces auteurs ont réussi à l'isoler dans le sang du cœur d'une malade morte de psittacose dans le service de M. Mathieu. Nous l'avons rencontré d'autre part avec M. Achard pendant la vie chez deux sujets atteints de maladies autres que la psittacose : une fois dans le pus d'une arthrite sterno-claviculaire (Obs. I), l'autre fois dans l'urine d'une femme atteinte de pyélo-néphrite (Obs. II). Nous avons comparé nos deux échantillons



à deux échantillons du bacille de Nocard qui nous ont été très obligeamment donnés par M. Nocard et par MM. Gilbert et Fournier et nous avons constaté que tous les quatre offrent les mêmes caractères de culture et subissent au même degré l'agglutination par le sérum typhique dilué à 1 pour 10. Une seule différence concernant la virulence existait entre nos échantillons et ceux de M. Nocard et de MM. Gilbert et Fournier.

Ces deux derniers échantillons présentaient une virulence extrêmement grande et persistante ; la virulence était très élevée aussi pour notre échantillon (D) du bacille de Nocard retiré de l'urine, puisque  $\frac{3}{4}$  de centimètre cube de bouillon de culture injecté dans le péritoine d'un cobaye de 500 grammes le tuaient en moins de 12 heures et que, pour obtenir une survie suffisante chez les animaux, nous avons été obligé d'injecter de petites doses de cultures mortes ; mais graduellement la virulence de ce microbe s'est atténuée au point que l'injection intrapéritonéale d'un centimètre cube de bouillon n'amenait plus la mort des cobayes qu'en plusieurs jours. La virulence de notre deuxième échantillon (C) n'a pas été recherchée au début, mais elle était assez faible.

On ne saurait cependant à l'heure actuelle baser sur l'intensité et la persistance plus ou moins longue de la virulence un caractère distinctif absolu entre deux types microbiens, et séparer du bacille de Nocard les deux échantillons trouvés par M. Achard et par nous dans des maladies autres que la psittacose. « Si donc, écrit M. Achard, le bacille de Nocard est la cause de la maladie appelée psittacose, il faut admettre qu'il peut produire encore d'autres états morbides,

différant par les conditions étiologiques et les symptômes. La psittacose ne serait alors qu'une partie des infections produites par ce bacille, et ces infections formeraient un groupe comparable à celui des streptococcies qui comprennent, à côté d'une maladie bien définie comme l'érysipèle, toute une longue série de manifestations très différentes ».

#### IV. Action du sérum des organismes infectés par le bacille de Nocard sur le bacille de Nocard.

Le sérum des organismes infectés par le bacille de Nocard agglutine ce bacille aussi fortement que le sérum typhique le bacille typhique ou le sérum cholérique le vibrion cholérique.

On peut donc, en employant des solutions suffisamment diluées, différencier le bacille de Nocard des types microbiens voisins à l'aide du sérum. On peut aussi appliquer la séro-réaction au diagnostic des infections humaines par ce bacille. Nous n'avons eu qu'une seule fois l'occasion d'utiliser l'agglutination du bacille de Nocard pour le diagnostic d'une maladie humaine.

Il s'agissait d'une femme âgée de 24 ans entrée dans le service de M. Achard, atteinte d'une maladie fébrile aiguë, présentant une certaine analogie avec la fièvre typhoïde qui en différait cependant par l'absence de stupeur, d'insomnie, de taches rosées. Il y avait en même temps chez cette malade une pyélo-néphrite à bacille de Nocard (v. obs. II).

Nous avons pu nous assurer qu'il s'agissait, dans ce cas, non pas d'une fièvre typhoïde un peu irrégulière, com-



pliquée de pyélo-néphrite à bacille de Nocard, mais bien d'une infection générale à bacille de Nocard. En effet le sérum de la malade ne réagissait pas comme celui des sujets qui sont à la période d'état de la fièvre typhoïde : il possédait la propriété d'agglutiner très fortement trois échantillons de bacille de Nocard, alors qu'il ne pouvait agglutiner que faiblement 4 échantillons sur 14 de bacille typhique. D'autre part chez les animaux inoculés avec le bacille de Nocard, le sérum se comportait de la même façon : il agglutinait fortement tous les échantillons de bacille de Nocard et n'agissait que faiblement sur quelques échantillons du bacille typhique.

Il était intéressant après ces résultats de rechercher si la méthode du sérodiagnostic pouvait être également appliquée à la « *psittacose* ». Nous avons pu pratiquer avec M. Achard l'examen du sérum de 3 sujets atteints de psittacose. Deux de ces malades, le mari et la femme, soignés à l'hôpital de Saint-Denis (1) dans le service de M. Dupuy, sont tombés malades à la suite de la mort de deux perruches.

Le 3<sup>e</sup> malade (v. obs. III) était soigné par le Dr Arrivot qui a bien voulu nous permettre de l'examiner et de lui prendre du sang à plusieurs reprises. C'était un homme de 25 ans, sans antécédent pathologique, qui fut pris assez brusquement de fièvre, d'un état typhoïde sans phénomènes abdominaux, de plaques diphthéroïdes de la bouche et du pharynx, et de poussées de broncho-pneumonie avec cra-

---

(1) Leur sang a été fourni à M. Achard par M. Weinberg, interne à cet hôpital.



chats sanglants. Sa mère qui lui donnait des soins a contracté une broncho-pneumonie double avec des phénomènes généraux graves et est morte en quatre jours. Le malade avait deux perruches qui moururent dans la semaine qui a précédé le début de son affection : deux oiseaux occupant la même cage et un chat ayant mangé le cadavre d'une des perruches ont succombé également (1).

Le sérum des deux premiers malades recueilli pendant la convalescence, 43 jours après le début de la maladie chez l'un, 51 jours chez l'autre n'avait aucune action sur les différents échantillons de bacille de Nocard, même dans des dilutions concentrées (à 2 pour 10). Il en était de même du sérum du 3<sup>e</sup> malade qui a été examiné au 30<sup>e</sup> et au 39<sup>e</sup> jour de la maladie (2).

MM. Gilbert et Fournier ont obtenu également des résultats négatifs avec le sérum de malades atteints de psittacose et se trouvant au 4<sup>e</sup> et au 5<sup>e</sup> jour de la maladie.

Mais il faudrait se garder à l'heure actuelle de tirer une conclusion quelconque sur la nature de la psittacose, du fait que le sérum de 5 malades examiné au début, et à une période avancée de cette affection, n'ait exercé aucune action sur le bacille de Nocard. Nous savons, en effet, à quelles variations sont soumises l'apparition et la disparition de la réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde et rien ne nous autorise à croire qu'il n'en est pas de même dans la psittacose.

---

(1) Cette épidémie de psittacose nous avait été indiquée par M. Landrieux.

(2) Ce sérum donnait, au contraire, une réaction nette (à 1 goutte et surtout à 2 gouttes pour 10 de bouillon) avec plusieurs échantillons de bacilles d'Eberth. Nous signalons ce fait sans vouloir en tirer une conclusion quelconque.



**V. Action du sérum des organismes infectés par le bacille de Nocard sur le bacille d'Eberth.**

Nous avons vu que le bacille de Nocard se laisse agglutiner à un degré léger par le sérum des organismes infectés par le bacille d'Eberth.

L'observation, résumée plus haut, montre que le sérum des hommes infectés par le bacille de Nocard provoque aussi l'agglutination du bacille d'Eberth. Il faut remarquer toutefois que cette action agglutinante était faible : elle ne s'est exercée que sur un nombre restreint d'échantillons de bacille d'Eberth et seulement dans des dilutions de sérum fait dans la proportion de 1 pour 10.

Il en a été de même du sérum des animaux inoculés avec le bacille de Nocard qui n'agissait au début que sur un petit nombre d'échantillons du bacille d'Eberth. Ce n'est qu'en renforçant par des inoculations successives la propriété agglutinante chez ces animaux que nous avons vu leur sérum devenir actif pour la presque totalité des échantillons essayés (dans des dilutions de 1 pour 10 par le procédé extemporané).

Cette action du sérum des organismes infectés par le bacille de Nocard sur le bacille d'Eberth cesse lorsqu'on emploie des dilutions suffisamment étendues. L'erreur qui pourrait en résulter pour la pratique du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde (1) ou du sérodiagnostic du bacille de Nocard se trouve donc écartée.

---

(1) V. notre chapitre : Valeur du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.

Ces résultats ne sont pas moins intéressants au point de vue théorique. Ils montrent que sous l'influence d'une infection le sérum d'un animal acquiert la propriété d'agglutiner non seulement le microbe infiltrant mais aussi à un faible degré les types microbiens très voisins. Ils confirment de plus ce fait établi par MM. Lannelongue et Achard (1) que lorsqu'on renforce par des inoculations successives le pouvoir agglutinant du sérum, celui-ci devient actif pour des échantillons de microbes voisins qu'il n'influçait pas primitivement.

Faut-il voir dans ces faits un argument en faveur de la spécificité de la réaction agglutinante ou contre cette spécificité? Voilà une question que nous ne faisons que poser actuellement. Nous y reviendrons en traitant de la partie théorique des phénomènes de l'agglutination.

**Résumé.** — Le bacille de Nocard est un microbe intermédiaire entre le coli-bacille proprement dit et le bacille d'Eberth. Il se distingue de ce dernier par l'aspect de ses cultures, par sa virulence et surtout par ce fait (Achard et Bensaude) qu'il possède la faculté de croître sur les milieux ayant déjà servi à la culture du bacille d'Eberth. Ce bacille subit l'action agglutinante du sérum typhique, mais à un degré bien moindre que le bacille d'Eberth (Gilbert et Fournier, Achard et Bensaude), et même cette différence de degré est telle qu'elle peut servir à différencier les deux microbes. (Widal et Sicard).

Ce bacille a été rencontré plusieurs fois chez les perruches malades par M. Nocard et MM. Gilbert et Fournier. Chez

---

(2) LANNELONGUE et ACHARD. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 5 octobre 1896.



l'homme, le bacille de Nocard a été rencontré 1 fois dans la psittacose (Gilbert et Fournier), et deux fois pendant la vie chez des sujets ayant des maladies autres que la psittacose (Achard et Bensaude).

Le sérum des organismes (homme et animaux) infectés par le bacille de Nocard agglutine le bacille infectant et exerce une légère action agglutinante sur le bacille d'Eberth (Achard et Bensaude). Dans cinq cas de psittacose humaine examinés (Achard et Bensaude, Gilbert et Fournier) le sérum ne possédait aucune action sur le bacille de Nocard, mais il serait prématuré à l'heure actuelle de vouloir tirer de ce fait une conclusion quelconque sur la nature de la maladie.

---

## OBSERVATIONS

---

*Obs. I communiquée par le Dr Martinet à M. Achard. Arthrite sterno-claviculaire à bacille de Nocard survenue chez un enfant de 7 mois dans la convalescence d'une affection générale (publiée par MM. Achard et Bensaude à la Société médicale des hôpitaux, 27 novembre 1896).*

« Il s'agit d'une fillette, née au commencement de décembre 1895, aux États-Unis, dans la Floride, qui arriva en France en février 1896, avec sa famille composée de son père et de sa mère, de deux frères dont l'un de sept ans et d'une petite sœur de deux ans et demi. Cette dernière avait eu, en janvier, une broncho-pneumonie.

« A Paris, l'enfant fut confiée à une nourrice qui bientôt n'eut plus de lait et qui, paraît-il, l'emmenait à la cuisine et lui donnait de l'eau sucrée et des aliments solides. Dans les premiers jours de mai, la nourrice fut renvoyée et depuis ce moment l'enfant n'a pris que du lait stérilisé.

« Je la vis pour la première fois le 20 mai; elle avait un peu de bronchite, c'est-à-dire les restes d'une bronchite plus grosse qu'elle avait eue quelque temps auparavant.

« Le 23 juin, je la vis de nouveau. Elle toussait, avait de la fièvre (38°), et je trouvai à l'auscultation quelques râles sous-crépitaux à la partie moyenne du poumon gauche, en arrière. Peu à peu, la fièvre s'élève et le 26 elle atteint 40°. A l'auscultation, rien d'autre que les râles déjà constatés, qui dispa-



raissent même tout à fait peu de temps après. En raison de l'état des bronches, je crois à une broncho-pneumonie à son début; mais les signes broncho-pulmonaires allant en diminuant, tandis que la fièvre se maintenait entre  $39^{\circ}$  et  $40^{\circ}$ , que le ventre se ballonnait, que la langue était sale et rouge à la pointe, je pensai plutôt à une fièvre typhoïde, d'autant plus qu'il y eut sur l'abdomen et les hypocondres des taches rosées en assez grande quantité. Deux ou trois jours avant leur apparition, il s'était fait dans le dos et au cou une éruption scarlatiniforme, un véritable rash, sans que rien apparût du côté de la gorge. Il n'y a jamais eu de diarrhée, mais plutôt de la constipation, et j'ai eu à trois reprises à donner un peu d'huile de ricin, le ventre étant toujours ballonné et peu douloureux.



« Dès le 5 juillet, la température tomba à  $38^{\circ}$  le matin, restant encore à  $39^{\circ}$  le soir, et enfin le 13 juillet, le thermomètre était à  $37^{\circ}$  pour ne plus remonter.

« Ce même jour, la mère appelait mon attention sur une tuméfaction rouge et douloureuse, située au niveau de l'articulation sterno-claviculaire droite; le lendemain, il y avait de la fluctuation. Je fis venir M. Walther qui incisa la collection et donna issue à un demi-dé à coudre de pus, en s'assurant que ce pus venait exclusivement de l'articulation et que les os

étaient intacts. Pendant trois ou quatre jours on maintint l'orifice ouvert avec une petite mèche de coton hydrophile, puis de gaze iodoformée, et vers la fin de juillet, l'enfant était guérie et partait pour les bains de mer avec sa famille.

« Je l'ai revue plusieurs fois depuis; elle a notablement grossi et sa santé est restée parfaite; elle est toujours nourrie au lait stérilisé.

« Ni ses deux frères, ni sa petite sœur n'ont eu quoi que ce soit, ni personne dans sa famille, parents ou serviteurs ».

Du pus venant de l'articulation sterno-claviculaire a été recueilli par M. Walther qui l'a envoyé à M. Achard. Nous y avons trouvé un bacille offrant les caractères du bacille de Nocard.

Bien que le diagnostic de la fièvre typhoïde chez les nourrissons soit toujours assez difficile, on ne peut nier que cette observation présente tous les caractères d'une fièvre typhoïde. Le sérum n'ayant pas été examiné dans ce cas et les recherches bactériologiques n'ayant porté que sur le pus de l'arthrite sterno-claviculaire, on ne pourrait éliminer complètement l'hypothèse d'une infection générale par le bacille d'Eberth. Tout ce que nous pouvons affirmer, c'est l'existence d'une infection par le bacille de Nocard, au moins localisée.

*Obs. II. Pyélo-néphrite avec phénomènes d'infection générale.*

*Bacille de Nocard dans l'urine. Action agglutinante du sérum sur le bacille de Nocard et à un degré moindre sur quelques échantillons du bacille d'Eberth (publiée par MM. Achard et Bensaude à la Société médicale des Hôpitaux, 27 novembre 1896).*

Bl..., âgée de vingt-quatre ans, concierge, entrée le 8 sep-



tembre 1896, à l'hôpital Beaujon, salle Béhier, n° 33. Rien à relever dans les antécédents de famille. Cette femme a eu la scarlatine à quinze ans; elle ne se rappelle pas avoir eu d'œdème ni aucune complication consécutive. Elle n'a jamais eu la fièvre typhoïde.

Depuis une quinzaine de jours elle soignait sa petite fille, âgée de deux ans et demi, pour une fièvre muqueuse, lorsque le 24 août elle fut prise brusquement de fièvre avec frissons et de courbature. Elle prit alors le lit et resta trois ou quatre jours dans un état d'accablement très grand; elle dit avoir eu pendant ces quelques jours une surdité complète. Puis cette prostration diminua, mais la fièvre persista, avec de l'anorexie et un peu de diarrhée. Pas d'épistaxis, ni de céphalalgie, ni de douleurs abdominales.

A ce moment, la malade qui se croyait enceinte, parce qu'elle n'avait pas eu ses règles depuis trois mois, fut prise d'une légère métrorragie. Elle vint alors à la maternité de l'hôpital Beaujon, où, après examen, on la renvoya chez elle. L'écoulement sanguin cessa rapidement. Huit jours après, l'état général ne s'améliorant pas, elle entre à l'hôpital.

*Examen de la malade à l'entrée.* — La malade n'a pas de stupeur; elle répond bien aux questions. Mais elle est fatiguée, sans énergie. La face est pâle. La langue est blanche et humide. L'anorexie est complète, la soif vive. Il y a un météorisme abdominal très accusé. La fosse iliaque droite est le siège d'une douleur spontanée peu intense, qui s'accroît par la pression; pas de gargouillement en ce point. La rate n'est pas perceptible à la percussion. Pas de taches rosées. La diarrhée est abondante, noirâtre, très fétide. On n'a pu recueillir d'urine à cause de la fréquence des selles. Température vaginale: 39°6. Pouls: 100, bien frappé, non dicrote. Pas de râles dans la poitrine; la voix est légèrement en-

rouée. Le sommeil est conservé. La malade n'a pas de maux de tête.

10 *septembre*. — La malade a mal dormi. La langue est sèche et rôtie. La diarrhée est toujours très abondante; les selles sont mêlées de sang rouge foncé. Le météorisme a diminué. La matité splénique est appréciable, mais ne paraît pas très augmentée. Le pouls est à 100.

11 *septembre*. — La langue est toujours sèche. La diarrhée est un peu moins abondante et il n'y a plus de mélæna. Les bruits du cœur sont sourds, le pouls est affaibli.

Pendant la nuit s'est produite une parésie du deltoïde gauche : la malade ne peut élever le bras écarté du corps ; il n'y a pas d'anesthésie cutanée. Cette parésie persiste pendant quelques jours. On remarque un myosis assez accentué.

L'urine, dont on a pu recueillir une petite quantité, renferme beaucoup d'albumine et présente un dépôt abondant que l'examen microscopique montre être constitué par du pus. Aucun trouble de la miction.

13 *septembre*. — La diarrhée diminue; il n'y a eu que trois selles dans les vingt-quatre heures. Le sommeil est bon. Urine : 1/2 litre.

14 *septembre*. — Il n'y a toujours aucune stupeur, et la malade réclame avec insistance la permission de lire. Le myosis a disparu. La température tombe à 37°, assez brusquement, sans qu'il y ait eu d'hémorragie intestinale; puis elle remonte au-dessus de 38°.

Le toucher vaginal est pratiqué et permet de s'assurer que la malade n'est pas enceinte comme elle le croyait.

15 *septembre*. — Le myosis a reparu. La langue est de nouveau sèche.

16 *septembre*. — L'état général est bien meilleur; la langue est humide, le myosis a disparu.



Les jours suivants, le mieux continue, la diarrhée disparaît et la température est à 37° le 20 au matin. L'urine ne présente plus de dépôt purulent, mais il y a toujours de l'albumine.

Puis la température remonte graduellement, atteignant 39° le 23 au soir. La diarrhée reparait moins abondante qu'au début; les selles sont très liquides. L'albumine, dosée le 24 septembre, s'élève à 0<sup>gr</sup>75.

La malade se plaint de ressentir de la douleur à la racine de la cuisse droite. Cette douleur, augmentée par la pression, est exactement limitée au trajet de la veine fémorale, à son origine, et de la veine iliaque externe, à sa terminaison. On ne perçoit pas de cordon d'induration à son niveau et il n'y a ni œdème, ni circulation collatérale. Les jours suivants, la douleur diminue et se localise au-dessous de l'arcade crurale.

1<sup>er</sup> octobre. — On sent, à l'origine de la veine fémorale droite, un cordon dur régulier, douloureux à la pression. Il n'y a toujours pas d'œdème ni de dilatation des veines superficielles.

2 octobre. — La douleur a disparu à droite, mais du côté gauche, la malade en accuse une semblable, et une phlébite se développe symétriquement, avec cordon veineux induré.

Vers le 10 octobre apparaît un peu d'œdème malléolaire et pré tibial.

L'apyrexie est définitive depuis le 5 octobre.

Le 25 octobre l'état général est bon, l'urine est claire et ne présente plus de traces d'albumine, l'œdème a disparu. La malade commence à se lever.

Le 2 novembre elle quitte l'hôpital.

*Recherches bactériologiques.* — Le sérum de la malade, examiné le 9 septembre, n'agglutinait pas le bacille d'Eberth

(un seul échantillon fut essayé). Le 14, le sérum fut essayé de nouveau avec le même échantillon et avec le bacille retiré de l'urine de la malade; avec les deux on obtint la réaction, légère avec ce dernier seulement. Le 17 septembre, deux échantillons de bacille d'Eberth ont donné deux fois la réaction. Le 16 octobre, le résultat positif a été obtenu avec trois échantillons sur treize. A plusieurs reprises, le sérum a été essayé avec le bacille de Nocard et a constamment donné une réaction positive. Avec le coli-bacille, nous n'avons eu que des résultats négatifs.

Le sang, pris aseptiquement dans une veine du pli du coude, n'a pas donné de cultures.

L'urine recueillie aseptiquement avec une sonde, le 12 septembre, a fourni des cultures pures du bacille de Nocard, dont les caractères sont décrits plus haut. Même résultat le 23 septembre. Le 1<sup>er</sup> octobre, l'urine est restée stérile.

L'urine et les selles, examinées le 18 septembre, n'ont pas provoqué l'agglutination du bacille retiré de l'urine.

Le sang frais, examiné par le procédé de M. Hayem, le 18 septembre, ne présentait pas de leucocytose abondante ni de réseau de fibrine. (Cette absence de caractères phlegmasiques existe aussi dans la fièvre typhoïde).

La rate a été ponctionnée; le sang qui en provenait a donné des cultures de staphylocoques, sans bacilles.

Les selles diarrhéiques, ensemencées sur le milieu d'Elsner, n'ont fourni que des colonies de coli-bacilles.

L'enfant de la malade a été vu par nous le 26 septembre, sept semaines après la fin de sa maladie. Son sérum n'a point provoqué l'agglutination du bacille provenant de la mère, ni de dix échantillons du bacille d'Eberth.

Après sa guérison, sept semaines après la cessation définitive de la fièvre, la malade est venue nous voir (23 novembre)



Le sérum produisait toujours l'agglutination du bacille retiré de l'urine et de deux autres échantillons de bacille de Nocard, mais était sans action sur quinze échantillons essayés de bacille d'Eberth.

Il s'agit, dans cette observation, d'une maladie fébrile évoluant en deux temps ; la deuxième poussée a suivi immédiatement la première et en a reproduit les principaux caractères, à la façon d'une rechute, en se compliquant en outre d'une phlébite double.

La présence du pus dans l'urine sans troubles vésicaux, la persistance de l'albuminurie quelque temps encore après la disparition du pus, sont des symptômes qui attestent l'existence d'une pyélo-néphrite. La présence d'un bacille pathogène dans l'urine, constatée deux fois dans le cours de la période fébrile, permet de reconnaître à cette pyélo-néphrite une origine infectieuse. On pourrait rattacher à l'urémie déterminée par cette lésion rénale quelques-uns des accidents, tels que le myosis, la diarrhée et même le mélæna. Mais il est évident que d'autres phénomènes, que les complications de parésie deltoïdienne et surtout de phlébite, indiquent l'intervention d'une infection générale. Celle-ci, dans son ensemble symptomatique, présente une certaine analogie avec la fièvre typhoïde : la diarrhée, le mélæna, le météorisme, la fièvre, cette circonstance que la petite fille de la malade avait été soignée peu avant pour une fièvre muqueuse, tout cela pouvait faire songer à cette affection. Il y avait pourtant quelques différences, notamment l'absence de stupeur, d'insomnie, de taches rosées.

S'agit-il d'une fièvre typhoïde un peu irrégulière et compliquée de pyélo-néphrite à bacille de Nocard ? Cette hypothèse mérite d'être discutée pour deux raisons : d'abord parce que le sérum des typhiques agglutine, comme le faisait celui



de la malade, le bacille de Nocard, ensuite parce que la présence des microbes appartenant au groupe du coli-bacille a été signalée dans les voies urinaires au cours de la fièvre typhoïde. L'un de nous a trouvé, avec M. Jules Renault, un coli-bacille dans un cas de cystite et pyélo-néphrite typhoïdique, publié par M. Louis Guinon (1); MM. Chantemesse et Widal ont observé un cas semblable (2). Enfin M. Péré a retiré le coli-bacille de l'urine de plusieurs malades atteints de fièvre typhoïde (3).

Mais il y a un motif pour lequel on doit rejeter l'idée d'une fièvre typhoïde vraie, produite par le bacille d'Eberth : c'est que le sérum de la malade ne réagit pas comme celui des sujets qui sont à la période d'état de la fièvre typhoïde. En recherchant la réaction agglutinante, nous ne l'avons constatée qu'avec 4 échantillons sur 14 de bacille d'Eberth dans une dilution de 1 pour 10 par le procédé instantané. Au contraire la réaction existait avec les 3 échantillons de bacille de Nocard. D'autre part, chez les animaux inoculés avec le bacille retiré de l'urine de la malade, nous avons vu le sérum agglutiner aussi les échantillons du bacille de Nocard et seulement quelques échantillons de bacille d'Eberth. Ce n'est qu'en inoculant à plusieurs reprises ces animaux, de manière à renforcer chez eux la propriété agglutinante, que nous avons pu faire acquérir à leur sérum le pouvoir d'agir sur la presque totalité des échantillons essayés. On peut donc conclure que le sérum de la malade se comportait comme celui des animaux inoculés avec le bacille de son urine, que, par conséquent, l'infection par le bacille de Nocard doit être admise,

---

(1) L. GUINON. *Rev. des maladies de l'enfance*, décembre 1892.

(2) CHANTEMESSE et VIDAL. *Soc. méd. des hôp.*, 30 décembre 1892.

(3) PÉRÉ. *Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1892, p. 515.



mais que l'infection par le bacille d'Eberth doit être mise hors de cause.

*Observation III. Psittacose (Fausses membranes de la gorge et broncho-pneumonie à poussées successives). Observation recueillie par M. le Dr Arrivot. Étude microbiologique par MM. Achard et Bensaude.*

M. P..., 25 ans, marchand de vins à Paris, est un homme robuste, légèrement obèse, qui dit n'avoir jamais été malade. Pas de tuberculose dans ses ascendants.

Le 20 octobre 1896 sans aucune raison apparente, il commence à se sentir fatigué, cependant son appétit est conservé et il continue ses occupations et surtout les soins de sa cave.

Cet état dure jusqu'au 23 octobre. Ce jour il est pris brusquement de frissons, d'une courbature violente, d'une douleur lombaire vive et de maux de tête. Il fait venir le Dr Arrivot qui constate ce qui suit : Température axillaire : 39°. Langue sale, large, étalée ; déglutition difficile ; pharynx rouge, vernissé ; amygdales très saillantes ; absolument aucun exsudat. Dyspnée vive et des râles de bronchite disséminés dans la poitrine ; rien d'autre à l'auscultation. Cœur normal.

24 octobre. — Les amygdales des deux côtés présentent des lisérés de fausses membranes blanc-grisâtres qui se laissent aisément enlever. Dyspnée vive ; râles de bronchite disséminés ; expectoration peu abondante, muqueuse, sans caractères particuliers. Insomnie. Céphalée moins vive que la veille.

25 octobre. — Les exsudats de la gorge enlevés la veille se sont reproduits.

26 octobre. — Les fausses membranes de la gorge sont plus abondantes. Elles recouvrent entièrement les deux amygdales et embrassent le sommet de la luette. Il n'y a pas trace d'adénopathie.

27 octobre. — Même état de la gorge. Bronchite modérée. Céphalée légère. Injection de 20 cc. de sérum de Roux.

28 octobre. — La gorge se déterge. Dyspnée très vive, accompagnée d'un point de côté droit. Apparition d'un foyer de râles fins à la partie moyenne du poumon droit en arrière. Fièvre (la température axillaire se maintient autour de 39°; elle a été prise journallement mais à des heures irrégulières et le plus souvent elle n'a pas été notée).

État typhoïde. Absence complète de signes abdominaux : pas de taches rosées, pas de ballonnement du ventre ni de douleur dans les fosses iliaques, ni d'hypertrophie de la rate. Garde-robes régulières. Pouls rapide, mou, dépressible. Cœur indemne. Le malade s'alimente volontiers et autant que l'état de sa gorge le permet. Lait, œufs, bouillons, grogs.

29 octobre. — Crachats visqueux, sanglants. Toux.

30 octobre. — Les fausses membranes ont paru céder au sérum; mais se sont reproduites, plus abondantes. 2<sup>e</sup> injection de sérum de Roux de 20 cc.

31 octobre. — Les fausses membranes recouvrent toute la gorge; elles s'enlèvent en partie avec les badigeonnages. Dyspnée. Air absolument hébété.

1<sup>er</sup> et 2 novembre. — Dyspnée vive; points de côté à gauche; apparition vers la partie moyenne et postérieure d'un foyer de broncho-pneumonie analogue à celui du côté droit.

3 au 7 novembre. — Les foyers de broncho-pneumonie (à droite et à gauche) s'éteignent peu à peu, mais on continue à



entendre des deux côtés de la colonne dorsale sur une petite étendue des râles fins et du souffle. Dans toute l'étendue de la poitrine existent de gros râles de bronchite.

8 novembre. — Les amygdales et la luette sont toujours couvertes de fausses membranes. L'urine contient un nuage d'albumine.

9 novembre. — Le Dr Boncour, appelé en consultation, constate l'existence de foyers de broncho-pneumonie qui ne disparaissent que lentement. Il est extrêmement frappé de l'état de pâleur et de bouffissure de la face et porte tout d'abord un pronostic défavorable.

10 à 11 novembre. — Les amygdales et la luette, tantôt l'une, tantôt l'autre, sont toujours recouvertes de fausses membranes. Persistance de l'état pulmonaire. Disparition de l'albumine. L'état général s'améliore.

15, 16, 17 novembre. — Nouvelles poussées congestives autour des foyers pulmonaires. La toux est parfois incessante.

21 novembre. — Expectoration sanglante. Le foyer du poumon droit est plus étendu.

23 novembre. — Crachement de sang assez abondant.

24 et 25 novembre. — Douleur très vive et persistante à l'angle de l'omoplate gauche. A ce niveau existe de la submatité et un peu d'obscurité respiratoire. Crachats toujours sanglants.

27 novembre. — Nouvelle poussée congestive vers la partie moyenne des deux poumons accompagnée de dyspnée, de points douloureux.

1<sup>er</sup> décembre. — Les amygdales sont à peu près détergées, mais il existe toujours de petites fausses membranes, minces, presque transparentes au niveau de la pointe de la luette. Le foyer de broncho-pneumonie gauche persiste; à droite l'auscultation est très variable d'un jour à l'autre.



*Jusqu'au 12 décembre.* — Les phénomènes pulmonaires diminuent; il y a cependant de temps à autre des reprises de la toux et de la dyspnée.

*17 et 18 décembre.* — La gorge est complètement débarrassée. Les signes pulmonaires ont disparu.

*6 janvier 1897.* — M. P... revient de province où il est allé en convalescence pendant quelques jours. Il est toujours pâle, bien qu'entièrement rétabli. Il n'y a rien dans la gorge ni dans les poumons. Il ne tousse pas. Il a repris entièrement toutes ses occupations.

*Madame D...*, mère de M. P..., âgée de 45 ans, habituellement bien portante, venait passer plusieurs heures par jour auprès de son fils et c'est principalement elle qui lui donnait des soins.

Le 16 novembre (au moment où le malade avait de nouvelles poussées congestives autour de ses foyers de broncho-pneumonie) elle est prise brusquement de phénomènes généraux graves et meurt après 4 jours de maladie. M. le Dr Landrieux, appelé en consultation par le médecin habituel de la malade, avait porté le diagnostic de broncho-pneumonie infectieuse double.

*Madame P...*, femme de M. P..., âgée de 20 ans, reste parfaitement bien portante, bien qu'elle ait couché dans le même lit que son mari pendant toute la durée de la maladie.

*Enquête étiologique.* — M. P... avait plusieurs oiseaux dont il prenait soin lui-même et lui seul; c'étaient des serins, des chardonnerets et deux perruches, celles-ci achetées au marché aux oiseaux fin septembre. Dans les premiers jours d'octobre une des perruches mourut après avoir été malade pendant peu de jours; puis deux oiseaux occupant la même cage qui avaient été apportés d'Amérique et étaient bien acclimatés depuis 5 à 6 mois; puis l'autre perruche. M. P... raconta avoir gardé un jour cette dernière perruche quelque temps



dans sa main, puis pris de répugnance pour l'animal malade, il l'avait jeté dans la cage où il ne tarda pas à mourir. Un chat ayant mangé le cadavre d'une des perruches qui traînait dans une des pièces de l'appartement de M. P..., succomba également.

*Examen bactériologique.* — 23 novembre. — Le sérum du sang pris par piqûre au bout du doigt n'agglutine pas le bacille de Nocard. Il donne une réaction nette à 1 goutte et surtout 2 gouttes pour 10 gouttes de bouillon avec plusieurs échantillons de bacille d'Eberth. Le malade affirme n'avoir jamais eu la fièvre typhoïde.

25 novembre — La recherche du bacille de Koch dans les crachats est négative. L'ensemencement des crachats sur les divers milieux habituels donne des cultures des micro-organismes les plus divers. Sur le milieu d'Elsner on constate des colonies d'une levure et d'un bacille court extrêmement mobile qui liquéfie la gélatine (se distinguant ainsi très nettement du bacille de Nocard) et qui n'est pas agglutiné par le sérum du malade.

26 novembre. — L'ensemencement du mucus de la gorge donne des colonies de nombreux micro-organismes sans prédominance d'aucun type.

2 décembre 1896. — La réaction du sérum sanguin recueilli de nouveau, confirme les résultats obtenus auparavant.

---

## V. — *Infections coli-bacillaires.*

### I. — Action du serum humain sur le coli-bacille.

Au Congrès de Nancy, MM. Widal et Sicard ont rapporté quelques essais de sérodiagnostic dans les infections coli-bacillaires humaines. Leurs recherches ont porté sur le sérum de 10 malades atteints d'infection urinaire et de 10 autres atteints soit de péritonite, soit d'affections hépatiques fébriles ou de tuberculose avec diarrhée.

Chez 3 malades atteints d'affections urinaires depuis plusieurs années les amas leur ont paru plus nombreux et plus volumineux qu'à l'ordinaire. Le sérum n'a pas réagi davantage en présence de l'échantillon de coli-bacille provenant du malade même.

M. Achard a obtenu des résultats négatifs avec le sérum de 3 malades atteints d'affections coli-bacillaires, dans deux de ces cas il s'agissait de pyélo-néphrites et dans le 3<sup>e</sup> d'une pleurésie séro-fibrineuse chez un homme adulte tuberculeux (vérifié par l'injection du liquide pleurétique au cobaye). Dans ces trois cas M. Achard avait fait agir le sérum sur l'échantillon de coli-bacille retiré de la lésion du malade.



II. — Action du sérum des animaux sur le coli-bacille.

Les recherches sur ce sujet ont été faites avec 13 échantillons de coli-bacille de provenances diverses, par M. Achard qui veut bien nous permettre de relater ici ses expériences.

Echantillon I	recueilli par M. Achard	dans le pus d'un appendicite.
— II	—	dans une pyélo-néphrite.
— III	—	dans une appendicite.
— IV	—	—
— V	—	dans une pleurésie séreuse chez un tuberculeux.
— VI	—	dans une cystite.
— VII	—	dans le pus d'une appendicite.
— VIII	—	—
— IX	—	—
— X	—	—
— XI	—	dans le pus d'un abcès anal.
— XII	—	dans un cas de pyélite.
— XIII	—	dans le pus d'une appendicite.

Tous ces échantillons coagulent le lait, font fermenter la lactose, la maltose, la mannite, la glycose, et ne liquéfient pas la gélatine. Tous donnent de l'indol, sauf le VI et le XIII. Les échantillons I à VII font fermenter la saccharose, tandis que les échantillons VIII à XIII ne la font pas fermenter. Le tableau suivant montre comment ces divers échantillons se comportent à l'égard du procédé du réensemencement, procédé d'une extrême sensibilité utilisé par MM. Achard et Renault (1) pour séparer les uns des autres les divers types de coli-bacille.

---

(1) ACHARD et RENAULT. *Soc. de biol.*, 9 avril et 17 décembre 1892.

TABLEAU. VIII. — *Séparation des divers types de coli-bacilles par le procédé de réensemencement sur vieilles cultures de coli-bacille.*

		COLI-BACILLE												
COLI-BACILLE	Sur :	I°	II°	III°	IV°	V°	VI°	VII°	VIII°	IX°	X°	XI°	XII°	XIII°
	I°.	o	+	o	o	+	o	+	o	o	o	o	o	o
	II°.	+	o	o	o	+	o	o	o	+	o	+	o	o
	III°.	o	+	o	o	+	o	+	+	o	o	o	o	o
	IV°.	o	+	+	o	o	+	+	+	o	+	o	o	o
	V°.	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	VI°.	o	+	o	o	+	o	+	+	+	o	?	o	o
	VII°.	o	o	o	o	+	o	o	o	+	o	o	o	+
	VIII°.	o	o	o	o	+	o	+	o	o	o	o	o	o
	IX°.	o	+	o	o	+	o	+	o	o	o	o	o	o
	X°.	o	+	o	o	+	o	+	o	+	o	o	o	o
	XI°.	o	+	o	o	+	o	+	o	+	o	o	o	o
	XII°.	o	o	+	o	o	+	+	o	+	o	o	o	+
	XIII°.	o	+	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o

Il résulte de ce tableau que parmi les échantillons essayés se trouvent divers types de coli-bacille. Pour ne prendre qu'un exemple : l'échantillon V pousse sur les cultures de presque tous les autres échantillons tandis que ceux-ci ne poussent pas sur les siennes.

Il était intéressant de rechercher si l'action du sérum des organismes infectés avec le coli-bacille permettait également de distinguer plusieurs types parmi les échantillons essayés. Il restait ensuite à comparer les distinctions établies par le procédé de réensemencement et celles fixées par l'action du sérum.

Dans ce but, M. Achard a inoculé 8 cobayes avec divers échantillons de coli-bacille et a recherché quelle était l'action de leur sérum.



Cobaye I°	inoculé avec échantillon I°	a reçu 4 inoculations (du 25 janvier au 17 février, mort le 20 février).
II°	—	II° 6 inoculations (20 février au 10 avril).
2° » II°	—	II° 2 inoculations (26 janv. au 1 <sup>er</sup> fév., mort 9 février).
III°	—	III° 8 — (20 fév. au 31 mai).
V°	—	V° 6 — (20 fév. au 10 avril).
VIII°	—	VIII° 4 — (25 janv. au 17 fév., mort 20 févr.)
IX°	—	IX° 4 — (26 janv. au 17 fév., mort 20 févr.)
XII°	—	XII° 2 — (17 fév. au 1 <sup>er</sup> mars, mort 18 mars).

TABLEAU IX. — *Séparation de divers types de coli-bacilles par l'action du sérum des animaux infectés avec le coli-bacille.*

(Dilution à 1 pour 10 à l'étuve à 37° pendant 1 heure)

ÉCHANTILLONS DE COLI-BACILLES	COBAYE I° (7 inoculations)	COBAYE II° (6 inoculations)	2° COBAYE II° (2 inoculations)	COBAYE III° (8 inoculations)	COBAYE V° (6 inoculations)	COBAYE VIII° (4 inoculations)	COBAYE IX° (4 inoculations)	COBAYE XII° (2 inoculations)
I° . . . . .	+	o	.	.	o	o	.	o
II° . . . . .	.	+	o	+	+	.	.	.
III° . . . . .	o	.	.	o	.	o	.	.
IV° . . . . .	.	.	.	.	.	o	.	.
V° . . . . .	o	o	.	.	+	o	.	.
VI° . . . . .	o	.	.	.	.	.	.	.
VII° . . . . .	.	.	.	.	.	.	.	.
VIII° . . . . .	+	o	.	.	.	o	.	.
IX° . . . . .	o	.	.	.	.	o	o	.
X° . . . . .	.	.	.	.	.	.	.	.
XI° . . . . .	.	o	.	.	.	o	.	.
XII° . . . . .	o	+	.	.	o	.	.	o
Bacille de Nocard.	o	.	.	.	.	.	.	.

Le sérum des cobayes infectés avec le coli-bacille n'acquiert donc que difficilement la propriété d'agglutiner ce bacille. Le sérum des cobayes II° (2°), XII°, VIII°, IX° et III° est resté inactif, même vis-à-vis de l'échantillon qui avait servi à infecter ces animaux et cela après 2, 4 et même 8 inoculations ! D'autre part lorsque le sérum agglutinait un échantillon de coli-bacille il restait sans action sur la plupart des autres échantillons (V. cobaye I°, II°, V°). Il nous reste à noter que le sérum du cobaye I° n'exerçait aucune action sur le bacille de Nocard. Le cobaye III° a mis bas un petit dont le sang, pendant les premiers jours après la naissance, ne possédait pas la propriété agglutinante vis-à-vis de l'échantillon III°.

On ne peut cependant pas attribuer dans ces expériences les résultats négatifs ni à la faiblesse des doses injectées ni au peu de virulence des cultures. Les animaux ont été toujours malades : plusieurs ont succombé et ceux qui ont survécu ont eu des abcès parfois volumineux.

La comparaison de ces résultats avec ceux fournis par le procédé du réensemencement ne pourra être faite que lorsque les tableaux VIII et IX auront été complétés. Il paraît cependant dès maintenant que les distinctions établies par le sérum et celles fixées par le procédé du réensemencement ne coïncideront pas toujours.

M. Van de Velde (1) a également constaté des différences dans l'agglutination suivant l'échantillon de coli-bacille employé. Sur 25 échantillons de coli-bacille essayés, il en a

---

(1) VAN DE VELDE. *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 27 mars 1897.



rencontré 4 qui résistaient à l'action du sérum d'un cheval vacciné depuis 1 an avec le coli-bacille. Ce sérum était employé dilué dans la proportion de 1 pour 10.

*En résumé*, l'agglutination du coli-bacille par le sérum humain, recherchée un certain nombre de fois dans les infections coli-bacillaires, n'a été constatée que 3 fois chez des sujets atteints depuis plusieurs années d'une infection urinaire. Chez les animaux infectés avec le coli-bacille, le sérum n'acquiert que difficilement la propriété agglutinante. Lorsqu'il la possède, il n'exerce cette action que sur un nombre restreint d'échantillons de coli-bacilles, mais pas sur tous. L'étude de la réaction agglutinante dans les infections coli-bacillaires expérimentales permettra peut-être d'établir des distinctions parmi les divers types de coli-bacille présentant d'ailleurs les mêmes caractères de culture.

---

## VI. — Infections par le pneumocoque.

Après les travaux de M. F. Widal sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, lorsqu'il fut démontré que le pouvoir agglutinant se manifeste dès le début des maladies infectieuses, au moment de la période d'infection, MM. Bezançon et V. Griffon entreprirent une série de recherches sur le pouvoir agglutinatif du sérum dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoques (1).

M. Metchnikoff avait le premier montré en 1891 « que le microbe de la pneumonie forme dans le sérum des lapins vaccinés des paquets de streptocoques très longs (2). »

L'année suivante, M. Mosny avait vu que le sérum de lapin vacciné, ensemencé avec le pneumocoque, ne se trouble pas (3).

Enfin, M. Issaëff (4), en 1893, après avoir confirmé les recherches des deux auteurs précités avait constaté que lorsqu'on ajoute du sérum de lapin vacciné à une culture de pneumocoque, non seulement ce sérum ne se trouble pas

---

(1) F. BEZANÇON et V. GRIFFON. *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 juin 1897, p. 551 et 19 juin 1897, p. 579.

(2) METCHNIKOFF. Sur l'immunité des cobayes vaccinés contre le vibrio Metchnikovii. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 374.

(3) MOSNY. Sur la vaccination contre l'infection pneumonique. *Arch. de méd. expér.*, 1892, p. 228.

(4) ISSAËFF. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1893, p. 269.



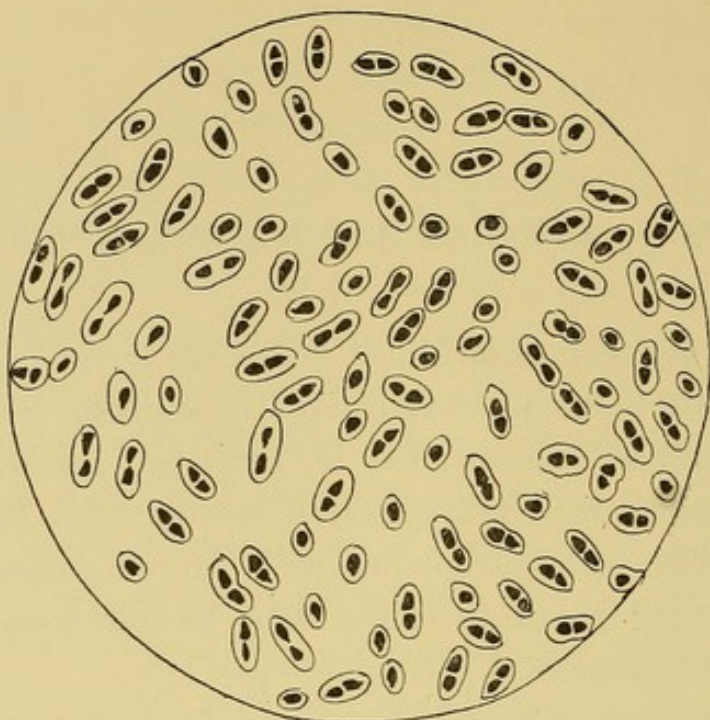


FIG. 2. — Pneumocoque cultivé en sérum de lapin sain.  
(Cette figure et les 5 suivantes sont empruntées au travail de MM. Bezançon et Griffon,  
paru dans la *Presse Médicale* du 17 juillet 1897).

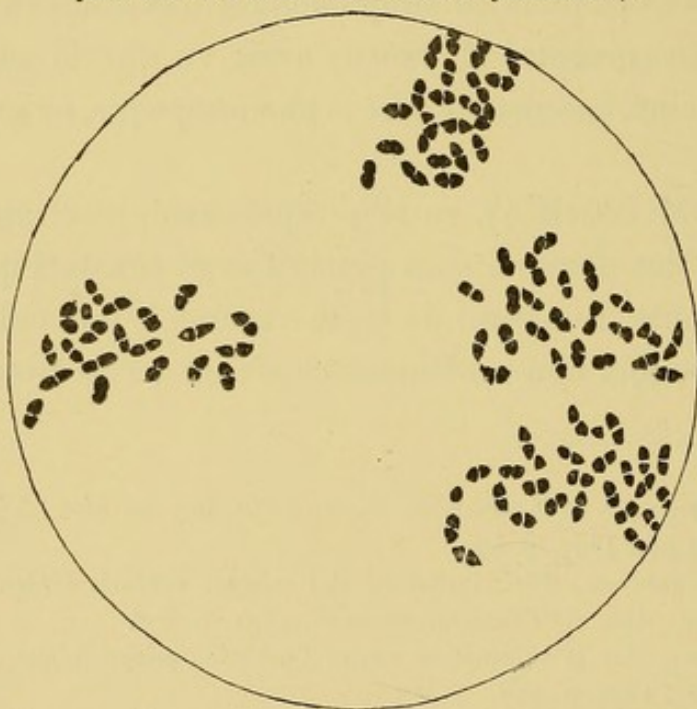


FIG. 3. — Pneumocoque cultivé en sérum de lapin immunisé.

comme le sérum de lapin sain, mais encore il se produit un dépôt au fond et sur les parois du tube de culture.

MM. Bezançon et Griffon se sont tout d'abord demandé si la propriété agglutinante qu'on trouve chez les animaux vaccinés existe dès la période d'infection ?

La sensibilité extrême des animaux au pneumocoque, et la rapidité avec laquelle on voit survenir la mort rendait les expériences assez délicates.

Cependant, en filtrant sur une bougie les humeurs des animaux morts de septicémie pneumococcique (lapins, souris) on peut constater le pouvoir agglutinatif du liquide filtré.

Mais on peut augmenter la résistance du lapin au pneumocoque au moyen de vaccinations incomplètes et examiner le sérum des animaux ainsi traités après avoir déterminé chez eux une infection à marche lente.

En agissant ainsi, on remarque « que le sérum des lapins infectés possède la propriété agglutinative déjà observée chez les animaux vaccinés mais qu'il la présente à un degré beaucoup plus élevé. Au bout de 24 heures, le sérum d'infecté reste clair comme le sérum de vacciné ; le fond du tube ne présente pas les grumeaux que l'on constate dans la culture en sérum de vacciné, mais une véritable cupule couenneuse, consistante, ne se dissolvant pas par agitation, difficile à dissocier. Tous les pneumocoques ont été précipités, agglutinés dans ce coagulum ; au microscope, ils apparaissent, non en diplocoques capsulés remarquablement isolés comme on les voit toujours dans le sérum de lapin normal (fig. 2), non en chaînettes isolées ou enchevêtrées comme dans le sérum de lapin vacciné (fig. 3),



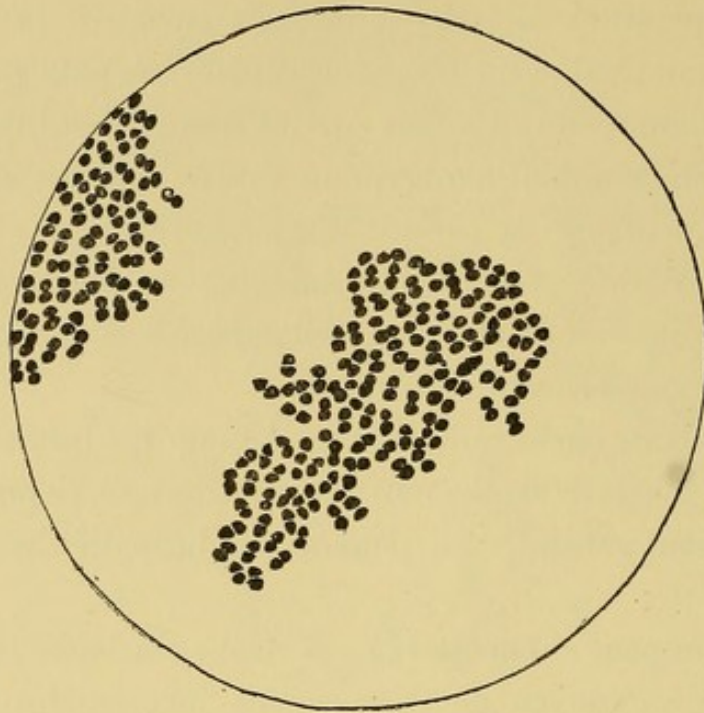


FIG. 4. — Pneumocoque cultivé en sérum de lapin infecté.

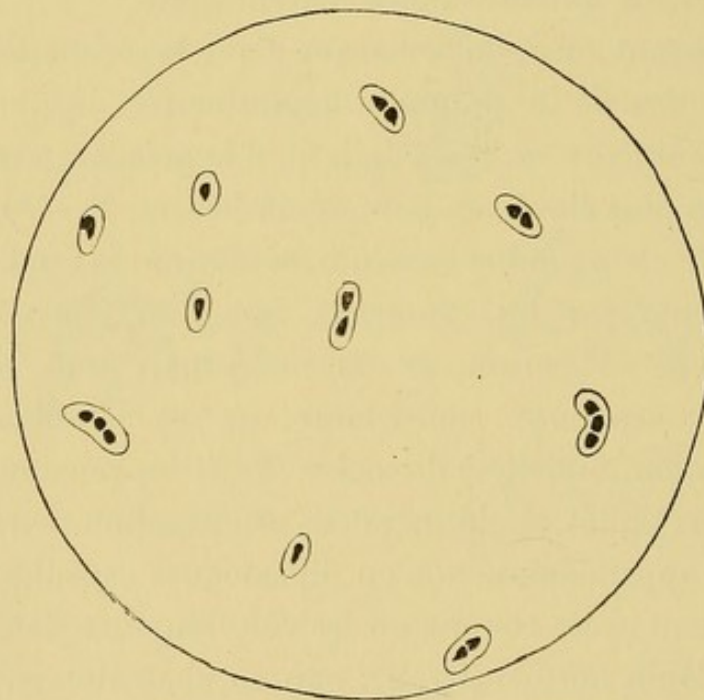


FIG. 5. — Pneumocoque cultivé en sérum d'individu sain.

mais en gros amas de diplocoques qui ont perdu leur capsule (fig. 4) ».

Le pouvoir agglutinatif persiste dans les sérums dilués. MM. Bezançon et Griffon ont vu l'agglutination se produire à l'œil nu comme au microscope, dans un tube contenant une goutte de sérum pour 50 gouttes de bouillon,ensemencé, mis à l'étuve et examiné au bout de 24 heures.

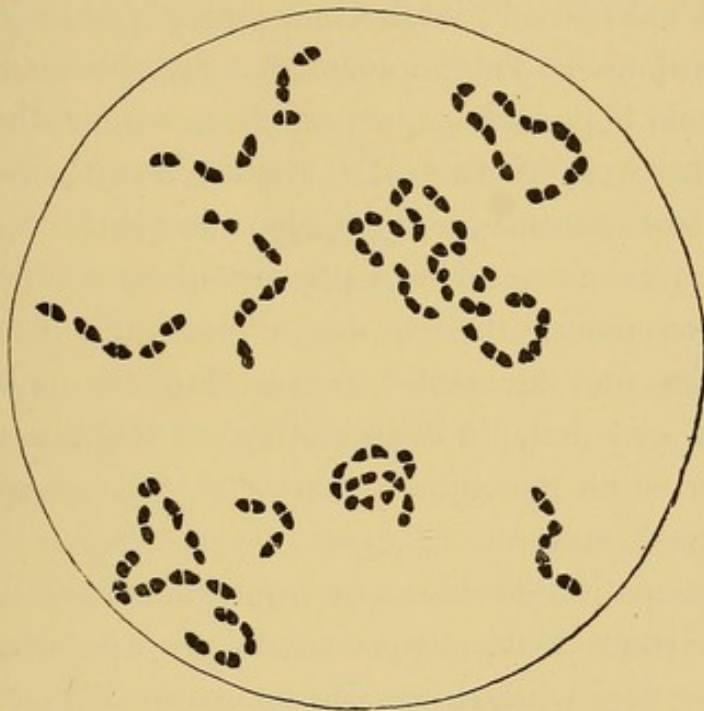


FIG. 6. — Pneumocoque cultivé en sérum de malade atteint de pneumonie.

Le pouvoir agglutinant qui existe d'une façon absolument certaine dans le sérum des animaux infectés par le pneumocoque *se retrouve aussi chez l'homme mais à un faible degré.*

Pour le déceler, il faut avoir recours à la méthode de culture directe en sérum pur. Le pouvoir agglutinatif du sérum des pneumocoques n'est pas suffisamment intense



pour que l'on puisse le déceler dans les milieux dilués par addition de bouillon.

Le sang d'un malade est recueilli au niveau d'une veine du pli du coude par le procédé décrit plus haut (v. Technique du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde). Après la rétraction du caillot on décante le sérum et on l'ensemence. Malheureusement, le pneumocoque ne se conserve pas aussi bien que le bacille d'Eberth et ne pousse pas toujours sur le sérum humain. Très rapidement, après plusieurs transplantations, le pneumocoque perd de sa végétabilité.

Pour leurs expériences, MM. Bezançon et Griffon pratiquèrent leurs ensemencements avec une goutte de sang du cœur d'un animal mort de septicémie pneumococcique ou encore avec une goutte d'un des milieux qu'ils considèrent comme les plus favorables (sérum humain mélangé de bouillon, sang de lapin défibriné, etc...) récemment ensemencés avec un pneumocoque frais et non repiqué d'un autre tube de culture.

Pour se mettre à l'abri de toute erreur, ces auteurs étudièrent d'abord le mode de développement du pneumocoque dans le sérum pur de dix individus sains ou atteints d'affections diverses. Dans tous les cas, ils constatèrent que le pneumocoque poussait difficilement ; le milieu restait clair sans grumeaux. L'examen microscopique y a montré quelques diplocoques bien encapsulés, mais jamais d'amas ni de vraies chaînettes (fig. 5).

Sept malades atteints d'affection à pneumocoques ont été examinés par MM. Bezançon et Griffon. Un premier groupe a trait à 5 cas de pneumonie lobaire dont deux compliqués l'un de pleurésie purulente, l'autre de méningite.

Les résultats obtenus furent toujours nettement positifs. Le sérum de tous ces malades ensemencé avec le pneumocoque et mis à l'étuve est resté clair au bout de 24 heures. Au fond des tubes existaient quelques fins grumeaux difficilement perceptibles. A l'examen microscopique (fig. 6), le pneumocoque s'était agglutiné en chaînettes flexueuses (en U, en O, en S, etc.) plus ou moins longues ; on ne distinguait plus les capsules si nettes dans les cultures de sérum humain sain. Dans les grands intervalles qui séparaient les chaînettes, on ne voyait guère de pneumocoques libres. Dans 4 de ces cas, la réaction a été constatée vers le 6<sup>e</sup> ou 7<sup>e</sup> jour ; dans le 5<sup>e</sup> le sérum agglutinait le pneumocoque déjà le 2<sup>e</sup> jour. Chez un de ces malades, le pouvoir agglutinatif était déjà très affaibli le 7<sup>e</sup> jour de la défervescence. Il y avait des pneumocoques libres dans l'intervalle de courtes chaînettes et non plus le vide absolu si frappant lors d'un premier examen.

Un 2<sup>e</sup> groupe comprend deux cas spéciaux dans lesquels le sérum n'agglutinait pas le *pneumocoque vulgaire*. Dans l'un de ces cas il s'agissait non d'une pneumonie franche mais d'une lésion suppurée du poumon accompagnée d'une sorte d'état nécrotique du poumon avec de gros blocs hémorragiques, etc. MM. Bezançon et Griffon qui firent après la mort l'examen des exsudats pulmonaires trouvèrent un microbe présentant des caractères très voisins, mais différents de ceux du pneumocoque de la pneumonie franche. Ce microbe poussait dans le sérum de lapin vacciné comme le fait le pneumocoque ordinaire dans le sérum de lapin normal. Il était au contraire nettement agglutiné par le sérum du malade dont il avait déterminé la mort.



Chez un second malade atteint de pleurésie purulente le pneumocoque renfermé dans le pus, ensemencé dans le sérum du malade, était agglutiné d'une façon absolument caractéristique (fig. 7). Par contre, cultivé dans le sérum d'un lapin très infecté par le pneumocoque vulgaire, il n'y est pas agglutiné, mais s'y comporte comme dans le sérum de lapin normal.

La propriété agglutinante se rencontre donc dans tous

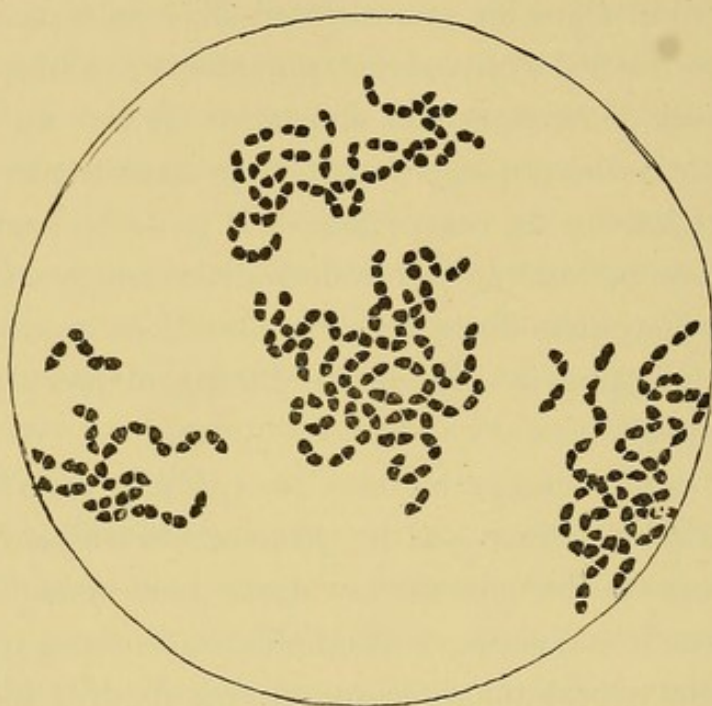


FIG. 7. — Pneumocoque cultivé en sérum de malade atteint de pleurésie purulente à pneumocoques.

les cas d'infection pneumococcique, aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Elle a « son maximum dans les infections expérimentales, où elle se traduit par la formation de gros amas, elle existe à un degré moindre chez les animaux vaccinés, où elle donne naissance à des chaînettes isolées ou enchevêtrées en petits amas. Dans les infections

humaines, la formation de véritables amas est exceptionnelle ; — il semble qu'elle exige, pour se produire, une infection de longue durée..... Ce qu'on voit le plus communément, ce sont de longues chaînettes flexueuses, séparées par de grands espaces vides ».

Les intéressantes recherches de MM. Bezançon et Griffon établissent aussi que le sérum des malades infectés est un réactif extrêmement délicat permettant de séparer les unes des autres des races de pneumocoques en apparence très voisines. Ces auteurs ont en effet rencontré deux échantillons de pneumocoques insensibles à l'action du sérum d'un animal infecté par le pneumocoque ordinaire et se laissant agglutiner par le sérum de l'animal infecté par eux.

« Jointe à la difficulté d'avoir à sa disposition un pneumocoque suffisamment vivace pour cultiver dans ce milieu peu favorable qu'est le sérum humain, cette notion de la pluralité des races pneumococciques fait qu'à l'heure actuelle ces recherches ne semblent pas comporter une application clinique aussi pratique que le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. »

## VII. — *Infections par le streptocoque.*

### I. — Action du sérum humain.

Lors de ses premières recherches sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, M. Widal (1) a bien voulu nous

---

(1) WIDAL. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Congrès de Nancy, 6 août 1896 et *Presse médicale*, 8 août 1896.



charger de rechercher si le sérum des individus infectés par le streptocoque se comportait à l'égard de ce microbe comme celui des sujets atteints de fièvre typhoïde à l'égard du bacille d'Eberth. Nos recherches ont porté sur une dizaine de malades atteints d'érysipèle de la face, d'infection puerpérale, d'un phlegmon de la paroi abdominale, consécutif à un érysipèle de la face, d'une streptococcie généralisée avec des abcès métastatiques multiples, d'un abcès de la jambe à streptocoques.

Le sérum de la plupart de ces malades, de même que celui de 12 sujets normaux, est resté sans action sur le streptocoque. Chez deux malades cependant, l'agglutination du streptocoque s'est produite d'une façon *absolument typique*.

Après séjour à l'étuve le bouillon de culture de streptocoques, auquel on avait ajouté du sérum, s'est clarifié en laissant déposer au fond du tube des amas microbiens.

Sous le microscope ces amas différaient entièrement des grumeaux d'une culture de streptocoque ordinaire.

Constitués par la réunion d'un grand nombre de gros grains isolés et réfringents, ces amas rappellent les grappes de staphylocoques ou mieux (à cause de leur réfringence) les agglomérations de vibrions cholériques ayant subi la transformation granuleuse *in vitro*. Ils n'ont nullement l'aspect chevelu des grumeaux de streptocoques ; il est même impossible de distinguer une chaînette isolée au centre des amas bien formés. Entre les grands amas se voient des grains plus gros et plus réfringents que les grains des streptocoques qui lui ont donné naissance : tantôt isolés, tantôt en chaînettes, tantôt réunis en groupes de 3 à 4.



Quelques chaînettes normales de streptocoques parcourent parfois encore certains endroits de la préparation.

Pour obtenir une culture de streptocoques sur milieu liquide uniformément trouble et sans grumeaux, nous nous sommes servi de tubes de bouillon ordinaireensemencés et laissés en dehors de l'étuve à une température de 27° à 30°. La température du laboratoire et, dans les journées froides, celle de la pièce où se trouve l'étuve, suffit à donner en 24 à 36 heures, des cultures assez riches et exemptes de faux amas.

Dans une deuxième série de recherches nous n'avons plus fait agir le sérum humain sur des cultures déjà développées, mais sur les microbes naissants. Les dilutions de sérum étaient faites à 1 pour 10 ; les résultats ont été les mêmes. Ces recherches concernant l'action du sérum humain sur le streptocope ne peuvent être considérées que comme un commencement d'étude. En employant une autre technique ou en se plaçant dans d'autres conditions, peut-être pourratt-on tirer de l'agglutination du streptocoque des renseignements utiles pour la clinique.

## II. — Action du sérum anti-streptococcique de Marmorek.

Plus tard, avec M. Achard, nous avons fait porter nos essais sur l'agglutination du streptocoque par le sérum anti-streptococcique de Marmorek. Les recherches de contrôle étaient faites avec le sérum d'un âne normal, du sérum antidiphtérique, antitétanique et antityphique ; ce dernier mis très obligeamment à notre disposition par M. Widai.

Voici la provenance des 6 échantillons de streptocoque utilisés dans ces expériences.



- Echantillon I recueilli dans une plaque d'érysipèle de la face.  
 — II recueilli dans un phlegmon de la paroi abdominale chez une femme ayant eu, 8 jours auparavant, un érysipèle de la face.  
 — III recueilli dans un abcès de l'avant-bras chez une femme présentant des abcès métastatiques multiples à streptocoques.  
 — IV recueilli dans une fausse membrane vaginale chez une femme atteinte d'infection puerpérale.  
 — V recueilli dans un abcès du coude chez la même malade.  
 — VI recueilli dans un abcès de la jambe à streptocoques.

Dans ces expériences nous avons employé des cultures troubles de streptocoques obtenues par le procédé indiqué plus haut. Le mélange de sérum et de bouillon de culture était mis à l'étuve à 37° et examiné après 1/2 heure et après 18 heures.

Divers titres de solutions ont été employés. Les dilutions du sérum dans la proportion de 1 pour 4 nous ont fourni les résultats les plus intéressants qui se trouvent résumés dans le tableau suivant :

TABLEAU X. — *Action du sérum de Marmoreck et d'autres sérums sur divers échantillons de streptocoques.*

Dilution du sérum à 1 p. 4 à l'étuve à 37°.

ÉCHANTILLONS de streptocoque	SÉRUM antistreptococ- cique		SÉRUM antidiphthérique		SÉRUM antitétanique		SÉRUM antityphique		SÉRUM normal	
	Après 1/2 heure	Après 18 heures	Après 1/2 heure	Après 18 heures	Après 1/2 heure	Après 18 heures	Après 1/2 heure	Après 18 heures	Après 1/2 heure	Après 18 heures
I. . .	+	+	+	+	o	+	?	+	+	+
II. . .	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
III. . .	o	+	o	o	o	o	o	o	o	+
IV. . .	o	o	o	+	o	+	o	o	o	o
V. . .	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
VI. . .	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o

Il semble résulter de ces expériences que la propriété

d'agglutiner les cultures du streptocoque n'est pas spéciale au sérum de Marmorek. Elle existe également pour d'autres sérums de chevaux (sérum antidiphthérique, antitétanique, etc.). Elle paraît tenir plus à l'échantillon de streptocoque qu'au sérum employé. Ainsi l'échantillon I s'est laissé agglutiner par tous les sérums employés.

Ces expériences, faites avec M. Achard, au mois d'août 1896, sont restées inédites. M. Van de Velde vient d'étudier récemment la sensibilité de 15 échantillons de streptocoques à l'égard de 4 sérums de chevaux immunisés contre le streptocoque. Nous sommes heureux de voir qu'il est arrivé à des résultats confirmant complètement les nôtres.

#### VIII. — *Infections provoquées par les bacilles du groupe Proteus.*

« Comme beaucoup d'autres microbes, écrivent MM. Lan-  
nelongue et Achard (*Académie des sciences*, 5 octobre 1896),  
ceux du groupe *proteus* subissent le phénomène curieux de  
l'agglutination, lorsqu'on les met en contact avec le sérum  
d'animaux immunisés ou du moins ayant résisté à l'infec-  
tion. Cette réaction est plus marquée pour l'échantillon qui  
a servi à l'inoculation ; c'est d'ailleurs ce qui a été noté aussi  
pour le vibron cholérique. Souvent même il arrive qu'elle  
se manifeste exclusivement pour ce dernier échantillon et  
non pour ceux d'autres provenances, offrant pourtant des  
caractères semblables de forme et de culture. Mais si l'on  
renforce par des inoculations successives la propriété agglu-



tinante du sérum, on voit alors se produire aussi, dans les mêmes conditions, c'est-à-dire avec les mêmes proportions de sérum et de culture, l'agglutination des autres échantillons.

« On a proposé d'utiliser les propriétés agglutinantes du sérum pour faire le diagnostic des espèces microbiennes : par exemple pour distinguer les vibrions cholériques de quelques autres vibrions analogues, et le bacille d'Eberth du coli-bacille : c'est ce que nous avons cherché à faire pour le *proteus*. Il nous a paru qu'en effet le sérum accusait des différences entre certains types de bacilles très voisins par l'ensemble de leurs caractères et notamment par la propriété fondamentale que possède le *P. vulgaris* de faire de l'hydrogène sulfuré aux dépens des matières albuminoïdes.

« Nous avons vu deux types bacillaires de ce genre que l'épreuve du sérum sépare des autres échantillons : l'un provenait du foie d'un malade mort d'abcès hépatiques, l'autre d'une escarre développée sur un œdème cardiaque. Tous deux se distinguent d'ailleurs du *P. vulgaris* par quelques différences de cultures sur certains milieux. Par contre le *P. mirabilis*, qui ne se différencie du *P. vulgaris* que par une plus grande lenteur à liquéfier la gélatine, se laisse agglutiner par le sérum qui possède déjà un pouvoir agglutinant marqué pour les divers échantillons du *P. vulgaris*. Ajoutons aussi qu'on peut, en inoculant à un même animal des types bacillaires distincts, développer dans le sérum la propriété d'agglutiner à la fois ces divers types. Cette propriété agglutinante apparaît en général le troisième ou quatrième jour après l'inoculation. Elle existe dans le sang, mais nous ne l'avons pas trouvée dans la bile, le con-



tenu des vésicules séminales. Nous l'avons vue atténuée dans l'urine et d'une façon inconstante dans l'humeur aqueuse. Elle persiste après la mort et même pendant la putréfaction. D'autre part elle ne se produit pas dans le sang normal ensemencé avec du *proteus*. Elle ne se produit pas non plus chez l'animal qui a été infecté peu de temps seulement avant de mourir, que la mort ait été accidentelle ou déterminée par l'infection.

« On peut donc, lorsqu'on trouve le *proteus* dans les tissus, à l'autopsie d'un animal, s'assurer, au moyen du sang, par la réaction agglutinante, que cet animal a été atteint de son vivant d'une infection protéo-bacillaire et qu'il ne s'agit pas seulement d'un envahissement cadavérique. Mais il faut faire cette restriction que, si l'épreuve du sérum reste négative, le *proteus* rencontré dans les tissus a pu s'y introduire pendant les deux derniers jours de la vie.

« Peut-être aura-t-on l'occasion d'appliquer cette donnée à la pathologie humaine. Peut-être aussi pourra-t-on, chez l'homme vivant, utiliser le sérum pour établir l'existence d'une infection protéo-bacillaire, suivant le procédé employé par M. Widal pour la diagnostic de la fièvre typhoïde. Mais il est vraisemblable que bien des infections de ce genre échapperont néanmoins, soit parce qu'elles auront entraîné la mort avant l'apparition du phénomène, soit parce qu'elles n'auront produit leurs effets pathogènes que par l'intermédiaire des poisons sécrétés.

« Quelques recherches préliminaires que nous avons entreprises dans cette voie nous ont appris que chez l'homme sain, en général, le sérum est dépourvu de propriété agglutinante, bien qu'un sujet ayant toutes les apparences de la



santé nous ait montré par exception cette propriété très marquée pour le *P. vulgaris*. Chez plusieurs malades atteints d'affections ulcéreuses de l'intestin (fièvre typhoïde, cancer du rectum), nous ne l'avons pas trouvée, mais elle existait chez quelques autres ».

### IX. — Tétanos.

Le bacille de Nicolaïer subit le phénomène de l'agglutination d'une façon typique quand on le mélange à du sérum normal de cheval. Les bacilles épars dans une culture se réunissent, s'enchevêtrent et rappellent l'aspect de paquets d'épingles. Ce fait, constaté d'abord par M. Bordet (1) a été vérifié par M. Achard et par nous avec le sérum normal de cheval.

Avec le sérum d'un cheval atteint de tétanos depuis quatre jours (2), la réaction était instantanée et beaucoup plus marquée qu'avec le sérum normal dans une dilution de 1 pour 20.

Chez l'homme nous avons cherché le phénomène de l'agglutination quatre fois et toujours avec des résultats négatifs. Il s'agissait de sujets atteints de tétanos et se trouvant au 8<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> jour de la maladie et au 21<sup>e</sup> jour de la convalescence. Sauf le malade qui se trouvait au 20<sup>e</sup> jour, tous avaient été traités auparavant par des injections de sérum

---

(1) Bordet. Annales de l'Institut Pasteur, 1896, p. 211.

(2) Ce sérum nous a été fourni très obligeamment par le Dr Tissot.

antitétanique de l'Institut Pasteur. Les trois premiers cas se sont terminés par la mort, et la recherche de la réaction agglutinante répétée avec le sang recueilli à l'autopsie n'a donné aucun résultat. Le 4<sup>e</sup> malade atteint d'un tétanos grave avec opisthotonos, trismus, etc., a survécu.

M. Weinberg a fait également des recherches sur le sang tétanique chez l'homme recueilli trois fois à l'autopsie. Il n'a eu à enregistrer que des résultats négatifs. Dans nos recherches nous avons eu recours à des cultures fraîches de tétanos sur bouillon glycosé à 2 pour 100. Ces cultures étaient distribuées dans des pipettes de petit volume contenant juste la quantité suffisante pour un examen. Le procédé instantané a été employé après dilution du sérum dans la proportion de 1 pour 10 et de 2 pour 10 (1).

*Obs. I (partie clinique communiquée par M. Anghelisco, interne des hôpitaux).*

R..., 51 ans, entre le 20 décembre 1896 dans le service de M. Lucas Championnière à l'hôpital Beaujon. 15 jours après avoir subi une amputation de la jambe, ce malade est pris de

---

(1) Ces lignes étaient déjà imprimées lorsqu'il parut à la Société de Biologie (26 juin 1897) une note de MM. Sabrazès et Rivière sur l'agglutination du bacille de Nicolaïer. En employant le procédé de la culture dans le vide, ces auteurs ont observé la réaction agglutinante chez l'homme au 8<sup>e</sup> jour d'un tétanos grave. La dose de sérum employée ne se trouve pas indiquée.

Le sérum sanguin d'un chien rendu tétanique ajouté à du bouillon de culture tétanique récente, dans la proportion de 1 p. 10 et de 1 p. 20., a provoqué très rapidement sous le microscope l'apparition d'amas caractéristiques. MM. Sabrazès et Rivière se sont assurés que le sérum normal de l'homme et du chien ne donne pas la réaction agglutinante dans des dilutions à 1 p. 10 et à 1 p. 20.



trismus léger. Le trismus s'accroît peu à peu. Le 10<sup>e</sup> jour survient de l'opisthotonos et le 12<sup>e</sup> jour la mort. Injection de 20 cc. de sérum antitétanique le 9<sup>e</sup> jour au soir.

3 nouvelles injections de 20 cc. le 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jours.

Réaction agglutinante recherchée à 1 p. 10 et à 2 p. 10 ne donne aucun résultat ni le 10<sup>e</sup> jour, ni à l'autopsie.

*Obs. II (partie clinique communiquée par M. Decloux, interne des hôpitaux).*

Ditg..., chiffonnier, 16 ans, entre le 12 avril 1896 dans le service de M. le Dr Roisier à l'hôpital Beaujon, chambre Monneret, n<sup>o</sup> 7. Ce malade présente un tétanos bien caractérisé avec trismus, opisthotonos. Il se sent malade depuis 6 jours. Le 13 et le 14 avril au matin, il reçoit 60 cc. de sérum antitétanique de l'Institut Pasteur. Le 16 avril mort. La réaction agglutinante recherchée le 8<sup>e</sup> jour de la maladie et avec du sang recueilli à l'autopsie est négative.

*Obs. III (partie clinique communiquée par M. Guinard, chirurgien des hôpitaux).*

D..., 31 ans, entre le 22 janvier 1897 dans le service de M. Peyrot à l'hôpital de Lariboisière (salle Nélaton; 3). Ce malade avait été amputé de la cuisse pour un écrasement du pied droit. Peu de temps après il est pris d'un tétanos grave (trismus, opisthotonos, crises douloureuses, etc.). On lui injecte du sérum antitétanique à haute dose (environ 300 cc. en tout). Le malade guérit. Le 17 mars 1897, 21 jours après la dernière injection de sérum antitétanique, M. Guinard nous autorise à examiner le sang de ce malade. Le sérum,

mélangé à une culture de bacille du tétanos dans du bouillon dans la proportion de 1 p. 10 et de 2 p. 10, de 5 p. 10, ne donne aucune agglutination.

*Obs. IV (communiquée par M. Weinberg).*

Tétanos chez un nommé M..., 52 ans (hôpital de Saint-Denis, service du D<sup>r</sup> Le Roy des Barres). Durée d'incubation de la maladie 7 jours, évolution de la maladie 36 heures. Réaction agglutinante négative avec le sang du cœur et divers liquides recueillis à l'autopsie (dilution à 1 p. 10 et à 2 p. 10).

*Obs. V (communiquée par M. Weinberg.)*

Tétanos chez un nommé Bourgeois, âgé de 28 ans (hôpital de Saint-Denis, service du D<sup>r</sup> Le Roy des Barres). Durée de la maladie 10 jours. Le sang du cœur et les divers liquides organiques recueillis à l'autopsie ne réagissent pas sur le bacille de Nicolaïer (dilution à 1 p. 10 et à 2 p. 10).

*Obs. VI (communiquée par M. Weinberg).*

L..., enfant de 3 ans, entré à l'hôpital Saint-Denis dans le service du D<sup>r</sup> Dupuy. Durée de la maladie 9 heures, à partir du premier symptôme. Le sang recueilli à l'autopsie n'agglutine pas le bacille de Nicolaïer.



### X. — *Morve.*

M'Fadyean (1) a été le premier à attirer l'attention sur l'agglutination du bacille de la morve par le sérum d'un cheval morveux. Le sérum de cet animal dilué dans la proportion de 1 pour 20 donnait une réaction nette au bout d'une heure.

Dans les mêmes conditions le sérum d'un cheval normal n'exerçait guère d'action sur le bacille de la morve. Etant donnée la facilité de l'emploi de la malléine comme moyen de diagnostic de la morve chez l'animal, M'Fadyean croit que la méthode du sérodiagnostic doit être réservée à la reconnaissance de la maladie chez les animaux morts.

Dernièrement Foulerton (2) a pu rechercher la séro-réaction chez un garçon d'écurie atteint de morve. La réaction était immédiate lorsqu'on employait le sérum dilué dans la proportion de 1 pour 10 ; elle survenait invariablement au bout de 10 minutes lorsqu'on se servait d'une dilution à 1 pour 20. Le procédé de culture à l'étuve employé aux mêmes doses a fourni également des résultats positifs. Les recherches de contrôle faites avec le sérum de l'homme sain, n'ont donné aucune agglutination. Par contre, Foulerton a vu les bacilles de la morve se laisser réunir en amas par le sérum d'un homme atteint de fièvre typhoïde

---

(1) FADYEAN. Preliminary note on serodiagnosis of glanders. Journal of comparative Pathol. and Therap., décembre 1896. Vol ix, part iv, p. 322.

(2) FOULERTON. On Serum diagnosis in glanders. Lancet 1<sup>er</sup> mai 1897, p. 1201.

et par celui d'un cheval immunisé contre la diphtérie. Nous ne savons pas si le pouvoir agglutinatif de ces divers sérums a été mesuré. Foulerton n'en conclut pas moins que la séro-réaction ne pourra rendre aucun service dans le diagnostic clinique de la morve. Le sérodiagnostic de la morve appelle donc de nouvelles recherches.

### *XI. — Diphtérie.*

Contrairement à ce qu'on observe dans la fièvre typhoïde, le sérum des sujets atteints de diphtérie ne présente pas normalement la moindre trace de propriété agglutinante.

M. J. Nicolas qui a entrepris des recherches sur ce sujet arrive à cette conclusion qu'il ne faut pas compter sur la possibilité d'un sérodiagnostic de la diphtérie, du moins par les procédés actuels.

Le sang des diphtéritiques examinés par M. Nicolas fut recueilli au moyen de ponctions veineuses aseptiques, chez les uns avant toute injection de sérum, chez les autres après les injections, et chez d'autres enfin en l'absence de toute injection. Le sérum du sang obtenu fut essayé sur des cultures du bacille de Lœffler entièrement développées et sur des cultures en voie de développement.

*Obs. I.* — Barb... (Paul), 18 mois. Rougeole. Angine diphtéritique. B. de Lœffler. Pas de sérothérapie. Mort.

Ponction veineuse. — Au 10<sup>e</sup> jour de la maladie, 4 jours avant la mort, sans aucune injection antérieure de sérum.

a) Action sur culture développée : nulle.



b) Action sur culture en voie de développement : nulle.

*Obs. II.* — Lab... (Félix), 7 ans 1/2. Angine diphthéritique. B. de Lœffler. Sérothérapie. Guérison.

1<sup>re</sup> ponction veineuse. — 1 et 2 jours après deux injections de sérum antidiphthéritique de 20 cc. chacune :

a) Action sur culture développée : Réaction agglutinante réelle, quoique extrêmement peu marquée.

b) Action sur culture en voie de développement : Réaction agglutinante extrêmement marquée.

2<sup>e</sup> ponction. — Un mois après les injections du sérum.

a) Action sur culture développée : nulle.

b) Action sur culture en voie de développement : nulle.

*Obs. III.* — Lab... (Autoinette), 6 ans 1/2. Angine diphthéritique. B. de Lœffler. Sérothérapie. Guérison.

Ponction. — Le lendemain et le surlendemain de deux injections de sérum antidiphthéritique de 20 cc. chacune :

a) Action sur culture développée : Réaction agglutinante peu marquée, mais cependant réelle.

b) Action sur culture en voie de développement : Réaction agglutinante très nette.

*Obs. IV.* — Marc... (Marie), 13 ans. Angine diphthéritique. B. de Lœffler. Sérothérapie. Guérison.

1<sup>re</sup> ponction. — Au 4<sup>e</sup> jour de la maladie, avant toute injection de sérum.

a) Action sur culture développée : nulle.

b) Action sur culture en voie de développement : nulle.

2<sup>e</sup> ponction. — 15 jours après les injections : 40 cc. en deux injections.

a) Action sur culture développée : nulle.

b) Action sur culture en voie de développement : nulle.

Ainsi que le fait remarquer M. Nicolas, l'examen de ces

observations montre que si la propriété agglutinante ne se retrouve pas dans le sérum des diphtéritiques à l'état normal, cette propriété apparaît dans le sérum des malades dès le lendemain des injections de sérum antidiphtéritique, puis disparaît rapidement, puisqu'on ne la retrouve plus quinze jours après les injections.

M. Nicolas a été amené à faire ces recherches par ses expériences antérieures sur l'action agglutinante du sérum antidiphtéritique vis-à-vis du bacille de Loeffler (1).

En ajoutant pour 1 centimètre cube de culture de bacilles diphtéritiques III gouttes d'un sérum d'un pouvoir immunisant supérieur à 1/50000, il a vu bientôt se produire « des petits flocons grumeleux tombant peu à peu le long des parois du tube pour se réunir au fond en un précipité floconneux. En même temps, peu à peu, s'éclaircissait la partie supérieure du bouillon, qui devenait bientôt, dans toute sa hauteur, d'une limpidité parfaite ». Ce phénomène dont le début pouvait varier de quelques minutes à deux heures, n'était généralement complet qu'après dix-huit ou vingt-quatre heures.

L'agglutination se produit en quelques minutes lorsque à X gouttes de culture en bouillon on ajoute I goutte de sérum.

Dans une seconde série d'expériences, M. Nicolas put constater que lorsqu'onensemence le bacille de Loeffler dans du bouillon additionné du sérum normal, la culture se fait comme dans du bouillon ordinaire. Si au contraire on remplace le sérum normal par du sérum antidiphté-

---

(1) Joseph NICOLAS. *Soc. de biol.* Séance du 25 juillet 1896.



ritique « la réaction coagulante se produit au fur et à mesure de la végétation du bacille » et l'on voit se produire des grumeaux qui tombent au fond du tube ou surnagent et forment à la surface une fine pellicule.

Dans tous les cas, le microscope a montré des bacilles déformés et agglomérés en amas.

M. Nicolas dit avoir constaté que la réaction agglutinante du sérum antidiphthéritique est moins nette et plus lente lorsque le sérum agit sur une émulsion en bouillon d'une culture en milieu solide (1).

## *XII. — Infections par le staphylocoque. Charbon.*

M. Achard a cherché comment se comportait à l'égard du microbe infectant le sérum des sujets atteints de staphylococcie et de charbon.

1° *Staphylococcie*. — Il a examiné à ce point de vue 4 cas d'ostéomyélite à staphylocoques chez des malades du service de M. Le Dentu et dont le sang avait été recueilli par M. Mauclaire. Voici ces cas :

Rolland.	. . .	15 ans, ostéomyélite du péroné gauche de 11 jours.
May.	. . .	18 ans, ostéomyélite du tibia de 1 mois.
Vav.	. . .	16 ans, ostéomyélite du tibia de 1 an.
Lab.	. . .	28 ans, ostéomyélite du fémur gauche de 7 mois.

Dans aucun de ces cas il n'y avait d'agglutination nette

---

(1) Nous mentionnerons en un autre chapitre les recherches de M. Nicolas sur les modifications éprouvées dans leur virulence par les bacilles de Loeffler. (V. chapitre nature de la substance agglutinante.)

par le sérum des malades. Il en était de même dans un 5° cas chez une femme entrée dans le service de M. Achard avec un phlegmon iliaque à staphylocoques. Il est d'ailleurs difficile d'obtenir des cultures de staphylocoques sans amas spontanés, même lorsque l'on emploie des cultures sur bouillon à peine trouble ou des émulsions de cultures fraîches (de 24 heures) sur gélose.

2° *Charbon*. — La même difficulté se présente quand on cherche la réaction agglutinante avec les cultures de charbon. Les cultures sur gélose se délayent mal. Les cultures sur bouillon présentent des grumeaux. Dans la recherche de la réaction il faut employer une culture jeune sur bouillon, rompre les flocons par l'agitation, laisser déposer et puiser les couches superficielles du liquide. Cette réaction a du reste fait défaut les deux seules fois où elle ait été recherchée par M. Achard chez des malades atteints de pustule maligne : une fois au 13° jour (malade du service de M. Becière) l'autre fois au 10° jour (malade de l'hôpital Saint-Denis — sang recueilli par M. Weinberg).

### *XIII. — Péricapneumonie.*

Au cours de ses recherches sur l'immunisation contre la périapneumonie, M. Arloing (1) a observé que le sérum des

---

(1) ARLOING. *Lyon médical*, 5 juillet 1896, p. 339.



animaux immunisés possédait la propriété agglutinante vis-à-vis du pneumo-bacillus bovis. En employant des émulsions en bouillon et dans l'eau salée à 7 pour 100 du pneumo-bacille on voit survenir le phénomène de l'agglutination déjà au bout d'un quart d'heure. En moins d'une demi-heure les amas commencent à se déposer au fond du tube de verre ; en 1 heure et demie les deux tiers de la colonne liquide sont déjà clarifiés et limpides. A ce moment quelques groupes de bacilles se colorent à peine par la thionine. Le lendemain le phénomène de l'agglutination coexiste avec la transformation granuleuse de beaucoup d'individus.

Chez une génisse ayant reçu dans l'espace de 5 mois en injections sous-cutanées 800 centimètres cubes de sérosité pulmonaire empruntés à des lésions péripneumoniques, le pouvoir agglutinant était de 1 pour 200. M. Arloing a trouvé également la propriété agglutinante dans le sérum de deux vaches dont l'une, inoculée depuis 6 semaines par le procédé de Willems, offrait à la queue un très léger accident consécutif. Le sérum d'une génisse normal réagit à peine et lentement sur les émulsions du bacille péripneumonique. D'autre part le sérum des animaux immunisés n'exerce pas d'action agglutinante sur un microbe autre que le pneumo-bacille (1).

---

(1) Dans le chapitre : Nature de la substance agglutinante, etc., nous parlerons des recherches faites par M. Arloing dans la péripneumonie sur la répartition de la substance agglutinante dans les divers liquides de l'organisme.

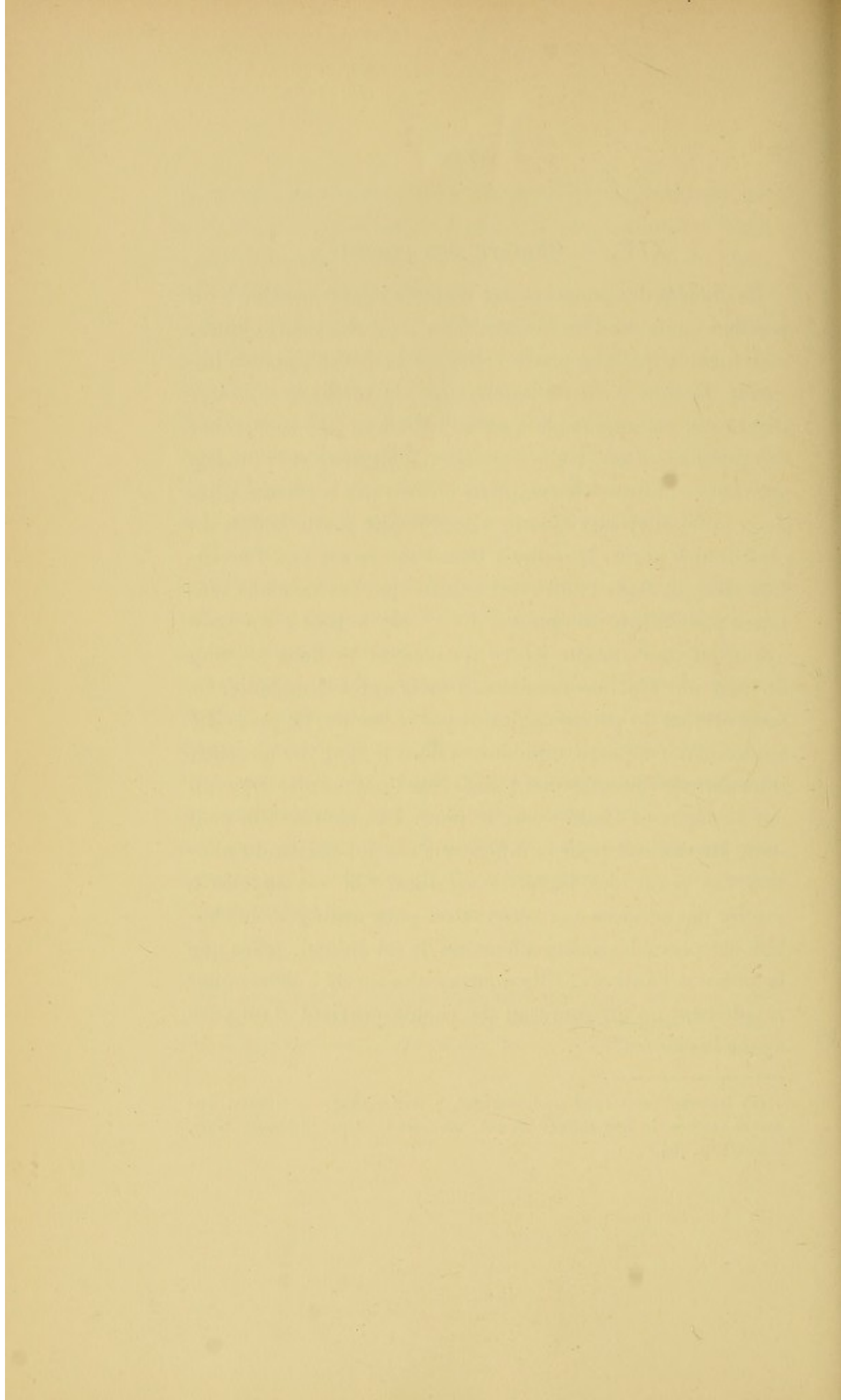
#### XIV. — Choléra des porcs<sup>(1)</sup>.

Le choléra des porcs est une maladie infectieuse due à un bacille mobile dont les lésions, dans les formes chroniques, ressemblent quelque peu à celles de la fièvre typhoïde humaine. Cashin vient de montrer que la méthode du séro-diagnostic est applicable à cette affection. Ses recherches ont porté sur 7 cas. 4 fois la réaction était nette et l'autopsie est venue confirmer les résultats fournis par le sérum. Chez deux porcs suspects, le sang n'agglutinait pas le bacille du choléra des porcs. L'autopsie dans l'un de ces cas, l'évolution clinique dans l'autre ont montré que ces animaux n'étaient pas atteints du choléra. Le 7<sup>e</sup> cas a trait à un porc ayant eu une attaque grave de choléra et dont le sang donnait une réaction manifeste 4 mois après la maladie. Le sang normal du porc n'agglutine pas le bacille. La propriété agglutinante apparaît rapidement dans le sang des animaux infectés expérimentalement ainsi que l'ont montré Dawson sur le lapin et Cashin sur le porc. La séro-réaction peut donc être utilisée pour la différenciation du bacille du choléra des porcs des bactéries voisines. Elle est appelée à rendre des services aux vétérinaires pour distinguer le choléra des porcs des autres affections de cet animal, telles que la peste et l'anthrax. Elle pourra enfin servir à déterminer rapidement qu'un morceau de viande provient d'un porc ayant le choléra.

---

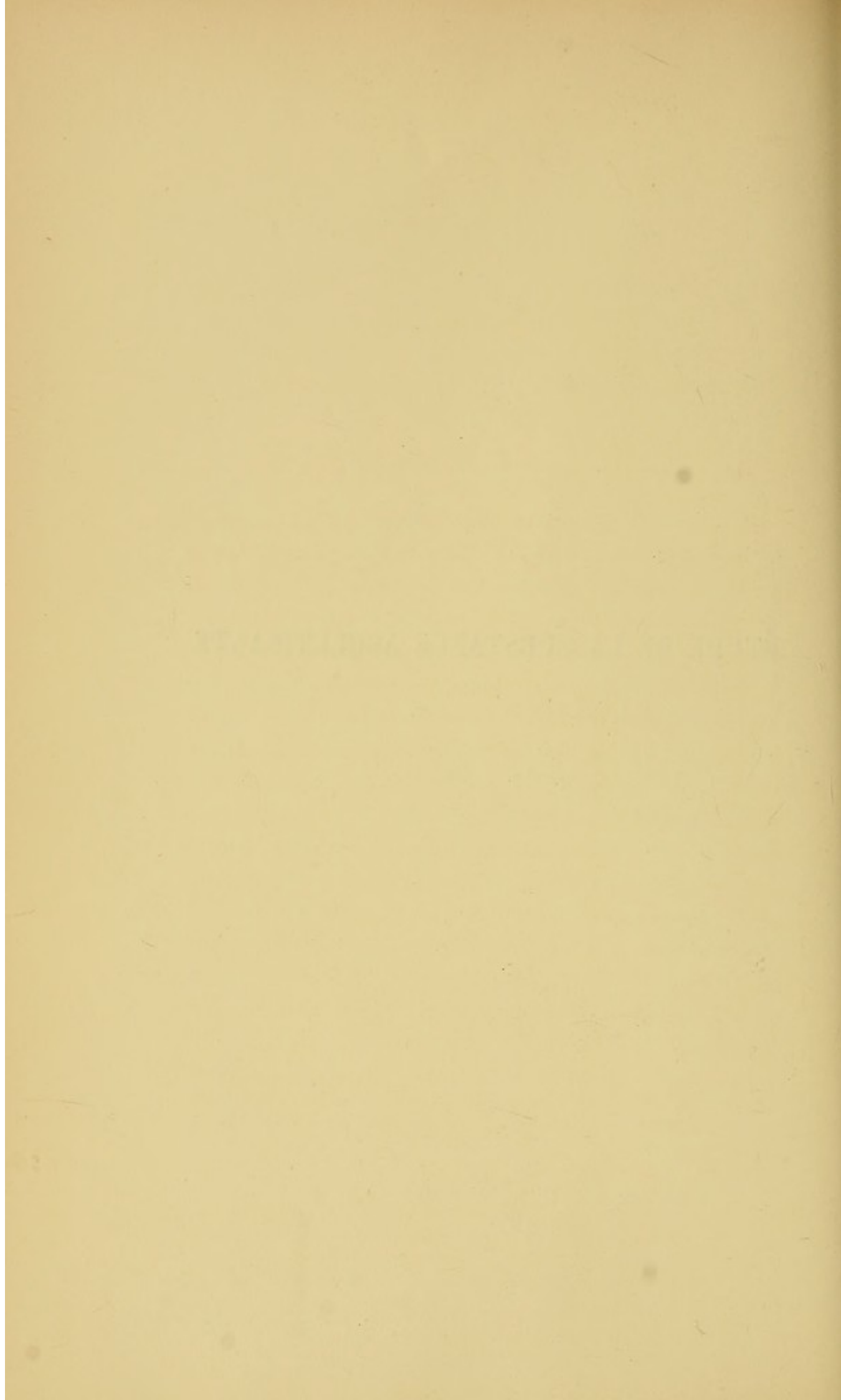
(1) DAWSON. *New-York med. Journal*, 7 février 1897. — CASHIN. The serum reaction in hog cholera. *Journ. am. med. Assoc.* Chicago, 1897, XXVIII, p. 784.





ÉTUDE DE LA SUBSTANCE AGGLUTINANTE





## CHAPITRE III.

### RÉPARTITION DE LA SUBSTANCE AGGLUTINANTE DANS L'ORGANISME (1).

#### I. Présence de la propriété agglutinante dans les divers liquides de l'organisme.

La propriété d'agglutiner les microbes ne réside point uniquement dans le sang ; les diverses humeurs la possèdent mais avec une diversité vraiment imprévue. Elle varie non seulement suivant les humeurs, suivant les sujets, mais aussi d'un jour à l'autre chez un même sujet. Les recherches sur la présence de la substance agglutinante dans les diverses humeurs de l'organisme ont surtout été faites chez des malades atteints de fièvre typhoïde. Quelques résultats obtenus dans les infections par le *Proteus* (Lannelongue et Achard), dans les infections coli-bacillaires (Achard), dans le choléra humain et expérimental (Achard et Bensaude), dans la péripneumonie (Arloing), le tétanos (Sabrazès et Rivière) autorisent cependant à croire que le passage de la propriété agglutinante dans les diverses humeurs obéit partout aux mêmes lois que dans l'infection typhoïde.

La propriété agglutinante existe d'abord dans une caté-

---

(1) V. ACHARD et BENSAUDE. *C. R. Acad. des sciences*, 28 septembre 1896 et *Arch. de méd. expér.*, novembre 1896. p. 755 et suiv., et WIDAL et SICARD, *Acad. de médecine*, 29 septembre 1896, et *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1897.



gorie d'humeurs dont la partie liquide dérive plus ou moins directement du plasma sanguin et qui parfois même contient en suspension des éléments figurés du sang.

La réaction agglutinante s'observe par exemple dans le pus (1), comme nous l'avons constaté avec M. Achard chez les animaux et comme M. Catrin l'a vu chez l'homme.

Nous l'avons rencontré quelquefois dans les selles diarrhéiques des typhiques évacuées spontanément qui renferment du sang et du pus provenant des ulcérations intestinales. Elle manque au contraire dans les selles évacuées par lavements qui diffèrent par conséquent du contenu de l'intestin grêle ulcéré. Elle faisait défaut également dans les déjections intestinales de 6 malades atteints de choléra, même lorsqu'on poussait le mélange à 2 ou 3 gouttes pour 10 d'émulsion vibrionienne (2). Dans ces derniers cas l'absence de la réaction agglutinante peut être attribuée au défaut de transsudation à travers les glandes intestinales, soit peut-être à la végétation abondante des vibrions cholériques qui auraient enlevé au milieu intestinal son pouvoir agglutinant (3).

Les diverses sérosités possèdent la propriété agglutinante et nous l'avons constaté dans le liquide du péricarde, du péritoine et de la plèvre (4) (1 fois pendant la vie et 2 fois après la mort). MM. Widal et Sicard ont obtenu la réaction d'une façon intense avec la sérosité des vésicatoires.

---

(1) Chez les animaux infectés avec le bacille d'Eberth, la réaction existait aussi bien dans le pus des abcès stériles que dans celui des abcès renfermant des bacilles typhiques, des staphylocoques, etc.

(2) ACHARD et BENSUAUDE. *Société méd. des hôp.*, 23 avril 1897.

(3) V. plus loin les expériences faites à ce sujet par M. Paul Courmont.

(4) ACHARD. *Soc. méd. des hôp.*, 4 décembre 1896.



La sérosité de l'œdème obtenue par la compression expérimentale produit aussi le phénomène de l'agglutination. Il est cependant à remarquer qu'il n'est pas facile de recueillir cette sérosité sans mélange d'une petite quantité de sang.

Chez les animaux l'humeur aqueuse nous a parfois donné la réaction agglutinante, ainsi qu'à MM. Widal et Sicard. Nous l'avons aussi obtenue chez l'homme 1 fois sur 3 examens faits à l'autopsie; dans ce cas l'humeur aqueuse recueillie 9 heures après la mort ne donnait qu'une faible réaction à 1 pour 10.

La réaction a fait constamment défaut dans le liquide céphalo-rachidien des typhiques (Widal et Sicard, 3 cas; Achard et Bensaude, 1 cas).

MM. Sabrazès et Rivière viennent cependant de rapporter un cas où cette sérosité agglutinait le bacille de Nicolaïer chez un chien inoculé avec le tétanos.

On a cherché d'autre part la réaction agglutinante dans les sécrétions proprement dites dans lesquelles se manifeste l'action élective d'un épithélium glandulaire.

Dans l'urine, MM. Widal et Sicard n'ont retrouvé la propriété agglutinante que d'une façon inconstante et variable.

Comme nous l'avons observé avec M. Achard (1) et comme l'ont vu ensuite MM. Thiercelin et Lenoble (2), le lait des nourrices atteintes de fièvre typhoïde exerce une action agglutinante sur le bacille d'Eberth. Nous nous

---

(1) ACHARD et BENSAUDE. *Soc. méd. des hôp.*, 31 juillet 1896, p. 679.

(2) THIERCELIN et LENOBLE. *Presse médicale*, 1896, p. 374.



sommes naturellement assurés que la réaction faisait défaut avec le lait des nourrices saines ou atteintes de maladies autres que la fièvre typhoïde. Nous avons obtenu également des résultats positifs avec le lait des lapines en lactation infectées par le bacille d'Eberth ou le vibrion cholérique.

Il importe dans ces recherches que le lait soit pur et fraîchement recueilli, sinon on observe des différences notables dans le phénomène de l'agglutination. Ces modifications ne dépendent pas seulement des changements de réaction du liquide car l'acidification ou l'alcalinisation légère du lait n'altère pas son pouvoir agglutinatif.

Les larmes possèdent ce pouvoir d'une façon intense, MM. Widal et Sicard ne l'ont vu manquer que 4 fois sur 14 dans la sécrétion lacrymale naturelle. Par contre ces auteurs ne l'ont constaté que rarement et à un faible degré dans les larmes provoquées artificiellement.

La bile recueillie à l'autopsie de 2 malades morts de fièvre typhoïde nous a fourni des résultats négatifs; dans un de ces cas ce liquide contenait le bacille d'Eberth à l'état de pureté. Mais cette absence de la réaction dans la bile n'est pas constante, car nous l'avons observé une fois chez le lapin et MM. Widal et Sicard l'ont constaté une fois sur 2 dans la bile humaine.

Les résultats obtenus par M. Achard et par nous ont toujours été négatifs dans la salive, dans le suc gastrique retiré à jeun de l'estomac de plusieurs malades et dans l'expectoration bronchique. Le liquide des vésicules séminales (Widal et Sicard), la sueur (Thiercelin et Lenoble) ne seraient pas non plus doués du pouvoir agglutinant.

M. P. Courmont a fait porter ses recherches sur le suc

des différents organes recueillis à l'autopsie. Il a pu ainsi démontrer l'existence de la propriété agglutinante à des degrés variables dans le sang du foie, de la rate, dans le suc des ganglions mésentériques, des reins, des ovaires et du corps thyroïde.

Pour terminer cette revue des diverses humeurs de l'organisme nous devons mentionner un fait curieux que nous avons observé avec M. Achard : c'est l'existence de la propriété agglutinante dans le liquide clair comme de l'eau de roche des kystes hydatiques du lapin.

La répartition de la substance agglutinante est donc soumise à de grandes variations. Mais comme l'ont fait remarquer M. Achard (1) et M. Widal, comme divers auteurs l'ont précisé par des mensurations (2), c'est toujours dans

(1) ACHARD et BENSUADE. *Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1896, n° 6, p. 759 et 760 et *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXIII, p. 503.

(2) Les mensurations pratiquées par MM. Widal et Sicard sont très démonstratives à cet égard :

	Humeurs.	Sérum.
Urine (homme). . . . .	1/10	1/700
Sérosité péricardique (homme). . . . .	1/60	1/350
Lait (chèvre). . . . .	1/400	1/600

Dans le tableau suivant (Courmont), les divers liquides ont été recueillis à l'autopsie d'un homme mort d'une fièvre typhoïde grave.

*Dose maxima de culture de bacille d'Eberth agglutiné par une goutte :*

Sérosité pleurale. . . . .	200
Sang du cœur. . . . .	100
Sang de la veine rénale. . . . .	100
Suc de l'ovaire. . . . .	100
Sérosité péritonéale. . . . .	100
Sang de la veine porte. . . . .	50
Sang des veines sus-hépatiques. . . . .	10
Sang de la veine splénique. . . . .	10
Suc splénique. . . . .	10
Bile. . . . .	10
Suc des ganglions mésentériques. . . . .	10
Sérosité péricardique. . . . .	10



le sang que cette propriété paraît exister au maximum et c'est du sang qu'elle passe secondairement en proportions variables dans les diverses humeurs.

Au cours de ses recherches sur la répartition de la substance agglutinante, M. Courmont a été frappé de la faible proportion de cette substance dans les organes où se localise le bacille d'Eberth. M. Ménétrier a, d'autre part, rapporté l'observation d'une fièvre typhoïde compliquée de pleurésie où le sérum sanguin donnait la réaction agglutinante tandis que l'épanchement pleural qui renfermait des bacilles d'Eberth ne la donnait pas. Rapprochant ces diverses constatations, M. Courmont émet l'hypothèse que le bacille typhique s'oppose par lui-même ou par ses toxines, à la production de la substance agglutinante et qu'il la détruit même dans les organes infectés. Il appuie cette façon de voir sur ce fait expérimental que le pouvoir agglutinant d'un sérum de typhique diminue considérablement lorsqu'on y cultive du bacille d'Eberth.

L'hypothèse de M. Courmont n'est pas à l'abri de toute critique : M. Achard a vu (expérience inédite) le sang d'un cobaye agglutinant le *Proteus* conserver pendant trois semaines son pouvoir agglutinant intact après avoir étéensemencé avec le *Proteus* (même échantillon) ou avec du staphylocoque doré.

MM. Widal et Sicard ont conservé dans un flacon du pus d'un âne fortement immunisé qui fourmillait de bacilles d'Eberth. Après être resté pendant 15 mois en contact avec le bacille typhique, ce pus possédait encore un pouvoir agglutinatif de 1 pour 13,000. Le pouvoir agglutinatif



du sérum sanguin de cet animal conservé également pendant 15 mois était de 1 pour 14,000 (1).

La présence du bacille infectant dans une humeur ne suffit donc pas toujours à expliquer l'absence ou la diminution de la réaction agglutinante. Nous avons vu que la sécrétion provoquée la fait disparaître dans les larmes, que dans une même humeur et chez un même sujet elle peut varier, sans raison apparente d'un jour à l'autre, presque d'une heure à l'autre (Widal).

Les conditions qui régissent le passage des substances agglutinantes dans les divers liquides de l'organisme sont donc, dans l'état actuel de nos connaissances, impossibles à préciser. On sait seulement que ces substances sont retenues par le filtre de porcelaine lorsqu'on opère avec l'urine ou avec le lait, qu'elles le traversent au contraire lorsqu'on opère avec le sérum. Nous avons recherché aussi avec M. Achard quelle résistance leur opposent les membranes usitées pour la dialyse. En disposant dans de petits dialyseurs stérilisés à l'autoclave du sérum agglutinant et du bouillon non ensemencé, nous avons vu exceptionnellement le bouillon acquérir la propriété agglutinante après un contact prolongé. Mais ces résultats étaient dus probablement à un vice d'expérience, car en opérant dans des conditions meilleures, avec des dialyseurs plus grands, non soumis à l'action de la chaleur, et en filtrant à travers la

---

(1) M. COURMONT (*thèse* de Lyon, 1897, 9 juillet) ne trouve pas l'expérience de MM. Widal et Sicard contraire à son hypothèse. « Il n'est pas dit, écrit-il, si, comme dans nos expériences *in vitro* les bacilles ont continué à se développer dans le sérum de ce pus ». L'expérience de M. Achard répond à cette objection.



membrane au moyen de la trompe afin de diminuer la durée de l'expérience, nous n'avons pas vu se produire le passage de la propriété agglutinante.

« Il est évident, écrit M. Achard, que ces résultats, obtenus *in vitro*, ne sauraient s'appliquer tels quels à la diffusion qui s'opère dans l'organisme vivant. Le passage des éléments du plasma à travers les membranes, vasculaires, séreuses, glandulaires, est infiniment plus complexe que celui qui s'accomplit à travers un filtre ou une membrane à dialyse. Il se montre avec un caractère électif pour une membrane ou une catégorie de membranes analogues ; il comporte des variations parfois grandes et dont la raison n'est pas actuellement connue. Or, ces apparentes irrégularités se retrouvent précisément lorsqu'on étudie la propriété agglutinante ».

## II. Passage de la propriété agglutinante à travers le placenta.

Le placenta, barrière pourtant si fragile, peut s'opposer au passage de la propriété agglutinante. M. G. Etienne, MM. Charrier et Apert ont constaté ce fait chez le fœtus humain et nous l'avons vérifié avec M. Achard chez le lapin. Mais à ces faits négatifs s'opposent les observations de MM. Chambrelent et R. Saint-Philippe et de M. Mossé qui établissent que, dans la fièvre typhoïde humaine, la propriété agglutinante peut se transmettre de la mère au fœtus. Des exemples de ce passage ont été observés expérimentalement par MM. Widal et Sicard dans l'infection éberthienne, par MM. Lannelongue et Achard dans l'infection par le *Proteus* et par M. Achard et par nous dans l'infection cholérique.

Dans ce dernier cas il s'agissait d'une femelle de cobaye soumise depuis 3 mois  $1/2$  aux inoculations et dont le sang possédait un pouvoir agglutinatif intense. Elle met bas deux petits : l'un mort-né, son sang donne une réaction très marquée, l'humeur aqueuse et la bile ne donnent rien, le contenu gastrique donne une faible réaction, mais il est mélangé d'un peu de sang ; l'autre est vivant, son sang donne fortement la réaction, la conserve trois semaines. Le lait maternel donne la réaction. Cette même femelle vient d'avoir une nouvelle portée de 2 petits : l'un est mort-né, l'autre borgne. Ce dernier agglutine fortement le vibrion cholérique encore 7 jours après la naissance. Ce cas et un autre rapporté par M. Achard dans l'infection par le *Proteus* rappellent la très intéressante observation de fièvre typhoïde humaine publiée par M. Mossé : comme dans celle-ci, les petits nés avec le pouvoir agglutinant l'ont conservé un certain temps après la naissance.

Dans les faits expérimentaux positifs que nous venons de rapporter, le liquide amniotique possédait un pouvoir agglutinatif, en général supérieur à celui du sang fœtal. Les petits qui ont vécu n'ont présenté aucun signe d'infection et ceux mort-nés n'ont donné aucune culture après ensemencement. Le passage de la propriété agglutinante ne peut donc pas être attribuée à l'infection fœtale (Achard). « C'est donc par diffusion des humeurs qu'a dû s'opérer la transmission fœtale de la propriété agglutinante du sang maternel, et il faut reconnaître que le placenta même sain et capable d'arrêter les germes n'oppose à cette propriété qu'une barrière imparfaite ; comme le fait un filtre de porcelaine, il n'en retient qu'une partie et la laisse passer à un degré moindre, dans le sang fœtal, qui peut garder ainsi, quelque



temps encore après la naissance, l'impression et comme le souvenir de l'infection maternelle (Achard) (1) ».

Ayant remarqué au cours de ses expériences que dans les cas négatifs il s'agissait d'animaux n'ayant subi qu'une ou deux inoculations : qu'au contraire, les cas positifs concernaient des animaux soumis à des inoculations répétées, M. Achard émet l'hypothèse que l'intensité du pouvoir agglutinant dans le sang maternel est la raison — ou du moins l'une des raisons — de sa transmission au fœtus.

### III. Présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin.

Il paraît résulter de toutes ces recherches que c'est le *sang de la circulation générale qui contient les substances agglutinantes au maximum*. C'est le sang qui les répand dans tout l'organisme et c'est du sang qu'elles paraissent passer en proportions variables dans les diverses humeurs et parfois même à travers le placenta. C'est aussi dans le sang que les substances agglutinantes paraissent se conserver le plus longtemps : en effet, chez une nourrice atteinte de fièvre typhoïde, nous avons vu avec M. Achard la réaction, très nette dans le lait pendant toute la maladie, disparaître de cette sécrétion pendant la convalescence alors qu'elle persistait dans le sang.

Il était donc intéressant à rechercher *quelle est la partie du sang qui renferme les substances agglutinantes*. Est-ce le plasma ? ou est-ce les éléments figurés et en particulier les leucocytes ?

---

(1) Ch. ACHARD. Sur le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta. *Société de biol.*, 6 mars 1897, p. 255.

L'étude des divers liquides de l'organisme nous montre tout d'abord des faits qui nous semblent plus difficiles à interpréter par le passage des globules blancs que par la diffusion des substances répandues dans le plasma. Nous avons vu que certains liquides qui normalement sont dépourvus d'éléments figurés du sang ne sont nullement privés de la propriété d'agglutiner les microbes. L'existence de la propriété agglutinante dans le liquide clair comme l'eau de roche des kystes hydatiques du lapin nous semble impossible à interpréter autrement que par une transsudation à travers la membrane kystique. En tout cas ce n'est pas la présence ou l'absence des leucocytes qui suffirait à expliquer pourquoi nous n'avons pas trouvé la propriété agglutinante dans la salive, le suc gastrique, la bile, l'expectoration bronchique alors qu'elle a été rencontrée dans le lait, les larmes, l'humeur aqueuse. Mais ce ne sont là que des arguments indirects.

Des expériences minutieuses que nous avons entreprises sous la direction de M. Achard montrent d'une façon évidente que les substances agglutinantes existent dans le plasma et que les leucocytes vivants séparés du plasma primitif ne retiennent pas en eux la propriété agglutinante.

La principale difficulté que nous avons rencontrée au cours de ces expériences résulte de la coagulation du sang. Pour l'éviter nous avons utilisé le pouvoir anticoagulant de l'extrait de têtes de sangsues. Lorsqu'on prépare cet extrait avec l'eau salée à 7 pour 1000 ou avec du sérum normal, on obtient un liquide qui n'altère point les éléments figurés du sang : les leucocytes conservent intacts leur vitalité, leur mobilité et la



faculté d'absorber les grains de carmin. Enfin, ce liquide ne met aucun obstacle au phénomène d'agglutination.

Il est facile d'obtenir le sang par piqure d'un doigt et de le recueillir directement dans un tube de verre qui renferme l'extrait de sangsues, afin d'éviter que le sang, coulant le long des parois, s'y coagule. Il importe, la prise de sang effectuée, d'agiter le tube pour que le mélange soit bien homogène et que la couche supérieure ne soit pas constituée seulement par du liquide anticoagulant. En général, le mélange avec lequel nos expériences ont été faites se composait d'une partie de sang pur pour une ou deux de liquide anticoagulant.

Si l'on abandonne quelque temps au repos ce sang incoagulable, dans un tube ou un récipient assez étroit, on voit bientôt se déposer les globules rouges, tandis que la couche supérieure s'éclaircit peu à peu, devient transparente et ne contient plus aucun élément figuré, comme on peut le vérifier par l'examen au microscope. On peut aussi plus rapidement obtenir du plasma sans globules en soumettant le sang à la centrifugation. Quel que soit le procédé employé, nous avons constaté que *ce plasma privé de tout élément figuré reste parfaitement doué du pouvoir agglutinant.*

Comparant ensuite ce plasma à la couche profonde qui renferme les globules, blancs et rouges, nous n'avons pas noté de différence bien nette dans leur pouvoir agglutinant.

Nous avons cherché alors à isoler les globules blancs en proportion plus forte que dans le sang normal, par rapport aux globules rouges. En abandonnant un certain temps à lui-même du sang mélangé d'extrait de sangsues, nous avons vu quelquefois se former, peu de temps avant la coagulation, une couche intermédiaire, située immédiatement au-dessus du dépôt rouge foncé formé par les globules rouges : cette couche, trouble et comme laiteuse, renfermait de très nom-

breux leucocytes. Toutefois la formation de cette couche leucocytaire nous a paru très rare en opérant avec le sang humain. Le sang d'un âne immunisé contre le bacille d'Eberth, et mis fort obligeamment à notre disposition par M. Widal, nous l'a donnée d'une façon bien plus nette.

Mais le procédé qui nous a paru le meilleur et le plus sûr pour obtenir des globules blancs du sang en proportion très grande, consiste à filtrer le sang, mélangé comme précédemment à de l'extrait de sangsues, sur un tampon d'ouate imbibé lui-même d'extrait de sangsues et retenu par un léger étranglement dans un tube de verre ayant environ un centimètre de diamètre. Le tampon d'ouate doit être très modérément tassé et permettre l'écoulement du liquide sanguin sans qu'il soit besoin de recourir à l'aspiration au moyen de la trompe. On verse dans le tube, petit à petit, avec une pipette le sang à filtrer, qui s'écoule au fur et à mesure, après avoir traversé le tampon d'ouate où sont retenus la plupart des leucocytes. Pour plus de sûreté, on fait repasser une ou deux fois de suite le sang déjà filtré, et il est facile de s'assurer par l'examen au microscope qu'il renferme beaucoup de globules rouges et d'hématoblastes, mais qu'il est à peu près dépourvu de leucocytes. La filtration terminée, on retire avec précautions le tampon, après avoir coupé le tube de verre à son niveau, puis on en exprime aussi complètement que possible, avec une pince à forcipressure, le liquide qui l'imbibait, et on le recueille dans un petit godet de verre. Ce liquide exprimé contient toujours beaucoup de globules rouges et d'hématoblastes, mais aussi une très forte proportion de globules blancs.

Or, en comparant ce plasma très riche en leucocytes au plasma privé d'éléments figurés, obtenu comme il a été dit plus haut, après dépôt des globules ou centrifugation, nous



avons trouvé que le pouvoir agglutinant est sensiblement le même pour l'un et pour l'autre. Quelquefois seulement, dans nos expériences, une différence légère s'est montrée en faveur du plasma contenant beaucoup de leucocytes; mais cette différence s'expliquerait d'ailleurs aisément, car l'extrait de sangsues étant moins dense que le plasma, la couche superficielle du mélange de sang et d'extrait de sangsues, dépourvue d'éléments figurés, peut renfermer une proportion un peu plus forte de cet extrait que la couche profonde. Nous n'avons pas trouvé non plus de différence entre le plasma sans globules et le sérum, pour un même échantillon de sang, dilué dans les mêmes proportions avec le liquide anticoagulant.

Ainsi, dans ces expériences, *la présence de très nombreux globules blancs et rouges n'a pas augmenté d'une façon notable le pouvoir agglutinant du plasma.*

Toutefois, ces expériences sont passibles de quelques reproches. Tout d'abord, la mesure du pouvoir agglutinant n'a pas une rigueur mathématique, et s'il s'agit d'un sang le possédant à un degré assez élevé, il est nécessaire de faire des dilutions assez étendues pour atteindre le point auquel il ne donne plus ou donne à peine la réaction, et apprécier ainsi les différences qui peuvent exister entre le plasma pur et le plasma riche en leucocytes. Cette dilution, qui doit être rigoureusement égale pour les deux échantillons comparés, peut être déjà une cause d'inexactitude. En outre, il est malaisé de saisir d'une façon précise le point où il convient de s'arrêter, la réaction ne cessant pas brusquement, mais décroissant progressivement à mesure que la dilution augmente. La comparaison de deux



réactions très atténuées est alors fort délicate et souvent incertaine.

A cette première cause d'erreur s'en ajoute une seconde. On pourrait, en effet, objecter que, malgré la survie de la plupart des leucocytes, un petit nombre d'entre eux ont succombé pendant la durée assez longue du dépôt des globules ou pendant la centrifugation, et soutenir que ces quelques leucocytes morts ont communiqué au plasma la propriété agglutinante.

Il importe donc de faire une expérience complémentaire qui élimine entièrement l'erreur pouvant provenir du plasma doué d'une propriété d'emprunt, et qui permette d'apprécier les qualités qui subsistent dans les seuls leucocytes. Mais il est nécessaire pour cela de débarrasser complètement les globules blancs du plasma doué du pouvoir agglutinant.

On réalise l'expérience en filtrant le sang comme précédemment sur un tampon d'ouate, de manière à recueillir les leucocytes en grand nombre, puis en lavant ce tampon et les leucocytes qu'il renferme par un courant de sérum normal mélangé d'extrait de sangsues. Pour cela, on introduit le sérum destiné au lavage dans le tube même qui renferme le tampon et qui a servi à filtrer le sang. Le liquide traverse le filtre d'ouate et entraîne un assez grand nombre de globules rouges, ce qui fait que le tampon se décolore assez vite, mais la plupart des globules blancs restent adhérents au tampon. Pendant que s'accomplit le lavage, on essaie de temps en temps la réaction agglutinante avec le liquide qui s'écoule après avoir traversé le filtre. Lorsque ce liquide a cessé de donner la réaction, on arrête le lavage, on retire le tampon et on l'exprime comme il a été dit plus haut. On peut alors



comparer d'une part les dernières gouttes du liquide de lavage, qui sont à peu près dépourvues d'éléments figurés, et d'autre part le liquide qui imbibait le tampon et qui renferme une proportion considérable de leucocytes (3,000 environ pour 6,000 globules rouges, après filtration d'un demi-centimètre cube de sang). Or, ce dernier liquide, si riche en leucocytes, ne produit pas plus que le liquide de lavage l'agglutination des bacilles. Pourtant les leucocytes restent bien vivants, ce dont on peut s'assurer par l'absorption des grains de carmin ; d'ailleurs, l'expérience ne demande que peu de temps (à peine une demi-heure) et le liquide employé au lavage est en petite quantité (2 ou 3 centimètres cubes).

On peut donc conclure que *les leucocytes vivants, séparés du plasma primitif, n'ont pas retenu en eux la propriété agglutinante.*

Cette perte est, d'ailleurs, définitive, car si, après l'expérience précédente, on laisse vivre les globules blancs quelque temps dans du sérum à l'étuve, on constate qu'ils ne récupèrent pas la propriété disparue. Si on les tue alors par un chauffage à 50°, le sérum dans lequel ils ont pu, en mourant, exsuder leur contenu, ne l'a pas non plus acquise.

C'est donc dans le plasma et non dans les éléments figurés que s'accumulent les substances agglutinantes du sang.

MM. Widal et Sicard<sup>(1)</sup> sont arrivés, en même temps que nous, aux mêmes résultats. En laissant déposer le sang rendu incoagulable par l'addition d'oxalate de potasse, ces auteurs ont constaté que le plasma sanguin pur et le plasma

---

(1) WIDAL et SICARD. *Académie de méd.*, 29 septembre 1896.

riche en leucocytes avaient un pouvoir agglutinant sensiblement égal.

Mais ni nos expériences avec M. Achard, ni celles de MM. Widal et Sicard, n'autorisent à croire que les leucocytes ne jouent aucun rôle dans la formation des substances agglutinantes. On sait d'ailleurs qu'ils prennent une part importante dans la production des substances bactéricides (alexines) et des substances lysogènes (qui amènent la transformation granuleuse des microbes).

---



## CHAPITRE IV.

### NATURE DE LA SUBSTANCE AGGLUTINANTE.

#### I. — Propriétés de la substance agglutinante.

De même que l'on a attribué les propriétés bactéricides et antitoxiques du sérum à des substances particulières : les alexines et les antitoxines, de même on a voulu expliquer ses propriétés lysogènes (qui produisent la transformation granuleuse des microbes) et ses propriétés agglutinantes par l'existence des substances lysogènes et des agglutinines.

De ces diverses substances seules les antitoxines ont pu être isolées (1). Les autres substances (alexines, agglutinines, etc.) sont hypothétiques et ne sont connues que par leurs effets.

On sait seulement que les substances agglutinantes sont extrêmement tenaces. M. Achard (2) a montré que la lumière diffuse pendant des jours et des semaines n'altère en rien la propriété agglutinante du sérum typhique. Cette propriété résiste également à la dessiccation comme l'ont montré MM. Widal et Sicard et à la putréfaction comme nous l'a-

---

(1) BRIEGER et BOER. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1896, p. 783, cité d'après C. Fraenkel.

(2) ACHARD. *Société méd. des hôp.*, 31 juillet 1896, p. 682.

vons prouvé avec M. Achard. Nous avons abandonné à l'air le cadavre d'un lapin possédant un pouvoir agglutinatif intense ; nous n'avons trouvé aucune différence dans la réaction agglutinante recherchée pendant la vie et après 10 jours de putréfaction. Nous possédons d'autre part depuis environ 1 an du sérum typhique souillé par des infections secondaires. Ce sérum donne encore actuellement la réaction ; bien que nous n'ayons pas fait de mensurations précises, il nous semble cependant que ce pouvoir agglutinant a subi une légère diminution. La présence dans le lait d'une nourrice typhique de la réaction agglutinante nous (1) a permis d'étudier l'influence que la chaleur exerce sur cette propriété ; avec le lait, en effet, on n'est pas arrêté comme avec le sérum par la coagulation de l'albumine. Nous avons vu qu'un séjour prolongé à 60° ne modifie pas cette propriété. Nos résultats ont été confirmés par MM. Widal et Sicard (2) avec le lait d'une chèvre inoculée depuis 3 semaines avec le bacille d'Eberth. Cependant dans les expériences de ces auteurs le lait chauffé à 80° ne déterminait pas la moindre réaction ; dans nos expériences, au contraire, il existait des traces d'agglutination à 100°. Ces différences tiennent peut-être à la nature du lait ou à l'intensité du pouvoir agglutinatif qui n'était pas le même dans les deux cas.

M. Hayem (3) a fait voir que le chauffage du sérum typhique

---

(1) ACHARD et BENSUADE. *Société méd. des hôp.*, 31 juillet 1896, p. 680.

(2) WIDAL et SICARD. *Bulletin de l'Acad. de méd.*, 29 septembre 1896 et *Société méd. des hôp.*, 15 janvier 1897.

(3) G. HAYEM. Sur la persistance de la propriété agglutinante du sérum



à 57°, 59° et même 63° ne modifie en rien son pouvoir agglutinatif. Ce fait était intéressant à signaler car, ainsi que M. Hayem l'a montré le premier, ces températures sont en quelque sorte critiques pour les propriétés physiologiques des sérums et des sérosités. C'est d'ailleurs, en s'inspirant des recherches de M. Hayem que Buchner et M. Daremberg ont découvert que les propriétés bactéricides et globulicides des sérums disparaissent après chauffage à 57-59 degrés.

Nous avons montré avec M. Achard que les membranes usitées pour la dialyse s'opposent en général au passage de la substance agglutinante. On sait aussi que ces substances sont retenues par la bougie Chamberland lorsqu'on opère avec l'urine (Widal) ou avec le lait (Achard et Bensaude), qu'elles le traversent au contraire en partie lorsqu'on opère avec une humeur à pouvoir agglutinatif élevé.

Les substances agglutinantes se comportent donc à l'égard des filtres de porcelaine comme les substances albuminoïdes. Les recherches chimiques de MM. Widal et Sicard (1) ont montré d'autre part ce fait fort intéressant que les substances agglutinantes sont retenues par diverses albumines du plasma et des humeurs (fibrinogène, globuline, caséine). Mais les expériences de ces auteurs n'ont pas pu établir si la substance agglutinante est elle-même de nature albuminoïde ou si elle est simplement entraînée dans les humeurs par les substances albuminoïdes qui s'y trouvent en solution.

---

des typhiques après chauffage à 57-59 degrés. *Société méd. des hôpitaux*, 8 janvier 1897, p. 18.

(1) WIDAL et SICARD. *Académie de méd.*, 29 septembre 1896.

La seule chose qu'on sache c'est que chez les typhiques dont le sérum possède un pouvoir agglutinatif intense, l'urine peut renfermer de l'albumine sans donner la réaction agglutinante (Achard et Bensaude).

MM. Widal et Sicard ont vu d'autre part la substance agglutinante s'éliminer par l'urine même lorsque cette urine ne contenait pas trace d'albumine.

Kraus (1) vient de faire tout récemment une constatation qui éclaircira peut-être la nature et l'origine de la substance agglutinante. En mélangeant à l'étuve (37°) des sérums cholériques et typhiques avec des cultures *filtrées* de vibron cholérique et de bacille d'Eberth, il a vu au bout d'un certain temps les cultures se troubler puis un précipité finement granuleux s'y former. Le précipité obtenu avec les cultures cholériques lui a donné les réactions des albuminates alcalins et des peptones.

Nous nous empressons cependant d'ajouter que nous n'avons pas pu confirmer les résultats obtenus par Kraus en opérant avec des cultures filtrées du *Proteus*.

*En résumé.* — Les substances agglutinantes sont douées d'une grande résistance. Elles ne sont pas modifiées par l'action de la lumière solaire, de la chaleur modérée, de la dessiccation et de la putréfaction. Elles sont, en général, arrêtées par le filtre de porcelaine et par les membranes usitées pour la dialyse. Elles sont retenues par les substances albuminoïdes des humeurs, mais nous ne savons pas si elles sont de nature albuminoïde.

---

(1) KRAUS. *Société Impérial-Royale des médecins de Vienne*, 30 avril 1897. V. *Semaine médicale*, 12 mai 1897.



II. — Formation et destruction de la substance agglutinante dans l'organisme.

Mais si l'on commence à pénétrer la nature des substances agglutinantes, leur origine reste assez mystérieuse.

Il est bien vraisemblable qu'elles résultent de l'action réciproque des cellules de l'organisme et des microbes ou de leurs produits de sécrétion; toutefois on ne sait d'une façon positive quels éléments participent à leur formation. Tous les modes d'inoculation peuvent leur donner naissance ainsi que nous l'avons montré avec M. Achard : elles se développent après l'introduction expérimentale des microbes dans les veines, sous la peau, dans les séreuses, dans les cavités muqueuses, pourvu que cette introduction y détermine des lésions, ce qui arrive par exemple, après l'injection dans la vessie suivie de ligature temporaire de la verge; mais si la muqueuse reste saine, si le microbe demeure à la surface interne de l'organisme sans pénétrer dans les tissus, elles ne se forment pas, et c'est ainsi que chez les animaux de laboratoire, l'ingestion des cultures en grande quantité reste sans effet à ce point de vue (1); un cobaye à qui nous avons fait ingérer en 20 jours 30 cultures de bacille d'Eberth sur gélose n'a jamais présenté la réaction dans son sérum (2).

Nous avons pu, d'autre part, observer avec M. Achard un

---

(1) ACHARD. *Société méd. des hôp.*, 31 juillet 1896, p. 676.

(2) M. REMLINGER (*Soc. biol.*, 10 juillet 1897) a cependant vu apparaître la réaction agglutinante dans le sang des lapins et des cobayes auxquels il faisait manger des salades arrosées avec des cultures de bacilles d'Eberth.

enfant nourri au sein par sa mère atteinte de fièvre typhoïde : le sang de cet enfant n'avait pas la propriété agglutinante, bien que le lait maternel la possédât à un degré élevé. MM. Thiercelin et Lenoble ont fait la même constatation.

L'injection sous-cutanée de cultures de bacilles d'Eberth stérilisées à la bougie de porcelaine (Widal) et l'inoculation intraveineuse d'une petite quantité de toxine typhoïde soluble (Chantemesse) font apparaître la réaction agglutinante chez l'animal.

MM. Lévy et Bruns ont montré que la réaction s'observait également après l'injection intraveineuse des cultures filtrées du vibron cholérique, du bacille pyocyannique et du *Proteus*. Les expériences de M. Bordet et de M. Widal prouvent que la réaction agglutinante se trouve dans le sang déjà au bout de quelques heures lorsqu'on injecte à un cobaye du sérum ayant un pouvoir agglutinatif élevé.

Chez l'homme sain les inoculations sous-cutanées de cultures de vibrions cholériques ou de bacille d'Eberth confèrent au sang la propriété agglutinante, ainsi que le prouvent les recherches de Pfeiffer et Kolle et de Wright et Semple sur les sujets vaccinés artificiellement contre le choléra (1) et la fièvre typhoïde.

Les substances agglutinantes apparaissent ordinairement

---

(1) Dans les recherches de Pfeiffer et Kolle, la réaction a été constatée le 9<sup>e</sup> jour après l'inoculation du vibron cholérique à l'homme. Nous ne savons pas si elle a été recherchée plus tôt. Auparavant, Kolle s'était inoculé à lui-même et à 14 autres individus sains successivement des cultures mortes et des cultures vivantes d'un vibron cholérique très virulent et il avait vu le sang acquérir la propriété de transformer les vibrions en granules 5 jours après la 1<sup>re</sup> inoculation. *Centralblatt bakteriolog.*, vol. XIX, nos 4 et 5.



dans le sang de l'animal le 3<sup>e</sup> ou le 4<sup>e</sup> jour qui suit l'inoculation des microbes, ainsi que nous l'avons montré avec M. Achard.

Il faut généralement attendre 5 jours (Chantemesse, Lévy et Bruns), ou même 8 jours (Widal) pour la voir apparaître après l'injection de cultures filtrées.

La formation des substances agglutinantes dans l'organisme exige donc une sorte de période d'incubation. Elles semblent d'autre part se montrer dans le sang d'une façon brusque et non pas progressivement.

« On ignore, écrivions-nous avec M. Achard (*Arch. de Méd. expérimentale*, nov. 1896, p. 759), si, avant d'exister dans le sang, elles se trouvent en quelque partie de l'organisme où elles se formeraient d'abord. Quelques tentatives expérimentales que nous avons faites en vue de préciser ce point sont restées sans résultat : après une injection sous la peau ou dans une séreuse, nous n'avons jamais vu le pouvoir agglutinant apparaître au point d'inoculation avant d'exister dans le sang (1). Il semble donc que l'élaboration complète des substances agglutinantes ne se fasse pas

---

(1) Dans une première série d'expériences, nous avons injecté de fortes doses de cultures stérilisées de bacille d'Eberth dans le tissu cellulaire de l'oreille, dans les veines de lapins et dans la cavité pleurale des cobayes et de lapins et nous avons recherché 2 fois par jour la réaction agglutinante dans la sérosité purulente de ces foyers d'inoculation. Dans une 2<sup>e</sup> série d'expériences, nous avons pratiqué des injections intrapéritonéales de bacilles morts à un lot de 4 cobayes que nous avons sacrifiés ensuite, de façon à examiner le liquide péritonéal le 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> jour de l'inoculation. Au cours de ses recherches sur l'agglutination dans la peste, Paltauf a vu la réaction agglutinante manquer dans la sérosité des abcès provoqués par l'inoculation à un moment où il existait déjà dans le sang.

d'abord en ce lieu, ou du moins il faudrait admettre que, si elle s'y produit, ces substances sont aussitôt absorbées et diffusées de là dans tout l'organisme, en sorte que c'est toujours le sang qui les contient au maximum ».

Quelque temps après, la même idée est exprimée à peu près dans les mêmes termes par M. Arloing (*Soc. de Biologie*. 30 janvier 1897) :

« La masse sanguine, d'après nos études, a paru renfermer cette substance à son plus haut degré de concentration. Mais la matière agglutinante prend-elle naissance dans le milieu sanguin, ou y est-elle simplement déversée ? Dans cette dernière hypothèse, elle proviendrait vraisemblablement de la lésion spécifique. Cependant, il est singulier qu'elle ne soit pas plus abondante dans le foyer péricapneumonique que dans le sang. Cette particularité conduit à penser que le foyer se borne à émettre une substance qui devient le point de départ de la formation de la matière agglutinante dont le théâtre principal serait dans la masse sanguine ».

En étudiant l'époque de la disparition de la réaction agglutinante dans le sang des typhiques, nous avons vu que dans certains cas exceptionnels elle semble pouvoir persister indéfiniment. Habituellement elle disparaît au bout de quelques semaines ou de quelques mois chez les convalescents de fièvre typhoïde, au bout de quelques jours chez les animaux nouveau-nés qui l'ont en eux (Achard).

Les propriétés agglutinantes du sang se comportent d'ailleurs au point de vue de leur apparition et de leur disparition comme les propriétés immunisantes.

Elles apparaissent et disparaissent très rapidement lorsque



l'agglutination est passivement acquise par des injections d'un sérum fortement agglutinatif (Widal). Elles s'installent lentement et persistent longtemps, lorsque l'agglutination est activement acquise par des injections de cultures microbiennes ou de toxines.

Le problème de la disparition des substances agglutinantes appelle de nouvelles investigations. On ne peut faire que des hypothèses pour le moment. D'après M. Courmont, ainsi que nous l'avons dit plus haut, les microbes ou les sécrétions détruisent la substance agglutinante dans les organes infectés ou directement intoxiqués.

Ayant constaté que le foie, la rate, est dépourvu de pouvoir agglutinant chez les animaux infectés par le pneumobacillus bovis, M. Arloing pense que la substance agglutinante est plus ou moins détruite ou éliminée par ces glandes. La rate la détruirait avec plus de rapidité et d'intensité que les autres glandes.

### III. — Rapports de la propriété agglutinante avec les autres propriétés du sérum et avec l'immunité et l'infection.

Dans un même sérum la propriété agglutinante paraît pouvoir être dissociée de la propriété *bactéricide* qui détruit les microbes et empêche leur développement, de la propriété *atténuante* qui diminue leur virulence, et de la propriété *lysogène* qui produit la transformation des microbes en granules.

En ensemençant du bacille d'Eberth dans du sérum pur des typhiques, MM. Widal et Sicard ont vu souvent les bacilles se développer sous forme de gros amas qui se pré-

cupitent au fond du tube. Ces auteurs ont conservé les bacilles au contact du sérum typhique pendant deux mois et demi.

Après ce long séjour, ces bacilles, bien qu'agglutinés, avaient gardé toute leur vitalité, comme le prouvait leur ensemencement dans du bouillon.

Pour rechercher les rapports qui existent entre la propriété agglutinante et la propriété *atténuante* d'un même sérum, il est nécessaire de s'adresser à une espèce microbienne plus virulente que le bacille d'Eberth. M. Nicolas s'est servi dans ses expériences du bacille de Loeffler, ensemencé dans du sérum antidiphtérique. Cet auteur est arrivé à la conclusion que la production de la réaction agglutinante par l'addition du sérum antidiphtérique en très faibles quantités à des cultures en pleine végétation de bacille de Loeffler s'accompagne d'une atténuation incontestable de la virulence de cet agent pathogène.

Mais ce fait ne saurait être généralisé. Déjà en 1893, M. Issaëff, élève de M. Metchnikoff, montrait que les cultures de pneumocoques conservaient toute leur virulence après l'agglutination par le sérum des vaccinés. Cet auteur a eu soin dans ses expériences de débarrasser les cultures microbiennes de toute trace de sérum en les lavant à l'eau physiologique et de les réensemencer dans du bouillon ordinaire.

Or cette culture fille en bouillon présentait une virulence bien supérieure à celle de la culture mère faite dans du sérum. Ceci n'aurait pas eu lieu si le sérum avait exercé une action atténuante sur les cultures du pneumocoque (1).

---

(1) D'après M. COURMONT. *Th. de Lyon*, 9 juillet 1897, le sérum des  
BENSAUDE.



Les rapports entre les *propriétés lysogènes* et les *propriétés agglutinantes* d'un même sérum ont soulevé de vives controverses dès les premiers travaux.

Pour Gruber, le phénomène de la transformation granuleuse de Pfeiffer (qui est dû à l'action lysogène du sérum) et le phénomène de l'agglutination sont sous la dépendance l'un de l'autre. D'après cet auteur, les modifications morphologiques des microbes présentant deux phases : dans une première, la membrane d'enveloppe des microbes gonfle et devient visqueuse, ce qui provoque l'immobilisation et la réunion en amas des microbes (phénomène de l'agglutination) ; dans une deuxième phase la membrane d'enveloppe ainsi modifiée devient perméable aux substances bactéricides du sérum. Ce sont ces substances qui amènent la transformation des bacilles en granules et leur dissolution. Ainsi, d'après Gruber, le phénomène de Pfeiffer est dû à l'action combinée des substances agglutinantes et des substances bactéricides.

On a fait de nombreuses objections à la théorie de Gruber. Pfeiffer et Kolle (1) ont tout d'abord constaté que le sérum des hommes soumis à des injections sous-cutanées de vibrions cholériques possède après cinq mois un pouvoir agglutinatif sensiblement égal à celui du sérum normal. Par contre, le sérum de ces mêmes sujets injecté dans le ventre du cobaye amène la transformation granuleuse des microbes à des doses 30 et 100 fois moindres que le sérum

---

typhiques recueilli pendant les premiers jours de la maladie favorise chez les cobayes l'infection par le bacille d'Eberth. Le pouvoir agglutinant d'un sérum serait entièrement distinct de ce pouvoir favorisant.

(1) PFEIFFER et KOLLE. *Centralblatt f. Bakteriol.*, XX, 15 août 1896.



normal. Le sérum d'un sujet vacciné pourrait donc conserver la propriété de transformer les bacilles en granules tout en ayant perdu celle de les réunir en amas. La propriété agglutinante et la propriété lysogène ne marchant pas toujours de pair, les substances agglutinantes et les substances lysogènes doivent être distinctes.

Un autre argument contre la théorie de Gruber a été apporté par M. Salimbeni (1). On sait d'après les recherches de Pfeiffer, de M. Metchnikoff et de M. Bordet que le phénomène de Pfeiffer se produit dans l'organisme et *in vitro*. Or il résulte des expériences de M. Salimbeni que le phénomène de l'agglutination n'apparaît qu'en dehors de l'organisme « à la façon de la coagulation du sang qui se produit à la sortie des vaisseaux » (Widal).

Enfin le gonflement de la membrane d'enveloppe des microbes sur laquelle est basée la théorie de Gruber a été cherché en vain par Pfeiffer, Bordet, etc.

Ces auteurs ont bien vu des modifications morphologiques des microbes au cours du phénomène de l'agglutination, mais celles-ci consistent surtout dans la déformation et l'atrophie des éléments.

Avec M. Achard nous avons cependant observé que sous l'influence du sérum antistreptococcique les grains du streptocoque subissent parfois une augmentation de volume très appréciable : ils deviennent saillants et prennent un aspect réfringent qui les fait ressembler à des vibrions cholériques ayant subi la transformation granuleuse. Il faut d'autre part rapprocher des constatations de Gruber celles

---

(1) TAURELLI SALIMBENI. Sur l'agglutination. 1<sup>er</sup> mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mars 1897, p. 277.



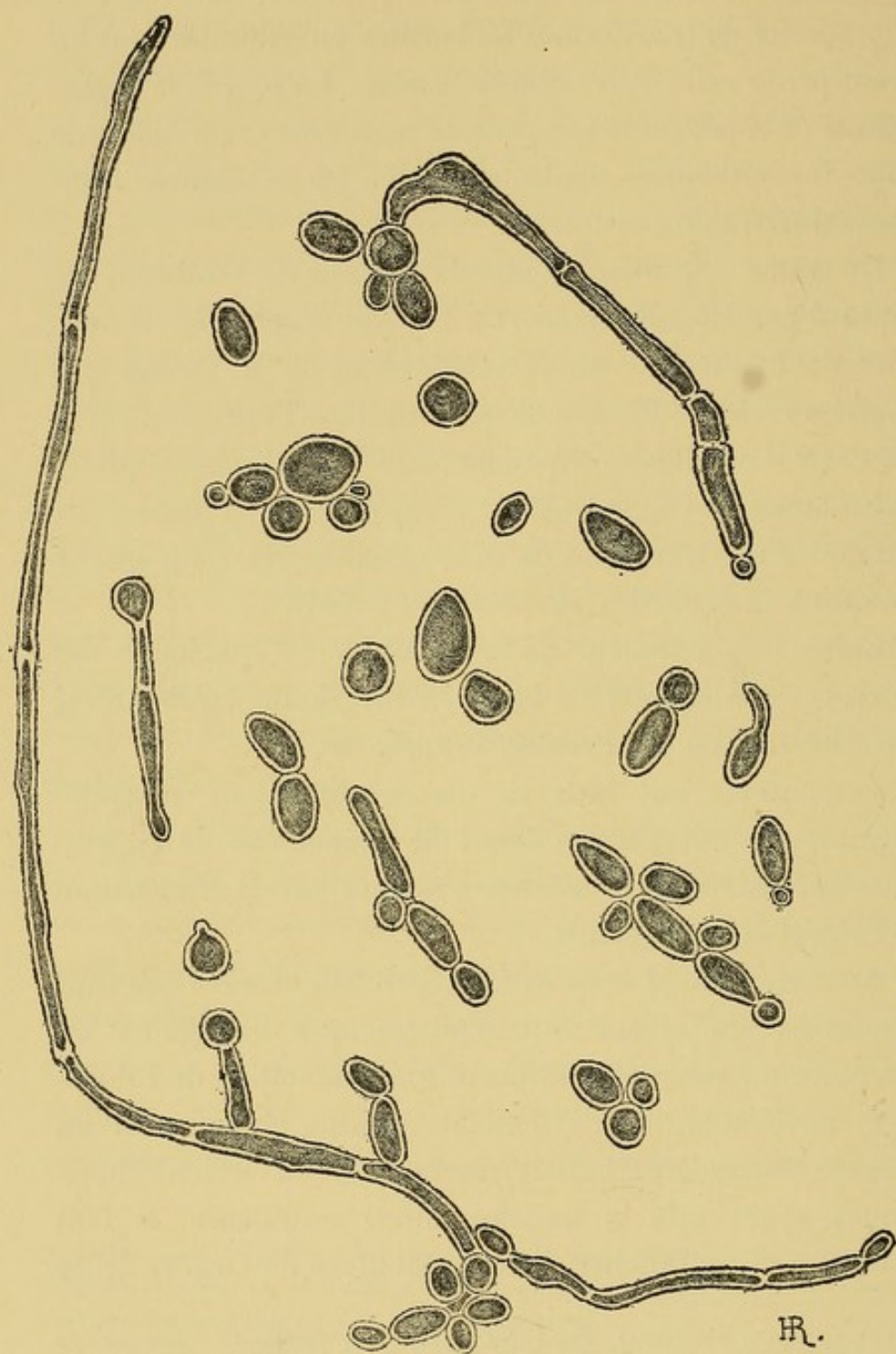


FIG. 8. — Aspect d'une culture d'*Oidium albicans* dans le sérum normal. — On aperçoit de beaux filaments mêlés à des formes en levure, pourvues généralement d'un bourgeon terminal ou latéral. Le protoplasma, non homogène, présente des parties claires et des parties foncées ; il est limité par une cuticule fort mince et incolore. (Empruntée au travail de M. Roger, *Revue génér. des sciences*, 30 sept. 1896).

faites par M. Roger sur l'oïdium albicum ensemencé dans du sérum d'animaux vaccinés contre l'oïdo-mycose.

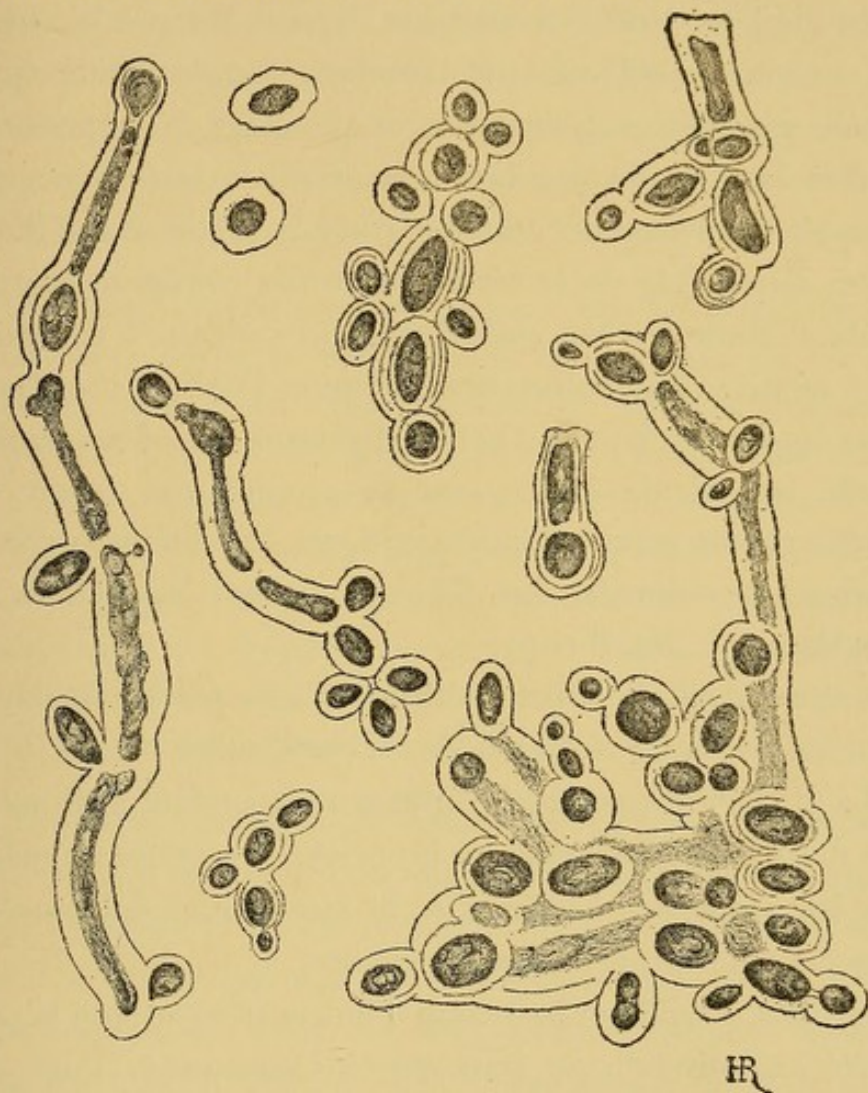


FIG. 2. — *Aspect d'une culture d'Oidium albicans dans du sérum de vacciné.* — Les éléments sont réunis en amas volumineux et entourés d'une masse hyaline incolore. Les levures et les filaments sont constitués par une masse protoplasmique entourée d'une cuticule fort épaisse.

« Mais, écrit M. Roger (1), les recherches sur l'oïdo-

---

(1) ROGER. *Revue générale des sciences*, 1896, p. 775.



mycose permettent de préciser le mécanisme du phénomène. En étudiant l'agglutinement des bacilles de la fièvre typhoïde et du choléra, Gruber avait émis l'hypothèse que le sérum des vaccinés contenait une substance agglutinante qu'il appelle glabrine ou glabrificine et qui aurait la propriété de gonfler la cuticule des bactéries. Cette assertion n'a été acceptée qu'avec une certaine réserve car il est difficile sinon impossible de la vérifier avec des organismes aussi petits. L'étude devient aisée quand on s'adresse à des parasites relativement volumineux comme l'oïdium ; on peut alors étudier facilement l'action du sérum qui effectivement gonfle la cuticule en laissant le protoplasma intact, et semble rendre cette cuticule visqueuse et adhérente ce qui explique la cohésion des éléments et leur disposition en zoogléas » (v. fig. 8 et 9).

Cette constatation fort intéressante faite par M. Roger est donc en faveur de la théorie émise par Gruber.

La plupart des auteurs continuent cependant à admettre que dans un même sérum les propriétés lysogènes de même que les propriétés bactéricides et atténuantes doivent être dissociées des propriétés agglutinantes.

Gruber, Pfeiffer et beaucoup d'autres pensent que la propriété agglutinante est inhérente à l'immunité. Pour ces auteurs la séro-réaction est une « *réaction d'immunité* ». Pour arriver à la conception du sérodiagnostic M. Widal a dû se débarrasser de cette idée. Il a montré que la réaction apparaît au cours de l'infection ; qu'elle peut disparaître dès les premières semaines de la convalescence à une période où l'immunité est le plus solide ; qu'elle peut exister pendant la période apyrétique quelques jours avant la rechute



chez des individus ne possédant pas l'immunité par conséquent.

En étudiant le sérum d'une malade de M. Achard (1) dont la propriété agglutinante avait disparu au 10<sup>e</sup> jour de la défervescence, nous n'avons trouvé aucune différence sous le rapport du pouvoir immunisant entre ce sérum et celui des malades atteints de fièvre typhoïde à la période d'état.

Dans ces expériences nous avons inoculé parallèlement 2 lots de cobayes de même poids. Les animaux du lot n° 1 ont reçu dans le péritoine du sérum de sujets se trouvant à la période d'état de la fièvre typhoïde. Les animaux du lot n° 2 ont été inoculés avec la même quantité de sérum d'une malade dont la propriété agglutinante avait disparu au 10<sup>e</sup> jour de l'apyrexie. Les animaux des deux lots recevaient, en même temps que le sérum ou 12 heures après, la même dose de culture pure de bacille d'Eberth (3 cc.) La survie a été sensiblement égale pour les cobayes du lot n° 1 et du lot n° 2.

Nous avons pu aussi constater que le pouvoir agglutinant déjà en voie de disparition augmente pendant la rechute.

M. Widal (2) s'était demandé tout d'abord si la séro-réaction n'était pas une *réaction d'infection*. Gruber rejette cette hypothèse. Pour lui une réaction ne peut mériter cette épithète si elle ne débute pas avec l'infection et si elle ne disparaît pas avec la mort du microbe dans l'organisme. Or, la réaction agglutinante persiste souvent longtemps après la guérison et, d'autre part, elle peut n'apparaître qu'après la période d'infection. Pour M. Chantemesse

---

(1) ACHARD. *Société méd. des hôp.*, 9 octobre 1896.

(2) *Soc. méd. des hôp.*, 9 octobre 1896.



la réaction agglutinante est le résultat d'une *intoxication*. Ce qui démontre que la séro-réaction est indépendante de l'immunité, c'est que chez un animal solidement immunisé, la séro-réaction va s'affaiblissant à partir des dernières inoculations de toxine, tandis que l'immunité ne fait que s'accroître.

Il nous paraît difficile à l'heure actuelle de fixer les rapports précis qui relient la séro-réaction à l'immunité et à l'infection.

Il n'en reste pas moins établi, ainsi que l'a montré M. Widal, que la réaction agglutinante que l'on observe pendant un temps chez les immunisés est dans l'immense majorité des cas une *réaction de la période d'infection*. Il est probable que la réaction agglutinante constitue une *réaction défensive* de l'organisme contre l'infection. Mais, ce n'est là qu'une hypothèse et la signification de la réaction agglutinante reste encore à démontrer (1).

---

(1) Dans un travail qui vient de paraître (*loc. cit.*), M. Courmont croit avoir démontré que le phénomène de l'agglutination est un phénomène de défense de l'organisme. Il a constaté que les cultures agglutinées de bacilles d'Eberth sont moins virulentes que les cultures pures. Mais les expériences de M. Courmont ne concordent pas avec celles de M. Issaëff relatées plus haut.

Considérant le phénomène de l'agglutination comme une réaction de défense de l'organisme, M. Courmont (*loc. cit.*) croit pouvoir tirer de la mensuration du pouvoir agglutinatif un élément de pronostic pour la fièvre typhoïde. D'après cet auteur, l'élévation du pouvoir agglutinatif est d'un bon pronostic surtout si elle atteint un chiffre élevé au moment où la température commence à céder. Inversement un pouvoir agglutinatif peu élevé, une courbe agglutinante, basse surtout à partir du 2<sup>e</sup> septenaire, est d'un pronostic défavorable. C'est le plus souvent l'indice d'une forme grave et prolongée de la maladie ou bien dans les formes légères cela doit faire redouter une rechute. On trouvera dans deux de nos observations (Obs. XXX et obs. LXIX) les conditions de la 2<sup>e</sup> proposition

IV. — Spécificité de la réaction agglutinante.

La question de la spécificité de la réaction agglutinante a donné également lieu à de nombreuses discussions.

On s'est d'abord demandé si le sérum typhique, le sérum cholérique, etc., etc., étaient les seuls sérums agglutinant les microbes correspondants.

M. Bordet a vu que le sérum de certains animaux neufs non infectés (cheval, etc.) exerce une action agglutinante sur le vibrion cholérique, le vibrion Metchnikovi, le bacille du tétanos, le coli-bacille, le bacille d'Eberth, et sur le streptocoque. Le sérum normal de l'homme impressionne parfois aussi le vibrion cholérique, le bacille d'Eberth, le coli-bacille.

Mais dans des dilutions suffisamment étendues, l'action agglutinante du sérum normal disparaît et celle du sérum des organismes infectés persiste.

Nous avons, d'autre part, fait voir avec M. Achard (v. infections par le bacille de Nocard) que le sérum des organismes infectés par le bacille de Nocard agglutine le bacille typhique. Or, le sérum de ces organismes ne possédait pas à l'état normal la propriété agglutinante à l'égard du bacille typhique. Il n'avait acquis cette propriété que passagèrement au cours de l'infection par le bacille de Nocard, bacille très voisin mais distinct du bacille d'Eberth. L'action aggluti-

---

de M. Courmont réalisées, et cependant il ne s'agissait pas de fièvres typhoïdes graves ni de fièvres typhoïdes à rechute.

Les recherches de M. Courmont sont fort intéressantes, mais il faudrait se garder d'en tirer des conclusions trop absolues.



nante dans ces cas n'était nullement comparable à l'action en quelque sorte physiologique des sérums normaux; elle tenait à la parenté du bacille de Nocard et du bacille d'Eberth. Il est toutefois à remarquer que le sérum des organismes infectés par le bacille de Nocard agglutinait le bacille typhique à un degré bien moindre que le sérum typhique.

D'autre part le vibrion cholérique, le bacille d'Eberth, etc., ne sont pas les seuls microbes se laissant réunir en amas par le sérum cholérique, le sérum typhique, etc.

Sur 24 échantillons de vibrions cholériformes examinés, Vagedes (1) en a trouvé 3 qui se laissaient agglutiner par le sérum cholérique.

On a aussi rencontré des microbes très voisins du bacille d'Eberth subissant l'influence du sérum typhique : tels sont le *bacillus enteridis* Gaertner (Gruber) (2), le bacille de Nocard (Gilbert et Fournier (3), Achard et Bensaude) (4), le *bacillus fœcalis alcaligenes* (Petruschky) (5), le bacille de la bactériémie du veau (Thomassen) (6). Ziemke (7) a rencontré une variété de coli-bacille (donnant de l'indol,

---

(1) VAGEDES. *Centralblatt f. Bakteriolog.*, vol. XX, p. 136.

(2) GRUBER et DURHAM. *Munch. med. Wochenschr.*, 31 mars 1896, n° 13, p. 285.

(3) GILBERT et FOURNIER. *Bulletin de l'Acad. de méd.*, 20 octobre 1896. Rapport de M. Debove.

(4) ACHARD et BENSAUDE. *Société de biol.*, 21 novembre 1896.

(5) *Centralbl. f. Bakt.*, février 1896, cité d'après Remlinger et Schneider, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1897.

(6) THOMASSEN. Une nouvelle septicémie des veaux. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 540. Le bacille découvert par M. Thomassen paraît se rapprocher beaucoup du bacille de Nocard.

(7) ZIEMKE *Deutsche méd. Wochenschr.*, 8 avril 1897, p. 237.

faisant fermenter la lactose) qui se laissait nettement impressionner par le sérum typhique dilué à 1 pour 50.

Mais ces divers microbes sont agglutinés par le sérum cholérique et le sérum typhique à un degré bien moindre que le vibrion cholérique et le bacille d'Eberth (1). Cette différence de degré est telle qu'elle peut servir à différencier le vibrion cholérique et le bacille d'Eberth des microbes voisins (2).

Il y a donc des transitions entre les microbes qui réagissent positivement et ceux qui réagissent négativement vis-à-vis d'un sérum. La propriété agglutinante n'est pas rigoureusement limitée au microbe infectant ; elle s'exerce aussi, mais à un degré moindre sur les espèces microbiennes voisines.

*Ce qui est donc spécifique ce n'est pas l'action agglutinante elle-même, mais le degré auquel elle s'exerce* (Achard).

Les partisans de la spécificité rigoureuse de la propriété agglutinante ne voient avec Loeffler et Pfeiffer dans les faits que nous venons d'énumérer qu'un argument de plus en faveur de leur opinion.

« Le microbe inoculé, écrit M. Widal, a impressionné

---

(1) Il est intéressant à rappeler qu'il existe un vibrion sûrement cholérique (vibrion de Massaouah) qui cependant n'est pas influencé par le sérum cholérique ordinaire. Van de Velde dit d'autre part avoir rencontré un échantillon de bacille d'Eberth authentique ne réagissant pas vis-à-vis du sérum antityphique de cheval et du sérum de deux malades atteints de dothiéntérie (dilution 1 pour 10). *Bulletin de l'Acad. Roy. méd. Belge*, 1897, p. 266.

(2) Lorsque l'on veut différencier par la réaction agglutinante deux races microbiennes voisines, il est nécessaire de fixer quelle est la dose minima de sérum qui agit sur chacune de ces races. Cette dose varie naturellement avec les microbes à examiner et avec le pouvoir agglutinatif du sérum employé.

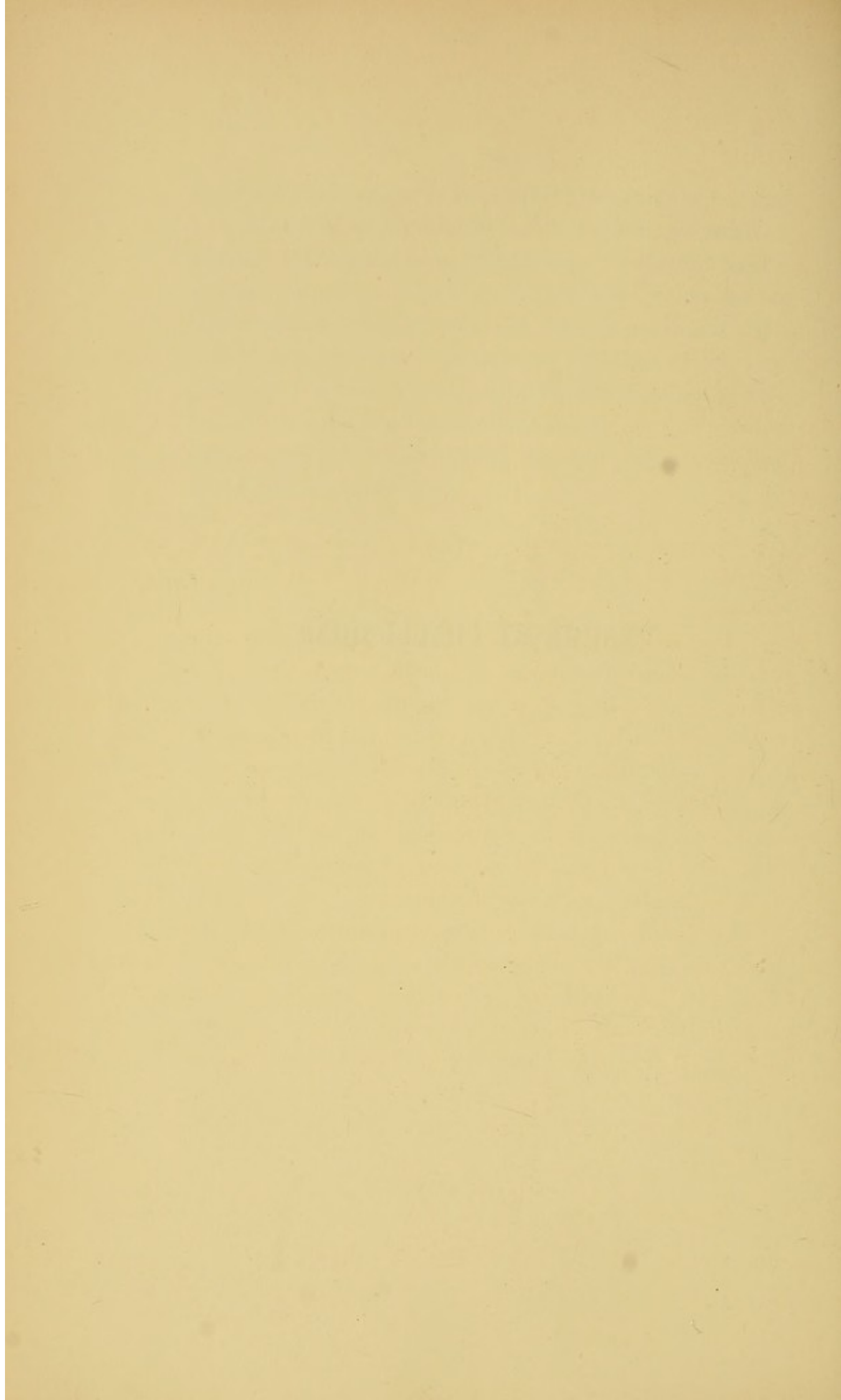


de telle façon le sérum de l'animal injecté que ce sérum mis en présence d'un microbe de même espèce, reconnaît ce microbe et témoigne de sa spécificité par la réaction agglutinante. Par contre, il reste en général sans action sur les microbes d'espèces éloignées. Bien plus, le sérum est tellement marqué au sceau du microbe infectant, qui, mis en présence d'espèces voisines, appartenant au même groupe familial, il trahit leur communauté de race par une réaction agglutinante qui semble parfois presque proportionnelle à leur degré de parenté ».

---

## RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS





## CHAPITRE V.

### RÉSUMÉ DES RECHERCHES ORIGINALES CONTENUES DANS CE TRAVAIL.

Les recherches originales exposées dans ce travail et entreprises sous la direction de M. Achard peuvent être ainsi résumées :

I. *Fièvre typhoïde.* — La réaction agglutinante a été retrouvée dans 83 cas de fièvre typhoïde authentique vérifiés 3 fois à l'autopsie et 12 autres fois pendant la vie par la constatation du bacille d'Eberth dans la rate ou le poumon.

La réaction recherchée par le procédé *extemporané* dans une dilution de 1 pour 10 et contrôlée par la mensuration du pouvoir agglutinatif est apparue 23 fois avant le 8<sup>e</sup> jour ; 2 fois elle ne s'est montrée que tardivement au 39<sup>e</sup> jour de la maladie et au 6<sup>e</sup> de la convalescence.

La disparition de la propriété agglutinante du sérum est survenue chez deux malades déjà au 10<sup>e</sup> et au 16<sup>e</sup> jour de l'apyrexie. Chez une malade cette propriété persiste à un degré élevé depuis 8 mois 1/2. Elle a d'autre part été constatée chez des sujets guéris d'une fièvre typhoïde depuis 22 et 27 ans !

Le pouvoir agglutinatif du sérum typhique, habituelle-



ment très élevé, n'a pas dépassé dans un cas 1 pour 20 et 1 pour 10. 19 échantillons de bacille d'Eberth examinés au point de vue de leur sensibilité à l'agglutination par le sérum typhique n'ont fait voir que des différences légères.

La présence de la réaction agglutinante a permis entre autres de reconnaître l'existence de typhoïdites et de certaines fièvres typhoïdes anormales (pneumotyphus, fièvre typhoïde des vieillards, fièvre typhoïde à début apyrétique). L'absence de la réaction agglutinante, constatée à plusieurs reprises, a particulièrement rendu service dans le diagnostic différentiel de la granulie, de la grippe, de l'embarras gastrique.

II. *Choléra*. — Les recherches faites avec le sang de 14 sujets atteints de choléra (vérifiée en partie par l'examen bactériologique des selles) établissent que la réaction agglutinante existe chez l'homme dans la période d'état et dans la convalescence du choléra. Elles montrent aussi que cette réaction est utilisable pour le diagnostic, bien que sa recherche présente des difficultés un peu plus grandes que pour la fièvre typhoïde. La réaction se produit sur les vibrions morts et avec du sang desséché. L'importance des échantillons du vibron cholérique paraît un peu plus grande que dans la fièvre typhoïde. Sur 11 échantillons essayés, le vibron de Massouah seul n'a pas réagi. Ce vibron se distingue d'ailleurs aussi des vibrions cholériques ordinaires par la méthode des réensemencements: il se développe faiblement sur les cultures préalablement grattées de ces vibrions, tandis que ceux-ci réensemencés les uns sur les autres ne fournissent que des résultats négatifs.

III. *Infections par le bacille de Nocard et psitta-*



*cose (maladie des perruches infectieuses).* — Le bacille de Nocard, microbe très voisin du bacille typhique, se distingue de ce dernier par la faculté de croître sur les milieux ayant déjà servi à la culture du bacille d'Eberth. Il fait fermenter la glycose et la maltose mais pas la saccharose. Ce bacille a été rencontré pendant la vie 2 fois chez des sujets ayant des maladies autres que la psittacose (infection générale avec pyélo-néphrite et arthrite sterno-claviculaire).

Le bacille subit l'action agglutinante du sérum typhique mais à un degré moindre que le bacille d'Eberth. Nous avons constaté que le sérum d'un sujet et des animaux infectés par le bacille de Nocard agglutine fortement ce bacille et exerce une légère action agglutinante sur le bacille d'Eberth. Cependant dans 3 cas de psittacose humaine examinée au 30<sup>e</sup> jour de la maladie et au 41<sup>e</sup> et 51<sup>e</sup> jour de la convalescence le sérum n'exerçait aucune action sur le bacille de Nocard.

III. *Streptococcie.* — Sur une dizaine de cas examinés, le sérum des sujets atteints d'infections par le streptocoque n'a agglutiné que 2 fois ce microbe, mais d'une façon typique. Le sérum antistreptococcique de Marmorek n'agglutine qu'un nombre restreint d'échantillons de streptocoque. D'autre part, la propriété d'agglutiner le streptocoque existe également pour d'autres sérums (de chevaux, mulets, ânes).

IV. *Infections coli-bacillaires.* — Chez les animaux infectés avec le coli-bacille le sérum n'acquiert que difficilement la propriété agglutinante. Lorsqu'il possède cette propriété, l'action du sérum est élective. Elle ne s'exerce que sur un nombre restreint d'échantillons de coli-bacilles.



V. *Staphylococcie, charbon, tétanos.* — La réaction agglutinante, recherchée avec le sérum des individus atteints de ces diverses infections, a été négative : 5 fois dans les infections par le staphylocoque, 2 fois dans la pustule maligne et 4 fois dans le tétanos (elle a été nettement positive chez un cheval tétanique).

VI. *Distribution de la substance agglutinante dans l'organisme. Nature. Origine. Spécificité.* — C'est toujours le sang qui contient la substance agglutinante au maximum et c'est du sang qu'elle passe secondairement en proportions variables dans les diverses humeurs. C'est aussi dans le sang qu'elle paraît se conserver le plus longtemps. Cette substance existe dans le plasma du sang vivant et les leucocytes ne la possèdent pas en eux d'une façon exclusive ou même prédominante.

Le passage de la propriété agglutinante dans les divers liquides organiques paraît sans rapport avec la présence ou l'absence des leucocytes.

La propriété agglutinante existe dans le lait des nourrices atteintes de fièvre typhoïde, alors qu'elle manque dans le sang de leurs nourrissons. Elle passe également dans le lait des lapines en lactation infectées par le bacille d'Eberth ou le vibrion cholérique.

La réaction est inconstante dans le contenu intestinal des typhiques et elle manque dans celui des cholériques. Elle n'a pu être constatée dans la salive, la bile, le suc gastrique. L'urine des typhiques même albumineuse peut ne pas posséder la propriété agglutinante. Chez les animaux inoculés avec le bacille d'Eberth la réaction a été rencontrée dans le pus des abcès stériles ou renfermant des microbes. Elle

existe aussi dans le liquide clair des kystes hydatiques du lapin.

La propriété agglutinante du sang ne disparaît pas toujours quand on y cultive le microbe infectant.

Le passage de la propriété à travers le placenta est inconstant dans les infections expérimentales produites par le bacille d'Eberth et le vibrion cholérique. Les petits nés avec le pouvoir agglutinant peuvent le conserver un certain temps après la naissance.

La substance agglutinante résiste à l'action de la chaleur modérée (60°), de la lumière solaire, de la putréfaction. Elle ne traverse en général pas les membranes usitées pour la dialyse, ni le filtre de porcelaine (lait).

Tous les modes d'inoculation de microbes vivants ou morts peuvent lui donner naissance chez l'animal: l'ingestion de cultures en grande quantité est restée sans effet à ce point de vue.

La substance agglutinante se montre ordinairement dans le sang de l'animal le 3<sup>e</sup> ou le 4<sup>e</sup> jour qui suit l'inoculation des microbes. Elle n'apparaît pas au point d'inoculation avant d'exister dans le sang.

La propriété agglutinante n'est pas rigoureusement limitée au microbe infectant; elle s'exerce aussi, mais à un degré moindre, sur les espèces microbiennes voisines.

---



## CHAPITRE VI.

### CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

I. — Dans un certain nombre d'infections expérimentales et humaines, le sérum possède la propriété de réunir en amas les microbes infectants épars dans une culture (phénomène de l'agglutination).

Cette propriété paraît être assez générale. Elle a été constatée dans le sang des organismes infectés et vaccinés par le bacille d'Eberth, le vibron cholérique, le vibron Metchnikovi, le bacille pyocyanique, le proteus, le pneumocoque, le streptocoque, le coli-bacille, le bacille de Nocard, le bacille de Loeffler, le cocco-bacille de Yersin, le microcoque de la fièvre de Malte, le bacille de la fièvre jaune (Sanarelli), le pneumo-bacillus bovis, le bacille du choléra des pores et celui du tétanos. Dans certaines de ces infections le sérum des organismes infectés n'acquiert que difficilement et d'une façon inconstante le pouvoir agglutinant (streptococcie, colibacilliose, etc.).

Quelques recherches faites dans le charbon, les staphylococcies n'ont donné par la technique actuellement en usage que des résultats négatifs.

Les recherches sur l'oïdomycose prouvent que le phéno-

mène de l'agglutination peut s'étendre à des parasites plus élevés que les bactéries.

II. — Le phénomène de l'agglutination des microbes a conduit à deux applications pratiques fort importantes : la première consiste dans la distinction des types microbiens par le sérum des animaux infectés expérimentalement ; la deuxième consiste dans le diagnostic de la nature des infections par le sérum des malades.

a) La méthode du sérodiagnostic est applicable en bactériologie à la reconnaissance de tous les microbes qui confèrent la propriété agglutinante au sérum des organismes infectés ou vaccinés. Cette méthode constitue un réactif très sensible pour la différenciation des diverses espèces microbiennes. Elle permet même de séparer les unes des autres dans une même espèce microbienne des races ne se distinguant guère par les caractères des cultures usuelles (proteus, pneumocoque, colibacille).

b) En pathologie humaine la séro-réaction est applicable au diagnostic des maladies non seulement pendant la période d'état, mais encore pendant la convalescence et après la guérison. La méthode du sérodiagnostic a été étendue aux maladies suivantes :

1° *Fièvre typhoïde*. — La fièvre typhoïde est la seule affection dans laquelle la méthode du sérodiagnostic repose sur une base solidement éprouvée. Une seule fois, dans un cas rigoureusement observé, la réaction agglutinante a fait constamment défaut (Widal). Dans la grande majorité des cas, elle apparaît dans le sang des typhiques dès les premiers jours de la maladie. Exceptionnellement, elle ne se montre



que tardivement pendant la défervescence ou même après l'apyrexie à un moment où elle ne peut plus être utilisée en clinique.

Une réaction positive obtenue avec une dilution de sérum suffisamment étendue et chez un sujet n'ayant pas eu de fièvre typhoïde permet d'affirmer la maladie. Un résultat négatif ne saurait jamais constituer un élément de certitude, mais il fournit une probabilité contre la fièvre typhoïde. « La probabilité est d'autant plus grande que l'examen est pratiqué à une époque plus avancée de la maladie ».

Dans la pratique, la méthode du sérodiagnostic a fait preuve de son incontestable utilité. Elle a rendu des services au diagnostic des formes normales de fièvre typhoïde (au début), des formes légères et anormales et de tous les états typhoïdes qui accompagnent les maladies diverses (la tuberculose aiguë, la grippe, etc.). Elle a servi à établir tardivement ou rétrospectivement le diagnostic de fièvre typhoïde et à rattacher à leur origine véritable certaines localisations lointaines de l'infection éberthienne.

2° *Choléra*. — Les recherches encore peu nombreuses établissent que la réaction agglutinante existe dans la période d'état et dans la convalescence du choléra. Elles montrent aussi que la réaction agglutinante peut rendre des services au diagnostic du choléra, mais nous ne sommes pas encore en mesure d'évaluer exactement l'étendue de ces services. Il y a cependant tout lieu d'espérer qu'elle pourra être substituée avec avantage à l'examen bactériologique des selles pour déterminer promptement la véritable nature d'une épidémie suspecte.

3° *Fièvre de Malte*. — La séro-réaction a été appliquée

avec succès au diagnostic rétrospectif de la fièvre de Malte. Elle paraît appelée à rendre des services dans le diagnostic différentiel de la fièvre de Malte, de la fièvre typhoïde et de la fièvre intermittente. La réaction agglutinante a permis de découvrir que cette affection n'est nullement limitée au bassin de la Méditerranée, mais existe également dans l'Inde.

4° *Peste*. — La réaction agglutinante a été constatée dans un assez grand nombre de cas de peste à partir du 2<sup>e</sup> septenaire. Il n'est pas douteux qu'elle pourra être utilisée pour le diagnostic clinique de la maladie dans les foyers d'épidémie et en dehors d'eux.

5° *Infections par le bacille de Nocard*. — La séro-réaction a permis d'affirmer une fois chez l'homme une infection généralisée par le bacille de Nocard. La netteté et l'intensité de la réaction chez l'homme et les animaux autorisent à croire qu'elle pourra être utilisée pour le diagnostic clinique de ces affections.

6° *Infections par le pneumocoque*. — L'application de la méthode du sérodiagnostic aux infections pneumococciques humaines n'est pas aussi simple que dans la fièvre typhoïde, à cause de la pluralité des races pneumococciques et de la difficulté de la culture du pneumocoque dans le sérum humain.

7° Les rares résultats positifs obtenus chez l'homme dans les *infections coli-bacillaires*, *streptococciques* et dans la *morve* ne permettent encore aucune conclusion.

8° *Tétanos*. — Le sérodiagnostic a donné un résultat positif dans le tétanos humain : 1 fois sur 8 cas. Il est impossible de se prononcer dès maintenant sur la valeur de cette méthode dans le tétanos humain.



9° *Diphthérie*. — Le sérum des sujets injectés avec du sérum antidiphthérique acquiert passagèrement la propriété d'agglutiner le bacille de Lœffler.

c) Les résultats obtenus dans le choléra des pores, la péricapneumonie, le tétanos et la morve permettent d'espérer que la méthode du sérodiagnostic pourra également être appliquée au diagnostic des *affections vétérinaires*.

IV. — Le sérum des malades atteints de la fièvre typhoïde, du choléra, de la peste, etc., etc., est seul capable d'exercer à un *degré élevé* l'action agglutinante sur les microbes respectifs de ces maladies infectieuses. D'autre part, le bacille d'Eberth, le vibrion de Koch, le cocco-bacille de Yersin, etc., etc., sont les seuls microbes qui se laissent *fortement* agglutiner par le sérum typhique, le sérum cholérique, le sérum des pestiférés, etc. Cette action réciproque constitue donc une preuve de plus en faveur du rôle joué par ces microbes dans l'étiologie de ces diverses maladies infectieuses.

La propriété agglutinante paraît relativement indépendante des autres propriétés qu'acquiert le sérum des organismes infectés ou immunisés (propriétés bactéricide et antitoxique). Elle paraît aussi distincte de la propriété lyso-gène (capable de transformer les bacilles en granules). La transformation granuleuse ou phénomène de Pfeiffer serait même d'après certains auteurs entièrement différente du phénomène de l'agglutination ; le premier ne s'observe qu'avec le concours d'un organisme vivant, tandis que le phénomène de l'agglutination se produit exclusivement *en dehors* de l'organisme (Salimbeni). La nature des substances agglu-

tinantes est inconnue. On sait seulement que ces substances sont retenues par diverses albumines du plasma et des humeurs. On sait aussi qu'elles résistent à l'action de la chaleur modérée, de la lumière solaire prolongée, de la putréfaction et qu'elles sont généralement arrêtées par le filtre de porcelaine et les membranes usitées par la dialyse.

Le lieu de formation et de destruction des substances agglutinantes dans l'organisme n'a pas pu être déterminé. Tous les modes d'inoculation peuvent lui donner naissance chez l'animal. Chez l'homme les injections sous-cutanées de cultures stérilisées ou non confèrent au sang la propriété agglutinante.

Les leucocytes vivants séparés du plasma primitif ne retiennent pas en eux les substances agglutinantes.

C'est toujours le sang qui les contient au maximum et c'est du sang qu'elles passent secondairement, en proportions variables dans les diverses humeurs et parfois même à travers le placenta.

---



## BIBLIOGRAPHIE

---

### I. — Historique.

1. BORDET. 1895. Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1895, p. 495.
2. — 1896. Sur le mode d'action des sérums préventifs. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1896, p. 211.
3. CHANTEMESSE et WIDAL. 1892. Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 773.
4. CHARRIN et ROGER. 1889. Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. *C. R. de la Soc. de biol. Paris*, 1889, p. 667.
5. DURHAM. 1896. *Royal Society in London*, 3 janvier 1896.
6. GRUBER. 1896. Active und passive Immunität gegen cholera und typhus. *Wiener klin. Wochenschrift*, 1896, n<sup>os</sup> 11 et 12, p. 183 et 201.
7. GRUBER et DURHAM. 1896. Eine neue methode zur raschen Erkennung der cholera vibrio und des typhus-bacillus. *Munch. med. Wochenschrift*, 1896, 31 mars, p. 285.
8. ISSAEFF. 1893. Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, p. 269.
9. ISSAEFF et IVANOFF. 1894. *Zeitschrift für Hygiene*, 1894, p. 122.
10. METCHNIKOFF. 1891. Étude sur l'immunité. 4<sup>e</sup> mémoire *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 473 et 474.

11. METCHNIKOFF. 1892. Mémoire sur la pneumo-entérite des porcs.  
*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 296.
12. — 1895. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 443.
13. PFEIFFER. 1895. *Zeitschrift für Hygiene*, 1895, vol. XIX, p. 78.
14. PFEIFFER UND KOLLE. 1896. Ueber die specifische Immunitäts-  
reaction der Typhusbacillen. *Zeitschrift  
für Hygiene und Infectiouskrankheit*,  
1896, vol. XXI, n° 2, p. 203.
15. — — 1896. Zur Differential diagnose der Typhus  
bacil. vermittels Serums gegen Typhus  
immunisirten Thieren. *Deutsch. med.  
Wochenschr.*, 19 mars 1896, p. 183.
16. PFEIFFER et KOLLE. 1896. Experimentelle Untersuchungen zur  
Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus.  
*Deutsch. med. Wochenschrift*, 1896, n° 46. — *Anal. : Cen-  
tralblatt. für Bakter.*, XXI, 30 janvier 1897.
17. SOBERNHEIM. 1895. *Zeitschrift für Hygiene*, 1895, vol. XX.
18. WASHFOURN. 1895. Experiments with the Pneumococcus with  
special reference to immunity. *Journal of Pathology*,  
p. 228, avril 1895.
- 18<sup>a</sup>. WIDAL. Sérodiagnostic de la fièvre typh. *Soc. méd. des hôp.*,  
26 juin 1896.

## II. — Fièvre typhoïde (1).

19. ACHARD. Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Bull. et  
Mém. Soc. méd. des hôp.* Paris, 24 juillet 1896, 3 s.,  
XIII, 649-657.
20. — A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.  
*Soc. méd. des hôp.* Paris, 1896, décembre 4.

---

(1) Les recherches sur la nature de la substance agglutinante faites dans la  
fièvre typhoïde et les autres infections se trouvent indiquées plus loin à l'« Etude  
de la substance agglutinante ».



21. ACHARD. Sérodiagnostic rétrospectif de la fièvre typhoïde et sérodiagnostic retardé. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 1897, avril 9.
22. — 1897. Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 1897, mai 7.
23. Ch. ACHARD et BENSUADE. Sur l'agglutination des divers échantillons de bacilles d'Eberth et des bacilles paratyphiques. *Soc. biol.*, 21 novembre 1896. *Presse méd.*, 25 nov. 1897.
24. AEWENTHAL (G.-A.). 1897. Le sérum diagnostic de la fièvre typhoïde à rechutes. *Soc. therap. de Moscou*, 1897, mars.
25. ALPERS (W.-C.) et MURRAY (B.-L.). 1897. Widal's serum test applied to the examination of water for typhoid germs. *Amm. Med. Surg. Bull.* N.-Y., 1897, XI, 283-285.
26. APPEL (A.-H.) a. THORNBURY (F.-J.). A contribution to the study of the diagnosis of typhoid fever by means of the blood. *J. Amm. Ass.* Chicago, 1897, XXXIII, 241-246.
27. AUCHÉ et DE BOUCAUD. Note sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Journal de méd. de Bordeaux*, 30 août 1896.
28. BARTLETT (C.-J.). Widal's serum-diagnosis of typhoid fever. *Yale M. J.*, N. Haven, 1896-1897, III, 76-79.
29. BARTOSCHÉVITEH (S.-G.). Application de la réaction de Widal pour la recherche des bacilles de la fièvre typhoïde dans l'eau. *Vratch.* Saint-Petersbourg, 1897, n° 2, 435-436.
30. BEBI. Sero-diagnostica del tifo. *Gazetta degli Ospedali*, 1896, 20 septembre, n° 113.
31. BECO (L.). Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Ann. Soc. méd. chir. de Liège*, 1896, XXXV, 303-308.
32. — 1896. Recherches sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Bulletin de l'Acad. royale de médecine de Belgique*, 1896, n° 11, p. 870-871.
33. BEREND (M.). Blood serum diagnosis in abdominal typhus; examination after Widal. *Orvosi hetil.* Budapest, 1897, XLI, 52-54.
34. BIGGS a. PARK (W.-H.). The serum test for the diagnosis of typhoid fever, with a description of the methods followed

- and the results obtained in its use in the laboratories of the health department of New-York City. *Am. J. M. Sc. Phila.*, 1897, n. s., CXIII, 274-298.
35. BLOCK (B.). 1897. The agglutination action of blood serum of patients suffering from typhoid fever. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, 1896, nov.-december. *Centralblatt für innere Medicin*, n° 20, p. 480, 22 mai 1897.
36. BLUMENTHAL. Ueber das Ausbleiben der Widal'schen Reaction. *Ver. für inn. med.* Berlin, 1897, april 12.
37. BONDET. Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, principalement dans les formes frustes. *Soc. nat. des Sc. méd.* Lyon, 1897, février 15 et *Soc. de méd. de Lyon*, 1897, février 16.
38. BRACHEN (H.-M.). 1897. The practical application of the serum diagnosis of typhoid fever. *New-York med. Journ.*, 1897, LXV, 556-559.
39. BRAMAN (J.-W.). 1897. Sero-diagnosis of typhoid fever; a study of its practical clinical value with a demonstration of the blood reactions. *New-York med. Journ.*, 1897, LXV, 413-418.
40. BREUER (R.). Zur Widal'schen serodiagnostik des abdominal typhus. *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1896, n°s 47 et 48, 23 et 30 novembre.
41. CABOT (R.-C.). Sur le sérodiagnostic de Widal. *Boston méd.*, 4 février 1897.
42. CATRIN. Sérodiagnostic et séropronostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.*, 1896, 16 octobre et *Presse méd.*, 1896, 17 octobre.
43. CHANTEMESSE et RAMOND. Coexistence d'une méningite tuberculeuse et de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 18 juin 1897.
44. COMBA. Ancora la sierodiagnosis della tiffioide. *Gazz. Degli. asped. Clin.* Milan, 1897, janvier 10, n° 4, p. 35.
45. COMBA (Carlo). Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Riforma medica*, 1896, n°s 14 et 15.



46. COMBA. La siero-diagnostica della febbre tifoïde. *Riforma med.* 1896, n<sup>os</sup> 288, 289, p. 749-751, 759-761.
47. COURMONT. Cent cas de sérodiagnostic. *Presse médicale.* Paris, 1897, janvier 30, n<sup>o</sup> 9, p. 50-51.
- 47<sup>a</sup>. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, *Soc. biol.*, 25 juillet 1896.
48. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Lyon méd.*, 1897, LXXXIV, 51.
49. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Soc. des Sciences méd. de Lyon*, 1896, décembre 9.
50. — 1896. Technique et valeur du séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Prov. méd.*, 12 décembre 1896.
51. — Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Lyon méd.*, 1896, XXXIII, 55-58.
52. — Deux cents cas de fièvre typhoïde. *Soc. de biol.*, 29 mai 1897.
53. COUTURE. 1897. La fièvre typhoïde chez l'enfant et son séro-diagnostic. *Thèse de doct.* Paris, 1897, février 25.
54. CRAIG (C.-F.). 1897. On Widal's method of diagnosticœting typhoïd by means of blood serum. *New-York med. Journ.*, 1897, LXV, 186-188.
55. CRUCKSHANK. 1896. The serodiagnostic of typhoïd fever. *Canad. Orat. Toronto.* 1896, XXI, 371-376.
56. DEBOVE. Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.* Paris, séance du 7 mai 1897.
57. DELÉPINE. On the sero-diagnosis of typhoïd fever. *Lancet.* Lond., 1896, II, p. 1587-1589 et 1665 et 1671.
58. DÉLÉPINE. 1897. La technique du sérodiagnostic. *Britisch. med. Journal*, 17 avril.
59. DELÉPINE et SIDEBOTHAM. 1896. On the sero-diagnostic of typhoïd fever. *Lancet*, 1896, 5 et 12 décembre.
60. DIEULAFOY. Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Bull. Acad. de méd.* Paris, 1896, 3 s., XXXVI, p. 7-12.
61. DIMOUX-DIME (Paul). Du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Thèse de doct.* Lyon, 1897, n<sup>o</sup> 25.

62. DU CAZAL. Fièvre typhoïde et tuberculose aiguë. *Revue gén. de clin. et de therap.* Paris, 1896, X, 17-20 et *Revue prat. des trav. de méd.* Paris, 1896, LIII, 42-44.
63. DUMAS. Sérodiagnostic de Widal dans la fièvre typhoïde. *Thèse de doct.* Paris, 1896.
64. DUPASQUIER (E.-M.). 1896-1897. Serodiagnosis of typhoid fever. *New-Orleans med. and Surgical J.*, 1896, septembre, XLIX, 458-463.
65. DUPASQUIER (E.-M.) et POTHIER (O.-L.). 1897. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *New-Orleans med. and Surg. J.*, 1897, février, p. 458.
66. DURHAM (H.). 1896. Note on the diagnostic value of the serum of typhoid fever patients. *Lancet*, 1896, 19 décembre.
67. ELSBERG. 1897. Le sérodiagnostic typhique. *Medical Record*, 10 avril 1897.
68. FERRAND et THEOARI. 1897. Réaction agglutinante dans un cas de septicémie grave sans bacille typhique. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 1897, janvier 22.
69. FERRAND. A propos du sérodiagnostic. *Soc. méd. des hôp.* Paris, séance du 29 janvier 1897.
70. FOERSTER (O.). 1897. Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Fortschritt. der Medicin*, 1<sup>er</sup> juin 1897.
71. FRAENKEL (C.) 1897. Ueber den Werth der Widal'schen Probe zur Erkennung des typhus abdominalis. *Deut. med. Woch.* 1897, janvier 14, n° 3, p. 33-38.
72. — Weitere Erfahrungen ueber den Werth der Widal'schen Probe. *Deut. med. Woch.*, 1897, avril 15, n° 16, p. 244-247.
73. FKOENKEL (Eugène). 1897. Zur Widal'schen serum reaction. *Manch. med. Woch.*, 1897, n° 5, p. 107-109.
74. FROENKEL et STADELMANN. 1897. Sérodiagnostic de Widal. *Soc. de méd. int. Berlin*. 1897, janvier 18.
75. GERAUD et REMLINGER. Syndrome de Weber apparu au cours d'une fièvre typhoïde anormale, diagnostiquée par le procédé



- de Widal. Hystérie toxique probable. *Bull. méd. Paris*, 1897, avril 21, n° 32, p. 369-371.
76. F. DE GRANDMAISON. 1896. De l'importance clinique du séro-diagnostic dans la fièvre typhoïde. *Médecine mod.*, p. 762, 12 décembre 1896.
77. GREENE (C.-L.). 1896. The serum test of Widal and the possibility of its application without microscopic examination, with a report of cases and demonstration, of method. *Med. Rec.*, N.-Y., 1896, I, p. 805-807.
78. C. GRIFFITH. 1897. La fièvre typhoïde fœtale et le sérum de Widal. *Medical News*, 15 mai 1897.
79. GRUBER. 1897. Beitrag zur serumdiagnostik des typhus abdominalis. *Munch. med. Woch.*, 27 avril et 4 mai 1897.
80. GRUNBAUM (A.-S.). 1896. On the agglutinative action of human serum in its relation to the sero-diagnosis of enteric fever. *The Lancet*, Lond., 1896, II, p. 1747.
81. GRUNBAUM (A.-S.). 1896. Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum for the diagnosis of enteric fever. *Lancet*, Lond., 1896, II, 806.
82. GRUNBAUM. 1897. Ueber den Gebrauch der agglutinirenden wirkung von menschlichen serum für die Diagnose des abdominal typhus. *Munch. med. Wochenschr.*, 30 mars 1897.
83. GUINON (L.) et MEUNIER (H.). 1897. Du sérodiagnostic dans un cas de tuberculose aiguë et de fièvre typhoïde associées. *Soc. méd. des hôpitaux*. Paris, 1897, avril 2.
84. HÆDKE. 1897. Die diagnose des abdominal typhus und Widal's serumdiagnostisches Verfahren. *Deut. med. Woch. Leip.-Berl.*, 1897, janvier 7, n° 2, p. 21.
85. HARE (H.-A.). 1897. Tricuspid régurgitation, senile gangrene; the diagnosis of typhoid fever by the agglutination test. *Med. News*. New-York, 1897, LXX, 490-492.
86. HAUSHALTER. 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse médicale*, 1896, 30 septembre, 505.
87. A. HOFFMANN. 1897. — Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Centralblatt für innere Medicin*, 22 mai 1897.

88. HUE (F.) et HÉBERT. 1897. Ostéomyélite aiguë et fièvre typhoïde associées. Diagnostic par la réaction de Widal. *Normandie méd.* Rouen, 1897, avril 15, n° 8, 165-168.
89. HUE et HÉBERT. 1896. Granulie simulant la fièvre typhoïde, sérodiagnostic négatif. *Normandie méd.* Rouen, 1896, sept. 1, n° 17, p. 410.
90. HUNT (G.-B.). 1896-1897. A case illustrating the value of the serum diagnosis of typhoid fever. *Clin. J.* London, 1896-1897, IX, 345.
91. JEMMA (R.). 1897. Ueber die serumdiagnose des abdominal typhus. *Centralblatt für innere Medicin*, 1897, janvier 23, n° 3, p. 97-103.
92. JEZ (V.). 1897. Ueber die Bedeutung der Widal'schen serumdiagnostik. *Wien. med. Woch.*, 1897, n° 3, p. 98.
93. JOHNSTON (W.). 1896. De l'emploi du sérodiagnostic de Widal dans la fièvre typhoïde et de sa mise en pratique dans les laboratoires d'hygiène. *Union méd. du Canada*. Montréal, 1896, XXV, 661-665.
94. — On the application of the serum diagnosis of typhoid to the requirements of public health laboratoires. *New-York med. Journ.*, 1896, XIV, 573-576.
95. — 1897. The serum diagnosis of typhoid fever. *Brit. med. Journ.* Lond., 1897, janvier 23, n° 1882, p. 231.
96. — Attenuated test cultures as a safeguard against pseudo-reactions in the serum Diagnosis of Typhoid fever by the Dried-Blood Method. *New-York med. Journ.*, 1897, janvier 16, n° 946, p. 104.
97. — Ueber den Gebrauch von im Wasser aufgelösten trockenen Blute für die serumdiagnose des Typhus. *Centralblatt für Bakteriologie*, 24 avril 1897, p. 517.



98. JOHNSTON et TAGGART. 1896. Observations de la séro-réaction de la fièvre typhoïde et du choléra avec le sang desséché. *Presse médicale*. Paris, 1896, n° 104, p. CDLIV.
99. JOSUÉ et CLERC. 1896. Fièvre typhoïde. Sérodiagnostic. Autopsie. *Bull. Soc. anat.*, fasc. XVIII, 1896.
100. JUNDELL (S.). 1896. Om serumdiagnos of typhoïd fever. *Hygica*. Stockholm, 1896, LIII, p. 359-370.
101. KUHNAU. 1897. L'importance du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Berlin. klin. Woch.*, 1897.
102. KOLLE (W.). 1897. Zur serodiagnostik des typhus abdominalis. *Deut. med. Woch. Leip. u. Berl.*, 25 février 1897, XXXIII, 132.
103. KOLLI (V.-R.). 1896. Sérodiagnostic dans la fièvre typhoïde d'après Widal. *Vraten*. Saint-Petersb., 1896, nos 48-1381.
104. KRUGER. 1897. Die Widal'sche Reaction bei abdominal typhus. *Ver. f. inn. med.* Berlin, 1897, janvier 18.
105. LEMOINE. 1896. Sérodiagnostic dans les fièvres typhoïdes légères abortives et dans les embarras gastriques. *Bull. et Mém. de Soc. méd. des hôp.* Paris, 1896, 669-671.
106. — 1897. Réaction agglutinante pendant la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 1897, mai 7.
107. LINDSAY (J.). 1897. Literary and Philosophical society: The city council and the Widal serum test for typhoïd fever. *Brit. med. Journ.* London, 1897, janvier 23, n° 1882, p. 236.
108. Ch. LYMAN GREENE. 1896. Adjuvants nouveaux pour le diagnostic différentiel de la fièvre typhoïde. *Medical Record*, 14 novembre 1896.
109. Ch. LYMAN GREENE. 1896. Le sérodiagnostic de Widal et la possibilité de son emploi sans le secours du microscope. *Presse médicale*. — Analyse : 1896, 26 décembre. *Med. Record*, 1896, décembre 5, p. 805.
110. MALVOZ (E.). 1896-1897. Le diagnostic bactériologique de la fièvre typhoïde. *Scalpel*. Liège, 1896-1897, XLIX, 10.

111. MAMONOFF. 1897. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde d'après Widal. *Meditz Obozrenié*. Moscou, 1897, n° 2, 291-299.
112. MATHIEU. 1897. Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. *Soc. med. des hôp.* Paris, 1897, mai 7.
113. DU MESNIL DE ROCHEMONT. 1897. Ueber die Gruber-Widal'sche serum-diagnostik bei typhus abdominalis. *Munch. med. Woch.*, 2 février 1897, n° 5, p. 105-107.
114. MILLS. 1896. A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Clinique*. Bruxelles, 1896, X, p. 509-512.
115. MORILLO. 1896. La séro-réaction et le sérodiagnostic. *Thèse de doct.* Paris, 1896, décembre.
116. MOYNIER DE VILLEPOIX. 1897. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Gazette méd. de Picardie*, janvier 1897, 13-20.
117. G. MURRAY. 1897. Le diagnostic bactériologique de la fièvre typhoïde. *The Lancet*, 29 mai 1897.
118. NICOLLE (C.). 1896. L'action des sérums préventifs et thérapeutiques sur les microbes et le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Normandie méd.* Rouen, 1896, XI, 327-334.
119. NICOLLE et HALIPRÉ. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde ; modification du procédé de Widal. *Presse médicale*. Paris, 1896, p. 354.
120. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Normandie med.* Rouen, 1896, septembre 1, n° 17, p. 409.
121. — Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Normandie med.* Rouen, 1896, déc. 1<sup>er</sup>, 567-584.
122. — 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Normandie med.*, 1896, décembre 7.
123. VAN OORDT. 1897. Zur serodiagnostik des typhus abdominalis. *Munch. med. Woch.*, 30 mars 1897, n° 13.
124. PARK (W.-H.). 1896. The diagnosis of typhoid blood-serum. *Med. News*. N.-Y., LXIX, 559.
125. PAKES (C.). 1897. La réaction du sérum antityphique. *The Lancet*, 29 mai 1897.



126. P. PENNATO. 1897. Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Rivista Veneta*, 31 janvier 1897.
127. PÉRIER. 1897. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde chez les enfants. *Journ. de méd. de Paris*, 21 mars 1897.
128. PETERMAN (P.-Th.). 1897. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde d'après Widal. Saint-Pétersbourg, 1897.
129. PICK (F.). 1897. Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis unter Berücksichtigung der Trockenmethode. *Wiener. klin. Wochenschr.*, 1897, n° 4, p. 82-86.
130. PFUHL (E.). 1897. Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Sero-diagnostik des Typhus. *Centralblatt für Bacteriol. und Parasitenk.*, 20 janvier 1897, p. 52.
131. PROUT (T.). 1897. The diagnostic value of blood examinations. *Ann. med. Surg. Bull. New-York*, 1897, XI, 186-189.
132. PUGLIESI. Sulla siero-diagnostica del tifo. *Riforma medica*. Napoli, 1896, XII, pt. 4, p. 17-21.
133. PURJESZ. 1897. A typhus abdominalis sero-diagnosisarol. *Pest. med. chir. Presse*. Bud., 1897, XXXIII, 159-163 et *Orvosi hetil*. Budap., 1897, XLI, 51.
134. — Ueber die serodiagnose des abdominal typhus. *Orvosi thetilap*. Budap., 1897, n° 5.
135. RENDU. 1896. Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.* Paris, 1896, 3 s., XIII, p. 587-589.
136. RÉNON. 1897. Nécessité d'examiner les cultures avant l'addition du sérum dans la recherche de la réaction de Widal. *Soc. biol.* Paris, 1897, janvier 30.
137. RICHARDSON. MARK. (W.). 1897. Die diagnose von Typhuskulturen vermittelst getrockneten Typhusserums. *Centralblatt für Bakteriolog.*, 6 avril 1897.
138. ROUGET. 1897. Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.* Paris, séance du 7 mai 1897.
139. SABRAZÈS et HUGON. Sur le sérodiagnostic de Widal. *Gazette hebdom. des Sciences méd. de Bordeaux*, 1897, XVIII, 28-30.



140. SABRAZÈS et HUGON. Sérodiagnostic. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 1897, janvier 8, 3 s., XIV, 19 à 24.
141. SCHEFFER (J.-C.-Th). 1897. Le sérodiagnostic de Widal. *Berl. klin. Woch.*, 15 mars 1897, n° 11, 223-225.
142. SCHWARZ. 1897. Die serodiagnostik des abdominal typhus (Sammelreferat). *Wiener med. Bl.*, 1897, XX, 28-30.
143. SIEGERT. 1897. Ueber die Bedeutung der Widal'schen serumdiagnose für die Lehre vom typhus abdominalis des Kindesalters. *Munchener med. Woch.*, n° 10, p. 250-251.
144. SILVESTRINI. 1896. Le sérodiagnostic. *La settimana medica*, 10 octobre 1896.
145. F. SIMON. 1897. Du sérodiagnostic de Widal. *Przeglad Lekarska*, 15 février 1897 et 6 mars 1897.
146. SINÉFF. 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde d'après Widal. *Meditzinskæ Obozrénie*. Moscou, 1896, n° 22, 916-921.
147. SKRJIRVAN. 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Jougnorouss-méditz. gazeta*. Odessa, 1896, n° 51, 605-608.
148. SPIRIDONOFF. 1897. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde d'après Widal. *Vrat*. Saint-Pétersbourg, 1897, n°s 22-23.
149. STADELMANN. 1897. Sur la réaction de Widal. *Soc. de méd. interne*. Berlin, janvier 18 et avril 11.
150. STERN. 1896. Diagnostische Blutuntersuchungen beim abdominal typhus. *Centralblatt für innere Med.*, 1896, 5 déc., n° 49.
151. — 1897. Ueber Fehlerquellen der sero-diagnostik. *Berl. klin. Woch.*, 1897, marz 15 et 22, 249-252.
152. THELLIEZ. 1896. Études et observations sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Thèse de doct.* Paris, 1896, décembre.
153. THERRY (J.) et MOLLISON (C.-H.). 1897. Note on the serumdiagnosis of typhoid fever with demonstration of the method. *Intercolon M. J. Australas*. Melbourne, 1897, II, 53-57.
154. THIROLOIX. 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse médicale*. Paris, 1896, 587, 4 novembre.



155. THOELEN et MILLS. 1896. Quelques nouvelles applications de la méthode de sérodiagnostic de Widal. *Clinique*. Bruxelles, 1896, 3 septembre.
156. THOINOT et CAVASSE. Sérodiagnostic dans la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 11 décembre 1896.
157. THOMAS (J.-B.). 1897. Serumdiagnosis of typhoid fever with reports of fifty seven cases tested for the reaction by examining specimens of dried blood. *Med. News*. New-York, 1897, XX, 422-428.
158. UHLENHUTH. 1897. Die Verwerthung der serumdiagnose des Unterleibstyphus in der Praxis. *Aerztl. Sachverst. Ztg.* Berlin, 1897, III, 113-115.
159. ULMAN (J.) and WOCHNERT (A.-L.). 1897. A confirmatory report on Widal's serumdiagnosis of typhoid fever. *New-York m. J.*, 1897, LXV, 250-253.
160. VEDEL (de Montpellier). 1896. Du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Congrès de médecine de Nancy, 1896.
161. VILLIÈS et BATTLE. 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse médicale*. Paris, 1896, p. 541.
162. WEENEY. 1896. Widal's method of typhoid diagnosis. *Royal Acad. of Méd. in Ireland*, 1896, décembre 18.
163. — 1897. *Medical Press*, 27 janvier 1897.
164. WEINBERG. 1896. Quelques faits de sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse méd.* Paris, 1896, décembre 19, n° 104, p. 682.
165. WIDAL. 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.*, 1896, 26 juin, et *Presse médicale*, 1896, 27 juin.
- 165<sup>a</sup>. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, à propos d'une modification proposée par MM. C. Nicolle et Halipré, *Presse médicale*. Paris, 29 juillet 1896, f°s 357-389.
166. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Congrès de Nancy, 1896, 8 août et *Presse médicale*, 1896, 8 août.

167. WIDAL. Sérodiagnostic et séropronostic de la fièvre typhoïde.  
*Soc. méd. des hôp.* Paris, 1896, octobre 16.
168. — A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.  
*Soc. méd. des hôp.* Paris, 1896, décembre 4.
169. — La réaction agglutinante. *Soc. de biol.* Paris, 20 décembre 1896.
170. — 1897. Zur Frage der sero-diagnostik des abdominal typhus. *Munch. med. Wochenschrift*, 1897, n° 8, p. 202-203 et *Centralblatt für innere Medizin*, n° 20, p. 481.
171. — A propos du sérodiagnostic. *Société méd. des hôp.* Paris, 29 janvier 1897.
172. — Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 7 mai 1897.
173. WIDAL et SICARD. 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.  
*Soc. méd. des hôp.* Paris, 1896, octobre 9.
174. — — Sur les affections dites paratyphoïdiques et le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.  
*Soc. méd. des hôp.* Paris, 1896, déc. 4.
175. — — Sérodiagnostic par le sang desséché au point de vue de la médecine légale et de l'hygiène publique. *C. R. de la Soc. biol.* Paris, 1897, 10 s., IV, 20.
176. — — La réaction agglutinante sur les bacilles morts. *Soc. biol.* Paris, 1897, janvier 30.
177. — — 1897. La mensuration du pouvoir agglutinatif chez les typhiques. *Soc. biol.* Paris, 1897, février 20 et *Presse médicale*, 6 mars 1897.
178. — — 1897. Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques.  
*Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1897.
179. WRIGHT (A.-E.). 1897. Note on the technique of serum diagnosis of acute specific fevers. *Brit. med. Journ.* London, 1897, I, p. 139.
180. ZIEMKE (E.). 1897. Zur serum diagnose des typhus abdomi-



nalis. *Deut. med. Woch.* Leipz. und Berlin, 1897, avril 8, n° 15, p. 234.

### III. — Infections diverses.

#### 1° Choléra.

181. ACHARD et BENSAUDE. 1896. Sérodiagnostic du choléra asiatique chez l'homme. *Presse médicale*. Paris, 1896, 504, 26 septembre.
182. — — 1897. Sérodiagnostic du choléra. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 1897, avril 23.
183. A. BLACHSTEIN. 1896. Action agglutinante de la chrysoïdine sur les vibrions cholériques. *Munch. med. Wochenschr.*, 1896, 3-10 novembre, nos 44 et 45.
184. DERBY. 1896. A propos de la sérodiagnose de la fièvre typhoïde et du choléra. *Arch. méd. Belges*. Bruxelles, 1896, 4 s., VIII, 289-302.
185. ENGELS. 1897. Diagnostic des vibrions à l'aide de la chrysoïdine (critique du procédé de Blachstein). *Centralblatt für Bakter.*, 1897, XXI, 30 janvier.
186. SOBERNHEIM. 1896. Sur l'agglutination cholérique artificielle. *Hygienische Rundschau.*, 1<sup>er</sup> décembre 1896.
187. WYATT JOHNSTON et E.-W. HAMMOND. *New-York med. Journ.*, 28 novembre 1896.

#### 2° Peste.

188. PALTAUF. 1897. *Société Impéριο-Royale des méd. de Vienne*, 28 mai 1897.
189. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1897. N° 17, p. 301-304. Mitteilungen aus der Deutschen Pestkommission aus Bombay.
190. *Semaine médicale*. Paris, 1897, avril 28, n° 19, p. LXXIII. Les portes d'entrée du microbe de la peste et la réaction agglutinante du sérum des pestiférés.
- 190<sup>a</sup>. ZABOLOTNY, *Deutsche med. Wochenschrift*, 10 juin 1897.
- 190<sup>b</sup>. Roux. Rapport sur les travaux de MM. Wyssokowitch, etc. *Académ. de méd.*, 13 juillet 1897.

3° Fièvre de Malte.

191. WRIGHT and SEMPLE. 1897. On the employment of dead bacteria in the serum diagnosis of typhoid and Malta fever. *British. med. Journ.*, 15 mai 1897.
192. WRIGHT and SMITH. On the application of the serum test to the differential diagnosis of typhoid and Malta fever. *Lancet*, 6 mars 1897.
- 193<sup>a</sup>. WRIGHT and SMITH. A note on the occurrence of Malta fever in India. *British. med. Journal*, 10 avril 1897.

4° Infections par le pneumocoque.

193. BEZANÇON et GRIFFON. 1897. Pouvoir agglutinatif du sérum dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoques. *Soc. biol.*, 5 juin 1897. Paris.
194. — — 1897. Pouvoir agglutinatif du sérum dans les infections humaines à pneumocoques. *Soc. biol.*, 19 juin 1897. Paris. et *Presse médicale*, 17 juillet 1897.
195. NICOLA PANE. 1897. Ueber die Heilkraft des aus verschiedenen immunisirten Thieren gewonnenen antipneumonischen serums. *Centralblatt für Bakter.*, XXI, nos 17 et 18, 29 mai 1897, p. 664.

5° Infections par le bacille de Nocard.

196. ACHARD et BENSAUDE. 1896. Infections para-typhoïdiques. *Soc. méd. des hôp.*, 1896, 27 novembre; *Presse médicale*, 1896, 28 novembre.
197. — — 1896. Sur l'agglutination des divers échantillons du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques. *Soc. de biol.*, 1896, 21 novembre; *Presse méd.*, 1896, 25 nov.



198. GILBERT et FOURNIER. Contribution à l'étude de la psittacose. Rapport de M. Debove. *Bull. de l'Ac.*, 20 octobre 1896.
199. — — 1896. Étude sur la psittacose. *Soc. de biol.*, 1896, 19 décembre, et *Presse méd.*, 16 janvier 1897.
200. WIDAL et SICARD. 1896. Sur les affections dites paratyphoïdiques et le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 1896, déc. 4.
201. — — Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. — Des règles à suivre pour la différenciation des microbes d'espèces voisines par l'action des sérums. *C. R. de la Soc. biol.* Paris, 1896, novembre 28 et *Presse médicale*, 2 décembre.

#### 6° Infections coli-bacillaires.

202. ALBARRAN et MOSNY. — 1896. Congrès de Nancy, août 1896.
203. F. LÖFFLER et R. ABEL. 1896. Ueber die specifischen Eigenschaften der Schutzkörper in Blute typhus und coli, immuner Thiere. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*, XIX, n<sup>os</sup> 2-3.
204. VAN DE VELDE. Essai d'agglutination vis-à-vis de 25 variétés de coli-bacilles authentiques par du sérum antityphique, du sérum anticolique et du sérum normal. P. 273, *Bull. de l'Ac. royale de méd. de Belgique*, iv<sup>e</sup> série, t. XI, n<sup>o</sup> 3, 1897.
205. WIDAL. 1896. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Congrès de Nancy, 6 août 1896 et *Presse médicale*, 8 août 1896.

#### 7° Infection par le Proteus.

206. LANNELONGUE et ACHARD. 1896. *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 5 octobre 1896.

8° Diphtérie.

207. NICOLAS. 1896. *Compte rendu de la Soc. de biol.*, 1896, 25 juillet et *Lyon médical*, 1896, 27 septembre.
208. NICOLAS (J.). 1896. Atténuation du bacille de Löffler ayant subi la réaction agglutinante par l'action du sérum antidiphtérique. *Soc. de biol.* Paris, 1896, déc. 5.
209. — 1897. Apparition du pouvoir agglutinant dans le sérum des sujets traités par des injections de sérum antidiphtérique. *Compte rendu de la Soc. de biol.* Paris, 1897, 10 s., IV, 106-108.

9° Péricapneumonie.

210. ARLOING. 1896. *Lyon médical*, 1896, 5 juillet, p. 339. *C. R. Acad. Sciences*, 15 juin 1896.

10° Morve.

211. J. M'FADYEAN. Preliminary note on serodiagnosis of glanders. *Journal of comparative Pathol. and Therap.*, déc. 1896, vol. IX, part. IV, p. 322.
212. FOULERTON. On serum diagnosis in glanders. *Lancet*, 1 may 1897, p. 1201.

11° Tétanos.

213. SABRAZÈS et RIVIÈRE. Réaction agglutinante du sérum de l'homme et de l'animal tétaniques sur le bacille de Nicolaïer. *Soc. de biologie*, 26 juin 1897.

12° Choléra des porcs.

214. CASHIN. The serum reaction in hog. cholera. *J. Am. M. Ass.* Chicago, 1897, XXXVIII, 785.
215. DAWSON. The serum diagnosis of hog. cholera. *New-York med. Journ.*, 1897, 253.

13° Fièvre jaune.

- 215<sup>a</sup>. SANARELLI, *Ann. Inst. Pasteur*, juin 1897, p. 505



14° Oïdo-mycose.

215<sup>b</sup>. ROGER. *Revue gén. des Sciences*, septembre 1896.

IV. — Étude de la substance agglutinante.

216. ACHARD. 1896. Fièvre typhoïde compliquée de pleurésie droite. Pas de réaction agglutinante du sérum de l'épanchement. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 4 décembre 1896.
217. — 1897. Sur le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta. *Comptes rendus de la Soc. biol.*, 6 mars 1897.
218. CH. ACHARD. 1896. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 9 octobre 1896.
219. ACHARD et BENSAUDE. 1896. Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et dans les divers liquides de l'organisme. *Acad. des Sciences*, 1896, 28 septembre.
220. — — 1896. *Arch. de méd. expériment.*, nov. 1896, n° 6, p. 748.
221. — — 1896. Fièvre typhoïde chez une nourrice. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.* Paris, 31 juillet 1896, p. 679.
222. ARLOING. 1897. Distribution dans les tissus de la matière agglutinante. *Soc. nat. de méd. de Lyon*, 1897, fév. 15.
223. — Distribution de la matière agglutinante des microbes dans le sang et quelques autres humeurs de l'organisme. *Soc. de biol.* Paris, 1897, janvier 30.
224. BORDET. 1896. Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. *Annales de l'Inst. Pasteur*, avril 1896, p. 193.
225. BORMANS (A.). 1896. Della aziona agglutinativa dell'urina dei tifici sul bacillo di Eberth ; nota preventiva. *Riforma medica*, 1896, 26 et 27 novembre, n°s 274, 275, p. 579-581 et 590-592. *Presse médicale*, 1896, 23 décembre.

226. CHAMBRELENT et SAINT-PHILIPPE. 1896. Fièvre typhoïde, accouchement prématuré. Propriété agglutinative du sang chez la mère et chez l'enfant. *Soc. gyn. et obst. de Bordeaux*, 1896, novembre 10.
227. CHANTEMESSE. 1897. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôpitaux*. Paris, 1897, avril 2.
228. CHARRIER et APERT (E.). 1896. Recherche de la réaction agglutinante par la méthode de Widal dans les humeurs d'un embryon de trois mois expulsé par une malade atteinte de fièvre typhoïde bénigne. *Compte rendu de la Soc. de biologie*, 7 novembre 1896, n° 35, p. 1103-1105.
229. CHARRIER et APERT. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde chez le fœtus. *Presse médicale*. Paris, 1896, 1<sup>re</sup> éd., II, 11 nov.
230. COURMONT et MARTIN. 1897. Recherche de la séro-réaction pendant la vie et dans les différentes humeurs après la mort. *Lyon médical*, 5 mars 1897.
231. COURMONT (P.). Répartition de la substance agglutinante dans l'organisme des typhiques. *Soc. de biol.* Paris, 1897, février 5.
232. COURMONT (Paul). Répartition, formation et destruction de la substance agglutinante chez les typhiques. *Soc. de biol.* Paris, 1897, mars 20.
233. — Disparition *in vitro* du pouvoir agglutinant des humeurs typhiques lorsqu'on y cultive le bacille d'Eberth. *Soc. de biol.* Paris, 1897, mars 27.
- 233<sup>a</sup>. — Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques. *Thèse*, Lyon, 9 juillet 1897.
234. DEUTSCH (L.). 1897. Die serodiagnostik des typhus mit besonderer Rücksicht auf die agglutinirende Wirkung des Urins. *Gesellsch. der Aerzte*. Budap., 1897, feb. 20.
235. ETIENNE (G.). 1896. Absence de la réaction agglutinante par le sang d'un fœtus issu d'une mère morte de fièvre typhoïde hypertoxique. *Arch. de Gynéc. et de Toxicol.* Paris, 1896, vol. XXIII, n°s 9-12, p. 809-812. *Presse médicale*. Paris, 1896, p. 465, septembre 12.



236. M. GRUBER. 1896. Active und passive Immunität gegen cholera und typhus. *Wiener klinische Wochensch.*, 1896, n<sup>os</sup> 11 et 12, p. 183 et 201.
237. HAYEM. 1897. Sur la persistance de la propriété agglutinante du sérum des typhiques après chauffage à 57 et 59 degrés. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.* Paris, 8 janvier 1897, 3 s., XIV, p. 18.
238. KOLLE (W.). 1896. Zur aktiven Immunisirung des Menschen gegen cholera. *Centralblatt f. Bakter. und Parasitenkunde*, Bd. XIX, n<sup>os</sup> 4 et 5.
239. KRAUS. Réaction spécifique du sérum des sujets atteints de choléra ou de dothiéntérie à l'égard de cultures filtrées de bacilles cholériques et typhiques. *Soc. des méd. de Vienne. Wien. klin. Wochensch.*, n<sup>o</sup> 18, 1897, avril 30.
240. E. LEVY et BRUNS. 1897. Sur la théorie de l'agglutination. *Berl. klin. Wochenschr.*, 7 juin 1897.
241. MÉNÉTRIER. 1896. Fièvre typhoïde compliquée de pleurésie droite. Pas de réaction agglutinative du sérum de l'épanchement. Réaction agglutinative du sérum sanguin. *Soc. méd. des hôp.* Paris, séance du 4 décembre 1896.
242. MOSSÉ. 1896. Action agglutinante du colostrum sur le bacille d'Eberth. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 1896, nov. 27.
243. — 1897. Réaction agglutinante chez le nouveau-né. *Compte rendu de la Soc. de biol.*, 27 février 1897.
244. MOSSÉ et DAUNIC. Séro-réaction chez l'enfant d'une femme atteinte de dothiéntérie. *Soc. méd. des hôp.* Paris, séance du 5 mars 1897.
245. NICOLLE (C.) et HÉBERT (A.). 1897. Sur la signification de la substance agglutinante du sérum des malades atteints de fièvre typhoïde. *Normandie méd.* Rouen, 1897, XII, 95.
- 245<sup>a</sup>. REMLINGER. Transmission alimentaire de la fièvre typhoïde. *Soc. biol.*, 10 juillet 1897.
246. PFEIFFER. 1895. *Zeitsch. für Hyg.*, vol. XX, 1895, p. 198 à 219.
247. PFEIFFER und KOLLE. 1896. *Centralblatt für Bacter.*, vol. XX, n<sup>os</sup> 4-5.

248. SALIMBENI (T.). 1897. Recherches sur l'immunité dans le choléra. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1897, n° 3, p. 277-286.
249. THIERCELIN et LENOBLE. 1896. Rechute de fièvre typhoïde chez une malade dont le sérum avait conservé, pendant la convalescence, la propriété agglutinante. *Soc. de biologie*. Paris, 1896, 5 décembre.
250. THIERCELIN et E. LENOBLE. 1896. Action agglutinante du lait d'une typhique sur les cultures du bacille d'Eberth. *Presse médicale*. Paris, 1896, p. 374.
251. THIERCELIN et LENOBLE. 1896. Absence de la réaction de Widal dans la sueur d'un typhique. *Compte rendu hebd. Soc. biol.* Paris, 5 décembre 1896.
252. WIDAL. 1896. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.* Paris, 24 juillet 1896, p. 655.
253. — 1896. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.* Paris, 31 juillet 1896, p. 681.
254. — 1896. Sérodiagnostic et séropronostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.*, octobre 16, p. 703.
255. WIDAL et SICARD. 1896. Recherches sur les propriétés agglutinantes et bactéricides du sérum des convalescents de fièvre typhoïde. *Soc. méd. des hôp.*, séance du 9 octobre 1896. *Presse médicale*, 1896, 16 octobre.
256. — — Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. *Acad. de méd.*, 1896, 29 septembre. *Presse médicale*, 1896, 30 septembre.
257. — — La réaction agglutinante comparée chez le typhique pendant l'infection et pendant l'immunité. *Compte rendu hebd. Soc. biol.* Paris, 1896, décembre 19, et *Presse méd.*, 23 décembre 1896.
258. — — 1896. Recherches sur la réaction agglutinante dans le sang et le sérum desséché des ty-



- phiques et dans la sérosité des vésicatoires.  
*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*  
Paris, 31 juillet 1896.
259. WIDAL et SICARD. 1896. Variation de la propriété agglutinante  
dans le liquide pleural des typhiques. *Soc.*  
*méd. des hôp.* Paris, 1896, décembre 11.
260. — — 1897. Action des températures élevées sur le  
pouvoir agglutinatif. *Soc. méd. des hôp.*  
Paris, 1897, janvier 15.
261. — — 1897. Étude sur le sérodiagnostic et sur la  
réaction agglutinante chez les typhiques.  
*Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mai 1897,  
p. 392.
262. WRIGHT and SEMPLE. 1897. Remarks of vaccination against  
typhoid fever. *Brit. med. Journ.* London, 30 janvier 1897.

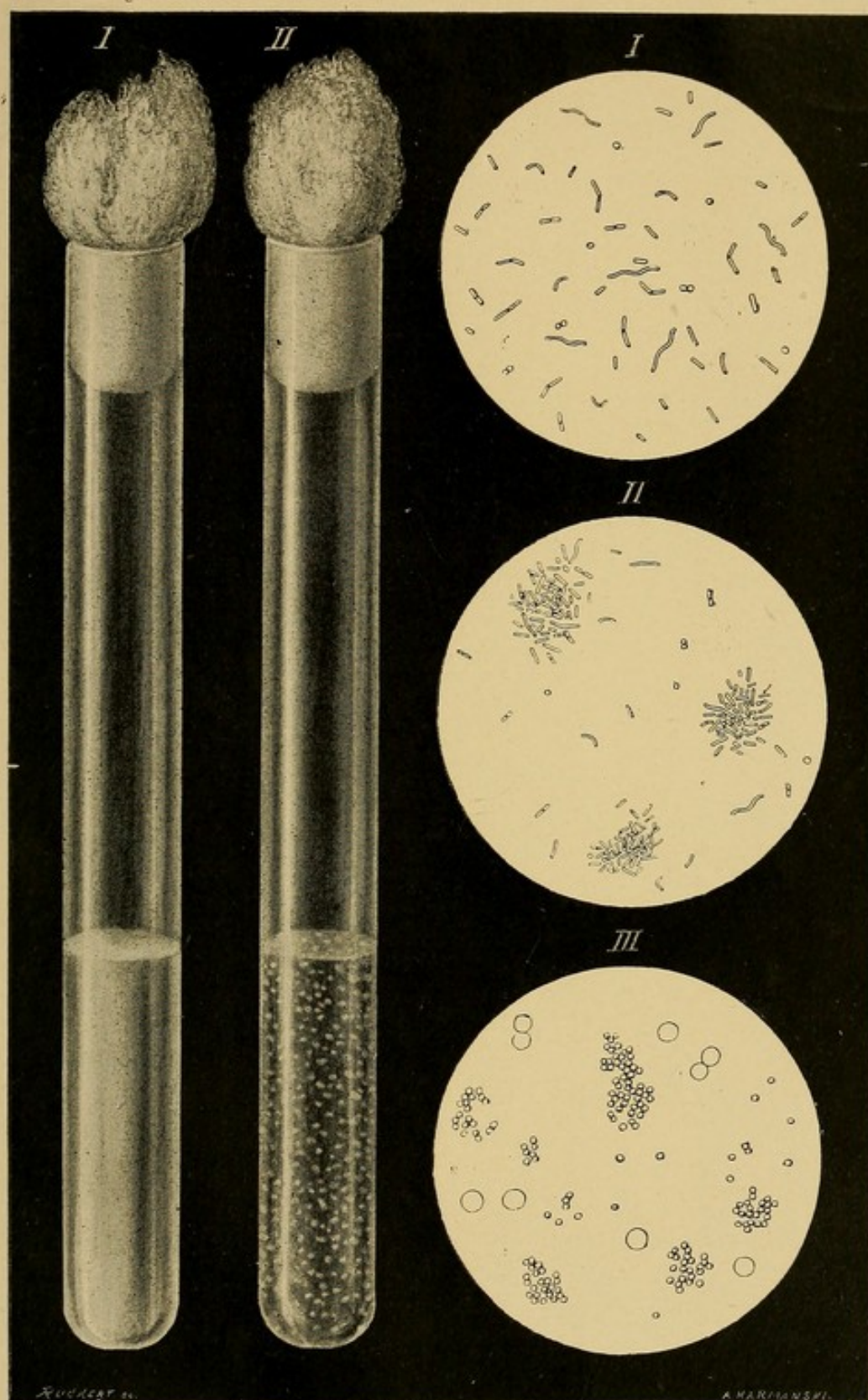


Fig. A.

Fig. B.



