

Notice sur les travaux scientifiques / [Georges Fernand Isidor Widal].

Contributors

Widal, Fernand 1862-1929.

Publication/Creation

Paris : Masson, 1918.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/xxcvmn3a>

License and attribution

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



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

BZ
M
8762

X 86410



22101230583

WELLCOME LIBRARY
General Collections
M
8762



NOTICE

SUR LES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

FERNAND WIDAL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1918

Wellcome Library
for the History
and Understanding
of Medicine

311223



TITRES

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS ;

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE ;

MÉDECIN DE L'HÔPITAL COCHIN ;

MEMBRE DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE ;

MEMBRE DU COMITÉ CONSULTATIF DE L'ENSEIGNEMENT PUBLIC ;

MEMBRE DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE DE FRANCE ;

MEMBRE DE LA COMMISSION SUPÉRIEURE CONSULTATIVE D'HYGIÈNE ET D'ÉPIDÉ-
MIOLOGIE MILITAIRES ;

MEMBRE ET ANCIEN VICE-PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE ;

LAURÉAT DE L'INSTITUT (Prix Osiris, Prix Bréant et Prix Montyon).



Digitized by the Internet Archive
in 2018 with funding from
Wellcome Library

<https://archive.org/details/b29930200>

INTRODUCTION ET RÉSUMÉ GÉNÉRAL

J'ai toujours été pénétré de cette pensée que la culture des sciences physiques et naturelles était la première des obligations pour le médecin qui veut s'adonner à la recherche. Ces sciences, outre qu'elles lui ouvrent sans cesse des horizons nouveaux, lui fournissent des moyens d'investigation précis, des techniques réglées et des procédés de mesure qui lui permettent d'apporter la rigueur là où il n'y avait encore que l'à-peu-près et de mettre des certitudes là où on ne recueillait que des impressions. C'est en appliquant les méthodes de ces sciences que la médecine devient elle-même une science.

Je me suis efforcé de conduire mes travaux d'après les règles de la méthode expérimentale. Cette méthode s'applique aux maladies développées spontanément chez l'homme aussi bien qu'aux phénomènes pathologiques provoqués chez les animaux. Pour que le fait nouveau que l'on a cru découvrir soit accepté comme une vérité démontrée, il doit toujours pouvoir se reproduire dans les circonstances analogues à celles où il a été observé une première fois. Ces circonstances, l'expérimentateur les suscite à sa volonté, puisqu'il crée lui-même la cause des phénomènes qu'il observe. Le médecin, au contraire, doit savoir attendre que la nature, expérimentant pour lui, renouvelle les conditions d'observation dont la répétition est nécessaire pour apporter l'affirmation dernière. L'expérimentateur et le clinicien peuvent donc procéder par des voies différentes, mais leur jugement relève toujours de la même discipline.

Au médecin qui sait ce qu'il cherche, l'observation des malades offre parfois des cas privilégiés ayant la valeur d'expériences spontanées. Ces cas ne représentent pas seulement un fragment de la vérité clinique comme le font beaucoup d'expériences que nous provoquons chez les animaux; ils représentent cette vérité tout entière, parce qu'ils ont l'avantage d'apparaître sur le sujet humain. Ils peuvent suffire par là même à donner la solution d'un problème depuis longtemps posé. Une observation d'œdème chez un brightique, rapportée plus loin, en est un exemple.

L'étude des phénomènes pathologiques doit être poursuivie avec l'esprit de désintéressement scientifique qui s'impose pour toute recherche biologique, mais lorsque le médecin est en possession de vérités nouvelles, il ne doit pas perdre de

vue que sa mission est de faire œuvre pratique. Il n'y a progrès en clinique que là où on a trouvé des moyens soit pour mieux reconnaître les maladies, soit pour les mieux combattre.

Tels sont les principes qui ont guidé mon effort scientifique.

..

J'ai commencé par exposer dans cette notice le résultat des recherches que j'ai poursuivies sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, sur le cytodiagnostics des humeurs et sur les maladies des reins. Ces recherches m'ont permis, en m'appuyant sur des bases scientifiques et en faisant usage de techniques rigoureuses, de fournir des méthodes de diagnostic et de traitement que le temps a consacrées et dont l'emploi est aujourd'hui classique.

La méthode du *sérodiagnostic* que j'ai proposée, il y a plus de vingt ans, permet de reconnaître si un malade est atteint de fièvre typhoïde en cherchant simplement comment une goutte de son sérum sanguin agit sur une culture diluée de bacilles typhiques. Sous l'influence des microbes infectants, les humeurs de l'organisme ont subi des modifications telles que le sérum du malade, mis en contact avec les microbes de même espèce, réunit en amas ces microbes, les agglutine. Par contre, ce sérum est sans action sur des microbes d'espèces différentes.

Jusque-là, pour faire le diagnostic bactériologique des maladies, on s'était contenté de chercher directement les microbes dans l'organisme infecté. La nouvelle méthode se proposait, pour établir ce diagnostic, de révéler l'empreinte spécifique laissée dans les humeurs par le microbe infectant.

La réaction agglutinante a donné une preuve éclatante de la spécificité du bacille d'Eberth jusque-là si contestée et a permis de préciser les limites de la fièvre typhoïde. Elle a, en plus, doté la clinique d'une méthode de diagnostic simple, utilisée chaque jour dans la pratique.

Le principe de la réaction agglutinante s'est rapidement généralisé. La recherche des agglutinines spécifiques a été appliquée au diagnostic de diverses maladies.

Cette méthode a montré, pour la première fois, tout le parti que l'on pouvait tirer en clinique de la présence dans les humeurs de ces substances mystérieuses qu'on appelle les anticorps et qui se développent à la suite de pénétration dans l'organisme de corps presque toujours de nature albuminoïdique, que l'on appelle les antigènes, et qui dans l'espèce sont des bacilles typhiques.

..

Sous le nom de *cytodiagnostics*, j'ai proposé une méthode basée sur l'examen des cellules répandues dans les exsudats pleuraux et dans le liquide céphalo-

rachidien. Cette méthode apporte au diagnostic clinique des arguments décisifs.

Les cellules ne tombent pas au hasard des parois d'une plèvre ou d'une méninge. Leur présence est toujours commandée par des lésions de ces séreuses et leur nature est souvent déterminée par les lois de la phagocytose. Elles sont les témoins variables de la lutte mouvementée soutenue par la séreuse irritée et prouvent combien les réactions histologiques des tissus lésés varient selon la cause provocatrice.

La formule cellulaire constatée dans les diverses humeurs de l'organisme n'a pas seulement un intérêt du point de vue de la pathologie générale; en raison même de ses variations, son étude a pour la pratique une importance capitale.

Il est des cas où l'observation clinique est incapable de préciser l'origine d'un épanchement séro-fibrineux de la plèvre ou de reconnaître la nature, voire même l'existence d'une réaction méningée. L'analyse chimique ne fournit, en général, que des indications incertaines, et l'analyse bactériologique elle-même n'apporte que rarement des renseignements précis et immédiats. C'est l'examen cytologique des humeurs qui donne au clinicien un *symptôme anatomique* lui permettant, sur le vivant, d'apprécier les modalités des réactions pleurales ou méningées et, par là même, de préciser la nature de la maladie.

La cytologie du liquide céphalo-rachidien, en particulier, donne à la médecine générale, à la neuropathologie et à la syphiligraphie des indications telles que, dans de nombreuses affections des méninges ou du système nerveux central, le diagnostic pour être établi a besoin de l'étude microscopique des éléments cellulaires contenus dans ce liquide.

Le cytodagnostic est devenu une méthode générale d'examen qui a pris un développement tel que son application s'impose sans cesse et que le médecin ne peut plus se passer de son emploi pour résoudre des questions soulevées chaque jour par la clinique.

..

L'étude des maladies des reins a été pour moi, depuis quinze ans, l'objet de constantes recherches.

J'ai donné la preuve que, seule parmi toutes les substances absorbées par l'homme pour son alimentation, le chlorure de sodium a la propriété de provoquer l'apparition des œdèmes au cours de certaines néphrites. Pour démontrer ce fait, je me suis entouré de toutes les précautions requises en médecine expérimentale : isothermie et isohydrie du régime, notation rigoureuse et continuelle du poids du malade, bilan d'ingestion et d'élimination des chlorures dressé pendant de longues périodes. J'ai pu ainsi rigoureusement établir que la seule addition ou la seule suppression d'une dose de chlorure alimentaire suffisait, en dehors de toute autre intervention, à provoquer l'hydratation ou la déshydratation de l'organisme.

La simplicité du remède répond à la simplicité de la cause. Le chlorure de sodium retenu étant l'aliment provocateur d'œdèmes, c'est lui qui doit être supprimé du régime pour faire disparaître l'infiltration œdémateuse des tissus. Tel est le fondement de la *cure de déchloruration* dont j'ai proposé l'application dans les néphrites. Les régimes sans sel, méthodiquement suivis, permettent de faire rétrocéder les œdèmes superficiels et profonds et de prévenir leur retour.

J'ai fait voir, d'autre part, que la rétention de l'urée, contrairement à celle des chlorures, n'aboutit jamais, quel que soit son degré, à la formation des œdèmes; c'est une rétention toujours sèche. Lorsque l'urée est arrêtée au niveau du rein malade, elle s'accumule dans les humeurs et on la trouve à un taux à peu près identique dans chacune d'elles. J'ai fait ressortir la nécessité absolue pour le clinicien d'évaluer chez tout brightique le taux de l'urée du sang, car seule la mesure de l'azotémie permet de prévoir le pronostic des affections rénales. Si le chiffre de l'urée contenu dans le sang atteint certaines limites que j'ai fixées, le pronostic le plus grave doit être porté, alors même que le malade ne semble présenter aucun trouble alarmant de son état général. Par contre, chez un néphrétique présentant les symptômes si redoutables en apparence qu'occasionnent les œdèmes viscéraux, on peut prévoir une évolution bénigne et tout est à espérer du traitement et du régime déchloruré, si le chiffre de l'urée sanguine restant dans les limites normales témoigne de l'absence d'azotémie. Chez tout sujet atteint de néphrite, le dosage chimique de l'urée du sang s'impose donc aujourd'hui; cette recherche très simple est aussi indispensable au clinicien que celle de l'albumine urinaire.

J'ai montré de la sorte que le chlorure de sodium et l'urée sont les substances dont la rétention caractérise l'insuffisance rénale. J'ai fait voir qu'au lit du malade on pouvait distinguer deux syndromes liés à la rétention de l'un ou l'autre de ces deux corps, syndromes bien différents par leurs manifestations cliniques, leur évolution et les indications thérapeutiques qu'ils commandent. Il a été ainsi apporté de l'ordre dans le chaos des symptômes englobés sous le nom d'urémie.

Je me suis efforcé ainsi de montrer que le problème soulevé par l'examen d'un brightique est, avant tout, un problème de physiologie.

Ce qu'il importe de déterminer, ce n'est pas l'état anatomique du rein, c'est son état fonctionnel. En dissociant, parmi les symptômes dont peuvent s'accompagner les néphrites, ce qui revient aux troubles de l'hypertension ou à l'altération de telle ou telle fonction d'élimination rénale, j'ai pu établir les bases rationnelles d'un pronostic et d'un traitement des maladies du rein. Reconnaître le déterminisme de chaque symptôme ou groupe de symptômes, envisager les accidents multiples des néphrites, non plus comme la traduction d'une forme de lésion rénale, mais comme le résultat d'un trouble de fonction; en un mot,

faire des néphrites, non plus une étude anatomique, mais une étude physiologique, telle est la voie nouvelle où j'ai essayé d'engager la pathologie rénale.

Ces notions ont pénétré dans la pratique. A l'heure actuelle, il n'est plus guère de médecin qui prenne la responsabilité d'un brightique sans s'être assuré auparavant de l'existence ou de l'absence de l'azotémie par le dosage de l'urée du sang; il n'en est plus qui, en présence d'un albuminurique œdédié, ne reconnaisse l'obligation d'instituer un régime déchloruré.

..

En 1888, à l'époque où il venait d'être démontré que l'on peut immuniser avec les substances solubles sécrétées par divers microbes, j'ai établi avec M. Chantemesse que l'on peut conférer l'immunité à des animaux en leur injectant sous la peau une culture de bacilles typhiques stérilisés par la chaleur.

Ce sont ces recherches faites en France qui ont apporté pour la première fois la preuve expérimentale que l'on peut immuniser contre l'infection typhique avec un vaccin *inanimé*.

A partir de 1896, Wright, après avoir perfectionné la méthode, a pratiqué la vaccination antityphoïdique chez l'homme. Son exemple fut suivi dans divers pays et la vaccination fut successivement appliquée dans diverses armées étrangères.

En 1910 la vaccination antityphoïdique a commencé à être pratiquée en France, dans l'Armée, par M. Vincent avec un vaccin à l'éther, et dans la Marine, avec un vaccin chauffé par M. Chantemesse.

Durant la première année de la guerre actuelle, les cas de fièvre typhoïde à bacilles d'Eberth furent tout à fait exceptionnels parmi les troupes vaccinées; par contre, les cas de paratyphoïdes sévirent parmi elles avec une grande fréquence. L'Armée à cette époque n'était vaccinée qu'avec un vaccin préparé uniquement avec du bacille d'Eberth. Dans une communication faite à l'Académie de Médecine, en août 1915, j'ai montré que la vaccination simple était une vaccination incomplète, et j'ai soutenu que, pour libérer l'Armée de toutes les infections typhoïdes, il fallait injecter aux troupes un vaccin mixte à la fois antityphoïdique et anti-paratyphoïdique A et B, composé des trois germes en large proportion. Depuis que le vaccin mixte a été adopté dans l'Armée, les fièvres paratyphoïdes ont presque complètement disparu.

..

J'ai, d'autre part, consacré une série de recherches à l'étude de la fièvre typhoïde.

J'ai soutenu en particulier la spécificité du bacille d'Eberth à une époque où elle était vivement combattue. Avant que le sérodiagnostic ait tranché défi-

nitivement cette question, j'avais indiqué un procédé simple et rapide qui permettait en quelques heures de différencier le bacille d'Eberth du *Bacillus coli* avec lequel on avait voulu l'identifier. Ce procédé de différenciation, basé sur la façon distincte dont chacun de ces microbes attaque les sucres, a été appliqué ensuite à la différenciation du bacille typhique et des paratyphiques.

J'ai contribué, par des recherches épidémiologiques et bactériologiques, à montrer l'importance que joue l'eau de boisson dans la genèse de la fièvre typhoïde.

..

La découverte si féconde de l'anaphylaxie, faite par M. Ch. Richet, a montré que lorsqu'un animal a subi une injection d'une substance albuminoïde hétérogène il est sensibilisé : une injection seconde de cette même substance albuminoïde peut provoquer dans son organisme des accidents redoutables, même si la dose est infinitésimale et inoffensive pour un animal neuf. Cette notion, devenue dominante en pathologie générale, nous a permis de pénétrer la nature d'une série de phénomènes cliniques qui étaient demeurés jusque-là obscurs.

On sait qu'il existe au cours de l'anaphylaxie expérimentale une crise vasculo-sanguine, caractérisée par l'hypotension artérielle brusque, la diminution du nombre des globules blancs et les altérations de la coagulation du sang. Dans deux maladies humaines, considérées comme étant de nature anaphylactique, l'asthme et l'urticaire, j'ai pu saisir cette crise vasculo-sanguine ; j'ai constaté qu'elle apparaît en manière de prélude, devançant les signes cliniques, et qu'elle se déroule silencieusement avant que surgisse le moindre symptôme objectivement appréciable. Quelquefois même la crise vasculo-sanguine est l'acte unique, elle résume toute l'attaque et révèle seule le choc anaphylactique qui serait resté insoupçonné du clinicien sans l'examen systématique du sang.

Ces faits prouvent que les phénomènes d'anaphylaxie sont plus fréquents que ne le supposait l'observation clinique réduite à ses seuls moyens. L'anaphylaxie est sortie du domaine de l'expérimentation pour entrer dans le domaine de la clinique et son importance va chaque jour s'accroissant. D'autre part, la notion des phénomènes anaphylactiques nous a permis de scruter la nature d'actes pathologiques qui dépassent le cadre même de l'anaphylaxie. Cette crise vasculo-sanguine qui nous a été révélée par la connaissance de l'anaphylaxie, je l'ai retrouvée en dehors de phénomènes d'ordre anaphylactique, à la suite d'injections premières de substances non colloïdales introduites brusquement dans les veines ; j'ai observé enfin qu'elle pouvait même éclater sans intervention d'aucune substance étrangère, sous la seule influence d'une cause physique, le froid, dans l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*.

Que ce soit à la suite de la pénétration de particules infinitésimales chez des

sujets anaphylactisés, que ce soit après l'injection de doses massives de cristaalloïdes chez des sujets neufs, ou que ce soit à l'occasion d'une cause physique telle que le froid, le brusque déséquilibre du sang se manifeste par une crise identique qui se reproduit dans tous ces cas suivant un rythme semblable. Cette crise est d'ordre général; elle est l'indice du bouleversement sanguin, quel que soit l'agent provocateur du choc; aussi ai-je proposé de l'appeler d'un nom qui ne préjuge pas de la cause provocatrice : *crise hémoclasique*.

On verra dans la suite de cet exposé comment ces faits m'ont conduit à des tentatives thérapeutiques qui m'ont permis d'empêcher temporairement l'action hémolysante du froid chez des sujets prédisposés à l'hémoglobinurie paroxystique.

. . .

J'ai poursuivi sur divers sujets des recherches qui ont abouti à la description nosographique d'un type particulier d'ictère hémolytique et d'une pneumopathie due à un champignon, l'*Aspergillus Fumigatus*, simulant la tuberculose pulmonaire.

J'ai fait voir la diversité des lésions que peut provoquer un même microbe, le streptocoque, hôte ordinaire de l'organisme humain. Par des observations sur l'homme et des expériences sur l'animal j'ai établi que ce germe, isolé de la bouche de l'homme sain, peut acquérir, en s'associant à d'autres microbes, des propriétés pathogènes. J'ai prouvé, d'autre part, qu'il est la cause de l'infection puerpérale, de la phlébite des femmes en couches, de l'érysipèle, aussi bien que l'agent de fausses membranes, de lymphangites, de suppurations et de septicémies. Le polymorphisme des lésions produites par un même microbe n'est plus fait pour nous surprendre, mais à l'époque déjà lointaine où mes recherches ont été poursuivies cette notion entrait à peine dans la conscience médicale.

. . .

J'ai groupé à la fin de cette notice les indications bibliographiques particulières à chacun des sujets qui s'y trouvent développés. A leur suite, j'ai donné la simple nomenclature de toute une série de travaux qui ne représentent que des recueils de faits, des recherches de contrôle ou des essais de critique. J'ai estimé, en effet, que, dans une notice comme celle-ci, l'exposé de travaux ne devait porter que sur des recherches ayant abouti à des conceptions pathogéniques originales ou à des méthodes nouvelles pour le diagnostic et le traitement des maladies.

LE SÉRODIAGNOSTIC DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE ET LE PHÉNOMÈNE DE L'AGGLUTINATION

La fièvre typhoïde était autrefois d'un diagnostic souvent fort difficile à établir. Elle était confondue avec une série d'états fébriles dont les moyens de la clinique seuls étaient incapables de la différencier.

La méthode de diagnostic bactériologique que j'ai proposée, et à laquelle j'ai donné le nom de *sérodiagnostic* a permis aux cliniciens de distinguer la fièvre typhoïde de toutes les affections qui la simulent et de faire un diagnostic de certitude dans les cas où le diagnostic clinique était autrefois hésitant ou impossible.

Je me suis efforcé de donner à cette méthode non seulement une simplicité qui la mit à la portée de tous, mais encore une précision qui la rendit d'une exactitude rigoureuse.

C'est le 26 juin 1896 que j'ai proposé, à la Société médicale des Hôpitaux, cette méthode permettant de faire le diagnostic de la fièvre typhoïde en cherchant si le sérum des malades agglutine une émulsion de bacilles typhiques. Le procédé a été rapidement essayé dans tous les pays et les cliniciens ont vite reconnu les services qu'il pouvait rendre au diagnostic souvent si épineux de la fièvre typhoïde. Aujourd'hui, le sérodiagnostic est devenu d'une pratique courante.

Jusqu'à mes recherches, le phénomène de l'agglutination avait été considéré comme une réaction n'apparaissant que chez les animaux immunisés. J'ai montré que la réaction agglutinante était, avant tout, une réaction contemporaine de la période d'infection, qu'on pouvait la rencontrer au seuil même de la maladie.

..

Il est peu de phénomènes biologiques aussi saisissants que celui de l'agglutination. Si l'on ajoute le sérum d'un typhique à une culture en bouillon de bacilles d'Eberth, après quelques heures, on peut déjà voir la culture perdre son trouble uniforme, devenir granuleuse et finir par se clarifier complètement. Les microbes

se sont amassés au fond du tube pour y former un précipité de petits grumeaux blanchâtres.

L'étude au microscope fournit un procédé plus simple et plus précis pour apprécier le phénomène de l'agglutination; c'est celui qu'on doit employer, chaque fois qu'on le peut, pour la recherche du sérodiagnostic. Si l'on place entre lame et lamelle une goutte du mélange d'une culture de bacilles d'Eberth et d'un sérum de typhique, on voit au microscope les bacilles, au préalable isolés et mobiles, se rapprocher rapidement les uns des autres pour former des centres agglutinatifs; ils constituent peu à peu des îlots plus ou moins compacts. Au bout d'une heure ou deux, il n'existe souvent plus que des îlots d'agglutination.

La mensuration du pouvoir agglutinatif. — Un bactériologiste peut mesurer le pouvoir du sérum comme un chimiste dose l'albumine d'une urine. Pour pratiquer la mensuration du pouvoir agglutinatif, nous avons proposé un procédé très simple et très rapide.

Nous avons cherché, d'autre part, si l'étude comparée de la mensuration de ce pouvoir agglutinatif faite aux diverses périodes de la maladie ne permettrait pas de tirer des déductions intéressantes pour la pratique et la théorie; elle nous a fourni les enseignements suivants :

Le pouvoir agglutinatif présente des variations très grandes suivant les sujets et suivant les périodes de la maladie où on le recherche. Il peut ne pas s'élever chez un malade au delà de 1 p. 10 ou de 1 p. 30, il oscille souvent entre 1 p. 100 et 1 p. 1.000, et peut même atteindre, par exception, les chiffres énormes de 1 p. 5.000, de 1 p. 8.000 et de 1 p. 11.000.

Les courbes du pouvoir agglutinatif, que nous avons dressées chez une série de sujets depuis le début de la maladie jusqu'à la convalescence, nous ont montré que son intensité ne saurait renseigner sur la forme et sur l'évolution ultérieure de la maladie. La courbe de ce pouvoir agglutinatif, suivie pendant toute la durée de la maladie, a une évolution variable et imprévue d'un cas à l'autre. Tantôt le pouvoir agglutinatif est peu élevé dès le début; tantôt il est faible et s'élève progressivement pendant la période d'état et pendant la période de déclin; tantôt ce pouvoir reste durant tout le cours de l'affection ce qu'il était dès les premiers jours; tantôt il décroît pendant la période de déclin. Enfin, on observe parfois, d'un jour à l'autre, des variations inattendues du pouvoir agglutinatif.

L'étude de la mensuration du pouvoir agglutinatif, faite durant tout le cours de l'affection chez les mêmes sujets, nous apporte la preuve que la réaction agglutinante ne donne en rien la mesure de l'immunisation, dont elle est tout à fait indépendante.

Ainsi, dans plusieurs cas terminés par la guérison, nous avons assisté à la décroissance, en apparence paradoxale, du pouvoir agglutinatif depuis le début jusqu'à la fin de la maladie.

Chez certains sujets, nous avons vu le pouvoir agglutinatif, mesuré l'avant-veille de la rechute, s'élever à un taux qu'il n'avait jamais atteint lors de la première attaque. L'apparition de la rechute, deux jours après cette constatation, montre une fois de plus que l'immunisation de l'organisme n'est pas en rapport avec la présence de la réaction agglutinante dans les humeurs.

Il semble que chaque typhique fournisse l'agglutinine à sa façon. L'antigène, c'est-à-dire le microbe, impressionne l'organisme, et l'anticorps, c'est-à-dire dans l'espèce l'agglutinine, est formé par l'organisme de façon plus ou moins précoce, plus ou moins intense, plus ou moins variable, plus ou moins tenace.

Époque d'apparition et de disparition de la réaction agglutinante. — L'époque d'apparition de la réaction agglutinante varie d'un sujet à l'autre.

Presque constante dans le second septénaire de la maladie, le phénomène de l'agglutination s'observe fréquemment dans le premier septénaire. On constate sa présence souvent déjà au cinquième jour. Chez certains sujets, on ne le constate qu'au dixième, au quinzième et même au vingtième jour ; mais ces apparitions tardives sont exceptionnelles.

De nombreux auteurs ont rapporté des cas où la réaction était apparue, avec précocité, le quatrième, le troisième et même le deuxième jour de la fièvre.

Il était intéressant de suivre la marche de la réaction durant les premiers mois de la convalescence. Dans certains cas, on observe un état stationnaire de la réaction durant les premiers mois de la convalescence. Le plus souvent, on assiste à la diminution progressive du pouvoir agglutinatif. Chez un malade, j'ai constaté la disparition complète du phénomène le dix-huitième jour, chez un autre, le vingt-quatrième jour de la convalescence.

J'ai cherché, de façon méthodique, la réaction agglutinative chez 40 sujets guéris de la fièvre typhoïde depuis un an au moins, et vingt-six ans au plus. Chez 11 d'entre eux seulement, j'ai trouvé une réaction forte ou légère. Tous ces anciens typhiques conservent l'immunité contre la typhoïde et, pourtant, chez un grand nombre d'entre eux, la réaction agglutinante a disparu. J'ai vu, d'autre part, avec M. Nobécourt, que, chez certaines espèces animales, telles que la souris, l'inoculation d'une culture typhique confère l'immunité avant que la réaction agglutinante soit apparue dans le sang. De telles expériences montrent que la défense contre l'infection typhique peut se faire sans que le sang ait acquis la propriété agglutinante.

La spécificité de la réaction agglutinante. — Par inoculation successive de cultures de bacilles typhiques, de vibrions cholériques, de B. Coli, de pneumobacilles,

nous avons pu, avec M. Sicard, faire apparaître dans le sérum d'un même animal la série des propriétés agglutinatives, correspondant à chacun des microbes inoculés. Lorsque des infections disparates se superposent chez le même individu, chacune d'elles impressionne les humeurs de l'organisme pour son propre compte. L'expérimentation peut ainsi retrouver dans le sérum la marque de chacune de ces infections. Ces agglutinations associées doivent être distinguées du phénomène de la coagglutination : dans le cas de coagglutination, un sérum très agglutinatif pour son propre microbe pathogène peut agglutiner parfois, à un moindre degré, un microbe d'espèce voisine. Nous reviendrons plus loin sur ces faits.

Le sérodiagnostic par la recherche de la réaction agglutinante n'est pas resté limité à la fièvre typhoïde. Il a été appliqué au diagnostic d'autres maladies bactériennes, dont les principales sont : la dysenterie, la mélitococcie et le choléra.

..

Après avoir fixé les règles à suivre pour l'étude de la réaction agglutinante, nous avons entrepris, avec M. Sicard, une série de recherches sur la façon dont se comporte cette réaction dans les diverses humeurs de l'organisme, sur sa résistance aux agents physiques et chimiques, et nous avons institué une série d'expériences pour essayer de jeter quelque lumière sur son origine et sa nature.

La réaction agglutinante avec le sang desséché et avec les bacilles morts. — Nous avons montré que le sérum ou que le sang d'un typhique peut conserver ses propriétés agglutinantes, même après plusieurs mois de dessiccation. Cette persistance de la propriété agglutinante a été utilisée en hygiène publique et en médecine légale.

Les bacilles morts peuvent conserver la propriété de se laisser agglutiner par un microbe spécifique. M. Bordet avait vu que les vibrions cholériques tués par les vapeurs de chloroforme peuvent encore présenter le phénomène de l'agglomération. Nous avons montré que des bacilles typhiques, tués par la chaleur ou par l'action d'une substance antiseptique, restaient agglutinables. Le formol nous a paru, du point de vue pratique, l'agent le plus utilisable, supérieur même aux essences. Les bacilles sont tués, mais restent comme embaumés, fixés dans l'état où l'antiseptique les a surpris, et gardent presque intégralement toute leur sensibilité à la réaction agglutinante. On peut conserver des cultures traitées au formol comme on conserve un réactif chimique, il est toujours possible, avec elles, d'obtenir un sérodiagnostic immédiat.

La réaction agglutinante dans les diverses humeurs de l'organisme. — Nous avons établi, dans plusieurs mémoires, que le sang est l'humeur de l'économie

qui possède au maximum le pouvoir d'agglutiner; il est comme la réserve des substances agglutinantes.

Les diverses membranes de l'organisme laissent diffuser, plus ou moins aisément, la matière agglutinante contenue dans le plasma sanguin.

La recherche de la propriété agglutinante dans diverses humeurs et la comparaison de leur puissance agglomérante à celle du sérum sanguin montrent que les transsudats du plasma sanguin agglutinent davantage que les sécrétions de l'organisme.

Dans le liquide céphalo-rachidien de typhiques sans réaction méningée nous n'avons jamais constaté la substance agglutinante. Chez une chèvre, le pouvoir agglutinatif du lait était de 1 p. 400, alors que celui du sérum était de 1 p. 6.000.

La présence de la substance agglutinante dans les diverses humeurs d'un typhique dépend, avant tout, de l'intensité du pouvoir agglutinatif du plasma sanguin.

Transfert de l'agglutination de la mère au fœtus. Agglutination active et agglutination passive. — La réaction agglutinante peut passer de la mère au fœtus, mais le transfert est incomplet et inconstant. L'intérêt de ce fait est de montrer comment une qualité acquise par l'organisme maternel au cours de l'infection peut être transmise par la mère à ses descendants. Dans nombre de cas, l'organisme conserve peu de temps la propriété ainsi transmise, parce que souvent cette agglutination, ainsi transférée au rejeton, n'est qu'une agglutination passive, élaborée par la mère et transmise au fœtus.

Absorption de la substance agglutinante par le tube digestif et sa transmission par l'allaitement. — Il était intéressant de rechercher si la substance agglutinante pouvait être absorbée par les voies digestives et si elle pouvait être transmise par l'allaitement. On avait montré que les antitoxines de la ricine, de l'abrine et du tétanos pouvaient être transférées par l'allaitement aux petits des souris. M. Vaillard, à la suite de ces expériences, avait prouvé que, si ces observations sur la souris étaient exactes, elles ne sauraient avoir une portée générale : elles ne s'appliquent ni au lapin ni au cobaye.

Nos expériences démontrent que, chez la souris, la substance agglutinante se comporte comme l'antitoxine. On obtient les résultats les plus saisissants en inoculant avec un sérum puissamment agglomérant une souris qui vient de mettre bas et en lui transmettant ainsi une agglutination passive. Mais, en nous plaçant dans des conditions identiques, nous n'avons pas pu constater la transmission par l'allaitement chez d'autres espèces telles que le chat et le cobaye. D'autre part, notre garçon de laboratoire qui, pendant trois semaines, avait chaque jour absorbé un demi-litre de lait de chèvre présentant un pouvoir agglu-

tinatif élevé, n'a eu à aucun moment un sang capable de fournir la réaction agglutinante.

Origine et nature de la substance agglutinante. — Ce sont les leucocytes qui déversent la substance agglutinante dans le sang, mais seulement dans le sang circulant. Nous avons montré que les leucocytes en dehors de l'organisme ne dégagent plus la substance agglutinante.

Le sérum et les humeurs perdent la plus grande partie de leur pouvoir agglutinatif en passant par la bougie de porcelaine. D'autre part, les substances albuminoïdes précipitées de leurs solutions retiennent la substance agglutinante, comme elles retiennent une teinture, et l'abandonnent à nouveau dans leur solution.

Résistance de la substance agglutinante. — La substance agglutinante est douée d'une très grande résistance. Les bactéries développées dans le sérum ne lui enlèvent pas ses qualités agglutinantes.

La substance agglutinante résiste à une température relativement élevée. Le lait, qui ne se coagule pas à la chaleur, se prête mieux que le sérum à l'étude de l'action exercée par les hautes températures sur le pouvoir agglutinatif. J'ai constaté que le lait d'une chèvre inoculée depuis plusieurs mois avec du bacille typhique et dont le pouvoir agglutinatif était de 1 p. 400 ne perdait complètement ce pouvoir qu'après avoir été chauffé pendant dix minutes à 80°.

Influence de l'organisme sur la production de la substance agglutinante. Expériences sur les animaux. — Nous avons expérimenté sur diverses espèces animales pour essayer de fixer les températures extrêmes auxquelles un organisme peut fournir la réaction agglutinante. C'est en exposant des animaux à sang froid à une température constante, comprise entre 27 et 33°, que nous avons obtenu l'agglutination la plus rapide et la plus puissante après inoculation de cultures en bouillon ou de cultures sur gélose délayées. A 37°, l'agglutination est moins facile après inoculation de cultures vivantes. Chez ces animaux de même que chez les poules dont la température atteint le chiffre élevé de 42°, l'agglutination est lente à se produire.

L'organisme animal, selon les espèces, peut être plus ou moins apte à fabriquer un des anticorps dus à l'infection. Ainsi, la tortue des marais, dont l'organisme ne produit pas d'antitoxine tétanique après injection de toxine, peut fabriquer, par contre, la substance agglutinante après inoculation de cultures ou de toxines typhiques.

Chez les caïmans le phénomène est inverse : à la facilité qu'ont ces animaux de produire l'antitoxine ne correspond pas un pouvoir agglutinatif semblable.

Dissociation du pouvoir agglutinant et des autres propriétés humorales acquises

au cours de l'infection. — Je me suis efforcé de montrer par des preuves tirées de la clinique et de l'expérimentation que les propriétés antitoxique, bactéricide, granulogène, agglutinante, coexistent souvent, mais peuvent être dissociées dans un même sérum.

Les faits que nous venons de mentionner plus haut prouvent que la propriété agglutinante est indépendante de la propriété antitoxique. Elle est indépendante aussi de la propriété bactéricide. Chez la grenouille, nous avons retrouvé des bacilles 35 et 40 jours après la dernière inoculation. Le pouvoir agglutinatif oscillait entre 1 p. 500 et 1 p. 1.000. Après ce long séjour en un milieu si puissamment agglutinatif les bacilles avaient conservé toute leur virulence. Ils tuaient les souris aux mêmes doses qu'avant leur passage dans la grenouille.

In vitro, le pouvoir bactéricide du sérum, qui est souvent très puissant chez les sujets ayant reçu des cultures stérilisées de bacilles typhiques et paratyphiques A, n'existe pas chez les sujets injectés avec le bacille paratyphique B, bien que ces individus aient un sérum très agglutinant.

D'autre part, comme je l'ai montré avec M. Le Sourd, si la réaction agglutinante et la réaction de fixation sont souvent présentes simultanément dans le sang des typhiques ou dans le sang des animaux inoculés avec le bacille d'Eberth, on assiste souvent à la dissociation des deux phénomènes avec précession de l'un sur l'autre.

Les propriétés humorales acquises au cours de l'infection, bien qu'elles semblent marcher de pair, ont donc entre elles une indépendance relative.

*
* *

Les coagglutinines. — La question de coagglutination a pris en ces dernières années un intérêt tout particulier.

Dire qu'un même sérum agglutine ou n'agglutine pas deux microbes d'espèces voisines est une expression incomplète. L'agglutination a ses règles que nous nous sommes efforcés de fixer. La proportion de la dilution du sérum dans une émulsion bacillaire est l'élément indispensable à préciser.

Dès 1897, nous avons pris à tâche avec M. Nobécourt d'étudier l'action exercée par divers sérums typhiques, agglutinant à des taux variables le B. d'Eberth, sur un échantillon de bacilles considéré d'abord comme un B. coli, puis authentifié plus tard avec le paratyphique B.

Tous les sérums dont le pouvoir était inférieur à 1 p. 1.000 pour le bacille typhique étaient sans action sur le paratyphique.

Un sérum agglutinatif à 1 p. 1.000 pour le bacille d'Eberth l'était à 1 p. 50 pour le paratyphique.

Un sérum typhique humain agglutinatif à 1 p. 8.000 pour le bacille d'Eberth agglutinait le paratyphique à 1 p. 400.

Un sérum d'âne agglutinatif à 1 p. 45.000 pour le bacille typhique agglutinait le paratyphique à 1 p. 700.

Cette propriété agglutinative qu'un sérum très puissamment agglutinatif acquiert pour un organisme voisin de son microbe pathogène est importante à bien connaître.

Le bactériologiste qui cherche à employer la réaction agglutinante d'un microbe spécifique pour le diagnostic microbiologique doit savoir que l'action agglutinante de ce sérum n'est pas limitée rigoureusement au microbe infectant, qu'elle peut s'exercer, mais à des degrés différents, sur les espèces voisines. Dès le début de l'histoire du sérodiagnostic, nous avons montré par des chiffres l'écart que pouvait présenter le taux de ces coagglutinations.

Au début de la guerre actuelle, il y eut dans l'armée une recrudescence des fièvres typhoïdes et plus particulièrement des fièvres paratyphoïdes. On a donc eu constamment à trancher le diagnostic de ces diverses infections, non seulement avec les autres maladies fébriles, mais aussi entre elles.

Divers bactériologistes ont cru à cette époque que le sérodiagnostic ne pouvait être utilisé chez les vaccinés en raison des agglutinines de vaccination que l'on peut rencontrer chez eux. Ils ont pensé de plus que chez les non-vaccinés, le sérodiagnostic permettait bien d'isoler des autres maladies infectieuses une infection appartenant au groupe typhoparatyphique — ce qui, d'ailleurs, serait suffisant pour la pratique —, mais que le sérodiagnostic ne devait pas être utilisé pour distinguer l'infection typhoïde à bacilles d'Eberth des mêmes infections causées par les bacilles paratyphiques.

Les recherches successives d'Achard, de Coyon et Binet, de Paul Courmont, Challot et Pierret, de Netter et Ribadeau-Dumas, de Salomon, de Marcel Labbé, de Raimbaud, de Nobécourt et Peyre, de Cade et Vaucher, de Coyon et Lemierre, de P.-P. Lévy et Pasteur Vallery-Radot, de Rathery, Ambard, Vansteenbergh et Michel, de Weissenbach, de Claude Gautier, ont montré au contraire que le sérodiagnostic permet chez les non-vaccinés, non seulement de distinguer le groupe des infections paratyphiques des autres maladies, mais encore de reconnaître dans la très grande majorité des cas chacune de ces infections à sa période d'état. Pour cela, il faut se baser précisément sur la mensuration du pouvoir agglutinatif poussée jusqu'au taux limite, et, s'il y a des coagglutinations multiples, il faut surtout tenir compte de leurs valeurs comparées les unes aux autres. Les recherches des auteurs que nous venons de citer ont prouvé que le sérodiagnostic et l'hémoculture sont les procédés de laboratoire permettant de faire avec certitude le diagnostic d'une fièvre typhoïde ou paratyphoïde. L'hémoculture peut établir un diagnostic précoce et donne la preuve absolue de la nature de l'infection,

mais elle n'est applicable que dans des conditions déterminées qui ne sont pas toujours celles où se trouve le clinicien dans la pratique journalière.

. . .

La réaction agglutinante est une réaction fidèle, précise, qui n'est pas éphémère; elle est longtemps décelable; on la retrouve dans les humeurs, à la période terminale de la maladie, et très souvent encore, nous l'avons vu, dans les premiers mois de la convalescence; elle peut donc assurer non seulement un diagnostic actuel, mais encore un diagnostic rétrospectif.

Ne nécessitant qu'un matériel restreint, ne comportant aucune manipulation délicate au lit du malade, pouvant être pratiquée avec quelques gouttes de sang recueillies simplement au bout du doigt et envoyées de loin dans un laboratoire, fournissant au clinicien une réponse immédiate, le sérodiagnostic reste le procédé de choix dans la pratique médicale courante.

LE CYTODIAGNOSTIC

Le cytodagnostic est une méthode que j'ai proposée en 1900 et qui a pour base l'étude des éléments cellulaires répandus dans les épanchements des séreuses et dans le liquide céphalo-rachidien à l'état pathologique. J'ai montré comment la présence et la nature de ces éléments peuvent servir à éclairer un diagnostic et peuvent, de plus, renseigner sur l'état anatomique de la séreuse et de l'organe sous-jacent. C'est une biopsie inoffensive que réalise ainsi la ponction.

Les premières recherches que nous avons poursuivies avec M. Ravaut ont porté sur le liquide séro-fibrineux des pleurésies, sur l'ascite, sur le liquide des synovites et des vaginalites. Nous les avons ensuite étendues avec MM. Sicard et Ravaut à l'étude du liquide céphalo-rachidien.

Cytodiagnostic des épanchements pleuraux.

Les épanchements séro-fibrineux de la plèvre, avec lesquels on a si souvent à compter en clinique, présentent suivant leur nature des différences très marquées dans leur formule cytologique.

Nous avons montré que la pleurésie dite idiopathique ou *a frigore*, dont Landouzy a montré la nature tuberculeuse, est caractérisée dans sa période d'état par la présence presque exclusive de lymphocytes mêlés d'un plus ou moins grand nombre de globules rouges.

Les pleurésies septiques, dont la pleurésie pneumococcique représente le type, sont caractérisées avant tout par la présence de polynucléaires neutrophiles avariés en abondance.

L'épanchement des pleurésies aseptiques des brightiques et des cardiaques est caractérisée, au contraire, par la présence de placards endothéliaux résultant parfois du groupement de huit à dix cellules desquamées en lambeaux et formant dans leur ensemble une masse à contours polycycliques.

Les placards sont très confluent, lorsque l'épanchement est jeune; ils diminuent de nombre, au fur et à mesure que l'épanchement vieillit et ils peuvent être accompagnés par des lymphocytes ou des polynucléaires.

On ne saurait trop insister sur l'importance des placards endothéliaux, même

peu nombreux, persistant dans un épanchement à évolution lente et insidieuse. Leur présence suffit en clinique à faire penser qu'un épanchement, riche en polynucléaires ou même en lymphocytes, survenu chez un cardiaque, n'est pas d'origine tuberculeuse.

Ces pleurésies, surtout chez les cardiaques, n'ont pas toujours une évolution régulière et uniforme : des incidents divers peuvent déterminer dans le poumon des congestions et des infarctus qui, retentissant sur la plèvre, détermineront des modifications de la formule cytologique. Aux cellules endothéliales et aux lymphocytes se surajoute alors un nouvel élément, le polynucléaire. Lorsque la congestion est peu intense, les polynucléaires sont peu nombreux, mais au fur et à mesure qu'elle augmente, la quantité de ces derniers devient plus considérable. Les pleurésies déterminées par des infarctus pulmonaires sont les plus riches en ces éléments. La présence des polynucléaires trahit alors l'état congestif de la plèvre consécutif à l'inflammation du poumon sous-jacent; elle est due à une poussée diapédétique à travers les vaisseaux.

Pourquoi le liquide des pleuro-tuberculoses, peu après leur apparition, ne contient-il pas de cellules endothéliales, alors que ces éléments soudés en placards existent constamment dans les épanchements des cardiaques ou des brightiques? C'est à l'anatomie pathologique qu'il nous faut demander la raison de ces différences.

Au cours de la pleuro-tuberculose se développe une membrane fibreuse et épaisse qui recouvre la surface de la séreuse. Dès que la néo-membrane est formée, elle empêche la desquamation endothéliale, en bloquant pour ainsi dire ces cellules et en entravant leur chute.

Dans les pleurésies non tuberculeuses, celles des cardiaques ou des brightiques par exemple, la plèvre, le plus souvent, est pour ainsi dire intacte; la séreuse n'est, en tout cas, pas recouverte d'une néo-membrane organisée, et l'on ne trouve à sa surface que des minces dépôts fibrineux. En ce cas, l'endothélium altéré par la présence du liquide desquame abondamment et se répand dans l'épanchement où rien ne l'empêche de tomber. Le clinicien le retrouve sous la forme de ces placards dont la présence peut lui permettre d'écarter le diagnostic de pleuro-tuberculose.

Ces placards endothéliaux, desquamés dans les épanchements aseptiques des pleurésies des brightiques ou des cardiaques, peuvent y persister plus ou moins longtemps sans se désagréger, tout comme dans un liquide conservateur. Il en va tout autrement lorsque ces cellules endothéliales tombent dans un épanchement septique comme celui d'une pleurésie pneumococcique, par exemple. Nous avons vu comment, pour opérer la défense contre l'infection en absorbant microbes et microphages, ces cellules desquamées se désagrègent, s'isolent, deviennent sphériques, prennent l'aspect de gros mononucléaires dont elles arrivent à partager la

fonction macrophagique, et retournent ainsi probablement à leur origine.

Pleurésies cancéreuses. — Les cellules néoplasiques manquent assez souvent dans les pleurésies cancéreuses. Quand elles existent, elles apparaissent parfois gigantesques. Ces cellules tombées dans le liquide pleural à la suite de la rupture d'un lymphatique deviennent monstrueuses par hydropisie.

Eosinophilie pleurale. — J'ai montré qu'il existait des cas d'éosinophilie pleurale. La formule leucocytaire de l'épanchement est composée alors de telle façon que l'on peut compter jusqu'à 14, 23, 53 et 86 p. 100 d'éosinophiles.

Cette éosinophilie pleurale peut exister pour son propre compte, sans qu'il y ait éosinophilie générale. Dans d'autres cas, au contraire, l'éosinophilie pleurale est accompagnée d'éosinophilie sanguine concomitante.

Nous avons montré par des arguments tirés de l'examen histologique qu'il s'agissait là d'une véritable éosinophilie locale, née sur place dans la plèvre.

Chez un malade dont la réaction éosinophilique ne s'était manifestée cliniquement que par une éosinophilie pleurale passagère et une éosinophilie sanguine persistante, l'autopsie nous a révélé l'existence d'une hypergénèse éosinophilique diffuse intéressant la rate, les ganglions, la moelle osseuse, le foie.

Il s'agissait donc d'une *histoéosinophilie* portant sur tous les organes hématopoïétiques et constituant un type histopathologique tout spécial.

Cytologie du liquide céphalo-rachidien.

A l'état normal, le liquide céphalo-rachidien ne contient que très peu d'éléments cellulaires. Les lymphocytes sont très rares; on n'en compte que quelques unités de loin en loin, par champ d'immersion.

A l'état pathologique, lorsque les méninges sont frappées d'inflammation ou simplement d'irritation, on voit apparaître dans le liquide cérébro-spinal des éléments figurés qui sont surtout des lymphocytes et des polynucléaires et qui sont parfois en nombre très grand.

Avec MM. Sicard et Ravaut nous avons fixé la technique du cytodagnostic de ce liquide, retiré par ponction lombaire.

Processus méningés aigus. — On trouve des éléments figurés dans le liquide céphalo-rachidien provenant de sujets atteints de méningite tuberculeuse. Nous avons montré que c'est la prédominance des lymphocytes qui frappe presque toujours dès le premier coup d'œil jeté sur la préparation.

C'est la polynucléose qui caractérise, au contraire, les méningites cérébro-spinales aiguës, dues au méningocoque et au pneumocoque par exemple, alors même que le liquide céphalo-rachidien est à peine troublé.

Au cours de certaines maladies infectieuses, comme le zona et les oreillons, la lymphocytose rachidienne est la règle. C'est une révélation inattendue fournie par l'exploration cytologique du liquide céphalo-rachidien dans des maladies où le syndrome méningé fait presque toujours défaut. MM. Brissaud et Sicard ont fait cette démonstration pour le zona; MM. Chauffard et Boidin l'ont faite pour les oreillons. La méningite est une complication qui peut s'observer dans les oreillons, mais elle est exceptionnelle; le seul symptôme nerveux qui s'observe souvent dans cette maladie est le ralentissement du pouls.

Dans la spirochétose ictéro-hémorragique, cette maladie récemment étudiée au point de vue bactériologique et qui a sévi depuis le début de la guerre dans les armées belligérantes, on constate très souvent une lymphocytose méningée très prononcée. Chez un malade atteint d'ictère grave infectieux terminé par la mort, j'avais observé il y a plusieurs années déjà une forte réaction méningée; il s'agissait très vraisemblablement d'un cas de spirochétose ictéro-hémorragique dont l'agent pathogène n'avait pas encore été reconnu à cette époque. MM. Guillain et Ch. Richey fils avaient étudié de leur côté une maladie infectieuse caractérisée par un syndrome méningé et de l'ictère avec lymphocytose rachidienne.

La pratique systématique de la ponction lombaire m'a fait rencontrer en clinique des états morbides caractérisés par un syndrome méningé dont la cause est encore souvent impossible à préciser et qui, malgré sa gravité apparente, se termine par la guérison; on trouve dans ces cas de la lymphocytose rachidienne. J'ai insisté sur ces faits à plusieurs reprises en disant qu'ils méritaient d'être étudiés, en raison même de l'imprécision de leur étiologie. L'expression d'*état méningé*, que j'ai proposé pour les dénommer, a l'avantage de les caractériser suffisamment en clinique et permet, jusqu'à ce que nous soyons mieux documentés, de ne rien préjuger ni de leur pathogénie ni de la nature des lésions méningées qui les caractérisent.

Beaucoup de cas de prétendue guérison de méningite tuberculeuse qui ont été publiés autrefois relevaient certainement de ces faits. Leur pathogénie s'éclaircira peu à peu. On les observe souvent pendant les épidémies de grippe et, en ces dernières années, on a montré que la maladie de Heine-Medin, dont le virus invisible se fixe sur les méninges ou la moelle pour y déterminer les lésions de la paralysie infantile, est réduite parfois en clinique à un état méningé.

J'ai observé la lymphocytose rachidienne dans des cas de pneumonie avec syndrome méningé. Il y a dans ces cas plus que du méningisme, comme on l'a cru pendant un temps; la présence des lymphocytes prouve qu'il y a altération organique de la méninge.

Cytologie du liquide céphalo-rachidien dans les maladies du système nerveux, spécialement dans celles qui relèvent de la syphilis. — A la suite des recherches

que nous venons d'exposer, il était naturel de se demander si, au cours des maladies chroniques du système nerveux, surtout quand leurs lésions offensent la méninge, le liquide céphalo-rachidien ne se peuplait pas également d'éléments figurés intéressants à connaître pour le clinicien.

La paralysie générale et le tabes étaient les maladies tout d'abord indiquées pour être étudiées avec la technique que nous avons instituée. Les recherches simultanées de A. Monod et les nôtres en collaboration avec Sicard et Ravaut ont démontré dans le liquide céphalo-rachidien, au cours de ces affections, la présence d'éléments cellulaires constitués presque uniquement par des lymphocytes. La lymphocytose, au cours de la paralysie générale et du tabes, peut être très précoce. Elle est ainsi devenue un signe précieux pour aider à reconnaître un tabes au début. Dans nombre de cas où le diagnostic hésite entre une paralysie générale et une psychose, la présence ou l'absence de lymphocytose dans le liquide céphalo-rachidien peut permettre de trancher la question.

La lymphocytose rachidienne est constante dans la méningo-myélite d'origine syphilitique; on ne la trouve pas dans le mal de Pott qui parfois peut la simuler. La présence ou l'absence de la lymphocytose peut trancher le diagnostic en faveur de l'une ou l'autre maladie. La lymphocytose est constante dans l'hémiplégie syphilitique. Il en résulte que, chez un hémiplégique, une lymphocytose abondante doit faire immédiatement penser à l'origine syphilitique de la paralysie. C'est là un renseignement important que le cytodagnostic peut fournir au clinicien. Dans la période d'état de l'hémiplégie cérébrale banale par hémorragie ou ramollissement, la lymphocytose fait en effet défaut. C'est seulement après l'ictus, et durant un temps relativement court, que l'on peut constater, assez souvent, la présence d'éléments figurés, polynucléaires pour la plupart, laissant peu à peu la place aux lymphocytes. Cette lymphocytose secondaire est alors discrète et ne persiste pas.

Chez des malades atteints de syphilis ancienne et ne présentant ni phénomènes spécifiques ni phénomènes nerveux, on constate, en général, que le liquide céphalo-rachidien est normal.

Chez un sujet arrivé à une période avancée de la syphilis, la présence d'une lymphocytose méningée, même légère, doit donc mettre en garde le clinicien et l'engager à faire de son malade l'étude la plus scrupuleuse.

Chez des syphilitiques en période secondaire, ne présentant ni céphalée ni trouble nerveux d'aucune sorte, j'ai constaté la lymphocytose deux fois sur quatre; M. Ravaut l'a trouvée dans 65 p. 100 des cas et a observé parmi les éléments des cellules plasmatiques avec noyau excentrique. Il est intéressant de noter qu'au début de la période secondaire, alors qu'aucun symptôme nerveux n'est apparent, le virus syphilitique peut, dans certains cas, créer des réactions méningées décelables seulement par la ponction lombaire, réactions

qui, au seuil même de la maladie, nous donnent la démonstration anatomique de la susceptibilité des centres nerveux pour la vérole.

Nous voyons donc avec quelle fréquence la syphilis effleure les méninges. On peut dire qu'elle les touche avec autant de prédilection qu'elle le fait pour la peau.

MM. Babinski et Nageotte qui, à la suite de nos premières études sur le cytodiagnostics, ont cherché à montrer que la lymphocytose existait dans tous les cas de lésions syphilitiques en activité du système nerveux central, ont noté cette lymphocytose dans des cas où le signe d'Argyll était le seul symptôme nerveux présenté par des malades. J'ai fait à mon tour semblable constatation. L'exploration méningée prouve donc que le signe d'Argyll, même isolé, décelé une altération organique des centres nerveux venant irriter la méninge.

M. Clovis Vincent considère que, dans la syphilis cérébro-spinale, la méningite chronique précède les accidents nerveux et que c'est le cytodiagnostics qui, au lit du malade, en donne la révélation.

M. Ravaut, par ses études sur la cytologie du liquide céphalo-rachidien dans les manifestations nerveuses de la syphilis, a montré toute l'importance qu'il y avait à dépister leur phase latente, avant l'apparition du premier symptôme clinique. Pour lui, c'est en reconnaissant par la ponction lombaire d'une façon précoce les processus cérébro-méningés qui peuvent aboutir au tabes et à la paralysie générale et en les traitant énergiquement aussi longtemps que la lymphocytose persiste, que l'on a chance de prévenir l'apparition de ces redoutables affections. On voit par là toute l'importance qu'a prise l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien.

Les épanchements puriformes aseptiques.

Épanchement purulent n'est pas toujours, comme on le croit généralement, synonyme d'épanchement septique. Dans la grande majorité des cas, l'aspect purulent d'un liquide témoigne d'une origine microbienne, mais on observe parfois en clinique des liquides louches qui restent stériles depuis leur apparition jusqu'à leur résorption.

Le pus aseptique ne comporte pas le pronostic sévère du pus microbien; il est donc utile de savoir les distinguer l'un de l'autre, aujourd'hui surtout que la pratique des ponctions-exploratrices nous fait reconnaître des épanchements purulents plus fréquemment que par le passé.

Les recherches bactériologiques permettent bien d'établir l'absence de micro-organisme dans le pus aseptique, soit par l'examen direct, soit par les ensemencements, soit par les inoculations, mais il faut toujours un certain temps pour connaître l'ensemble des résultats obtenus, et, quand ils sont négatifs, on peut

toujours se demander si le pus, actuellement aseptique, n'était pas microbien à son origine.

J'ai essayé de montrer la valeur d'un caractère particulier tiré de l'examen cytologique des liquides puriformes épanchés dans les plèvres ou dans les méninges.

Dans les liquides purulents septiques, les polynucléaires avariés à la suite de la lutte soutenue contre les microbes et leurs toxines présentent des déformations de leur noyau et de leur protoplasma qui caractérisent les globules de pus ; dans les liquides puriformes aseptiques, au contraire, les polynucléaires accumulés, n'ayant eu aucun assaut offensif à soutenir, conservent toute la pureté de leurs contours et toute l'intégrité de leur noyau. Cette opposition entre l'état des polynucléaires du pus septique et du pus aseptique est une conséquence des lois de la phagocytose.

La distinction est importante à établir, car l'assurance de l'asepsie d'un liquide puriforme entraîne un pronostic remarquablement bénin.

..

En résumé, l'examen cytologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre nous permet de recueillir, pendant toute la durée de la maladie, des renseignements précieux sur les réactions qui se passent dans le liquide pleural ; il nous apporte ainsi un symptôme anatomique qui, sur le vivant, nous permet d'apprécier la nature des réactions de la séreuse, d'en évaluer l'intensité et de préciser la période de la maladie.

Le même symptôme anatomique est fourni par l'examen du liquide céphalo-rachidien. L'étude cytologique de ce liquide a pris un intérêt primordial en neuropathologie et en syphiligraphie. Nous avons vu les indications que le diagnostic, la pathogénie et le traitement des maladies tirent chaque jour de cette nouvelle méthode d'exploration.

ÉTUDES SUR LES MALADIES DU REIN

Le rein par le travail de ses épithéliums sécréteurs est chargé d'opérer, parmi les matériaux que le sang lui apporte, le grand triage nécessaire au maintien de la vie. Il opère une sélection rigoureuse au milieu des molécules de nature diverse qui le traversent sans cesse. J'ai montré qu'au cours des néphrites, le rein peut être frappé d'insuffisance élective soit pour l'élimination des chlorures soit pour l'élimination des corps azotés. Ces diverses substances sont retenues tantôt séparément, tantôt simultanément au niveau du rein lésé. Les effets de leur accumulation avaient été jusqu'ici confondus dans le même tableau classique de l'urémie. J'ai indiqué des procédés permettant de reconnaître la rétention de l'une ou l'autre de ces substances et j'ai fait ressortir la différence des syndromes qui caractérisent chacune d'elles.

J'ai, pour la première fois, fourni la preuve que, par la seule ingestion de chlorure de sodium, en dehors de toute autre cause et en dehors de l'absorption de toute autre substance, on peut à volonté, et de façon pour ainsi dire expérimentale, faire réapparaître les œdèmes chez certains brightiques. Le sel est donc bien l'aliment dangereux pour les brightiques œdémateux et c'est lui qu'il faut restreindre dans leur régime. Chez de tels malades, les effets bienfaisants du lait sont dus à sa faible chloruration. Avec le régime lacté, on fait de la déchloruration sans le savoir. J'ai fait voir qu'on pouvait lui substituer un régime composé d'aliments les plus variés, à la condition que le chlorure de sodium ne soit pas ajouté à leur composition. Un tel régime peut être plus déchloruré encore que le régime lacté, et avec lui on a l'avantage de pouvoir régler à volonté la quantité d'eau et celle des diverses substances ternaires ou quaternaires que l'on veut faire entrer dans l'alimentation. Telle est la base de la cure de déchloruration.

J'ai établi, d'autre part, que la rétention azotée ne s'accompagne jamais d'œdème et que, contrairement aux chlorures, l'urée arrêtée au niveau du rein malade s'accumule dans le sang. C'est dans cette humeur que doit être pratiqué le dosage de l'urée, dosage qui permet de reconnaître l'azotémie, d'en mesurer le degré et de poser le pronostic du mal de Bright.

Je me suis efforcé de montrer qu'en présence d'un malade chez qui on a diagnostiqué une néphrite, il ne suffit donc plus d'en caractériser le type anatomique

ou d'en rechercher la raison étiologique. Les substances azotées et les chlorures peuvent être retenus dans la néphrite interstitielle comme dans la néphrite parenchymateuse et on n'a établi un diagnostic complet que lorsqu'on a précisé la nature des troubles fonctionnels dont souffre le brightique. C'est ainsi qu'au lit du malade j'ai essayé de substituer un problème de physiologie au problème anatomique dans l'étude des maladies rénales.

La rétention des chlorures et la pathogénie des œdèmes.

La cure de déchloruration.

Au moment où j'ai commencé mes recherches sur la pathogénie de l'œdème brightique et sur la cure de déchloruration, l'état de la question était le suivant.

Depuis que Winter avait montré le rôle des chlorures dans le maintien ou le rétablissement de l'isotonie des liquides de l'organisme, les divers auteurs qui s'étaient occupés de l'œdème avaient émis l'hypothèse que ce symptôme résultait d'un trouble dans l'équilibre osmotique des humeurs. MM. Ch. Richet et Langlois avaient montré que chez des sujets normaux la diète avec ou sans chlorures ne modifiait pas l'équilibre chloré du sang. MM. Hallion et Carrion avaient réalisé de l'œdème, surtout dans les poumons, en injectant des solutions hypertoniques de chlorure de sodium dans le sang des animaux. Chez un malade atteint d'ictère infectieux, M. Chauffard avait constaté qu'à la suite d'injections salées, le poids du sujet augmentait chaque fois du poids du liquide introduit; à la suite de ces injections répétées, apparut un véritable œdème localisé à la face. Koranyi, pour expliquer la genèse de l'œdème brightique, avait incriminé l'action des diverses molécules retenues et en particulier celles provenant de la désintégration des albuminoïdes. M. Achard avait soutenu de son côté une opinion éclectique et avait émis l'hypothèse que dans la pathogénie de l'œdème brightique, on pouvait incriminer l'accumulation dans les tissus aussi bien des différentes substances préalablement dissoutes en excès dans le sang que l'accumulation du chlorure de sodium. Enfin, dans un autre ordre d'idées, MM. Ch. Richet et Toulouse avaient conseillé le régime déchloruré chez les épileptiques soumis à la médication bromurée, comme méthode substitutive. Ils avaient démontré que le régime déchloruré exaltait chez eux l'action thérapeutique du bromure; ils pensaient que la diminution du sel dans l'alimentation augmentait l'appétit des cellules pour le bromure et que, pour cette raison, une certaine quantité de molécules bromurées se substituaient ainsi dans les cellules aux molécules chlorurées disparues.

C'est en 1903 que j'ai publié, avec M. Lemierre, mes premières recherches sur le rôle du chlorure de sodium dans la pathogénie de l'œdème brightique et que j'ai fait connaître, avec M. Javal, les résultats obtenus par la cure de déchloruration. Tant que l'on avait pensé que l'œdème était occasionné par les diverses substances

en excès dans le sang, on ne pouvait espérer trouver un régime diététique à opposer aux hydropisies.

Les faits sont venus confirmer le rôle que j'avais assigné au chlorure de sodium dans la pathogénie de l'œdème et tout le monde a reconnu, d'autre part, que la seule suppression du sel dans le régime des brightiques suffit, en dehors de toute autre intervention, à provoquer la déshydratation de l'organisme. Koranyi lui-même, revenant sur sa première opinion, a écrit en 1909 : « L'influence « considérable du chlorure de sodium et le rôle nul de la rétention des « produits de désassimilation des albumines est un fait capital, et qui, je le « reconnais, est en désaccord avec nos premières suppositions. »

Rapport entre la chloruration et l'hydratation chez les brightiques. — Pour montrer l'influence du sel alimentaire sur l'apparition de l'œdème, et pour prouver l'action déshydratante de la cure de déchloruration, nous ne saurions mieux faire que de résumer l'observation d'un brightique atteint de néphrite à prédominance épithéliale, dont j'ai étudié les échanges pendant soixante-douze jours. C'est le cas princeps qui a démontré d'une façon irréfutable l'action du chlorure de sodium ingéré dans la pathogénie de l'œdème et l'action bienfaisante du régime déchloruré chez les brightiques.

Pour étudier chez ce sujet l'influence des chlorures, nous l'avons soumis tantôt au régime lacté, tantôt à des régimes composés d'aliments très simples, mais variés et toujours strictement pesés. Nous avons eu soin de toujours composer ces régimes de telle sorte qu'ils fussent à peu près de même richesse en albuminoïdes, et à la fois isohydriques et isothermiques, c'est-à-dire contenant la même quantité d'eau et fournissant à l'organisme le même nombre de calories.

Nous avons pu démontrer ainsi que, pour une même quantité d'eau absorbée, on pouvait observer de grandes variations d'hydratation de l'organisme et que les très grandes variations d'albuminurie que nous avons créées n'avaient rien à voir avec la quantité d'albuminoïdes, toujours à peu près la même, fournie par les différents régimes.

Nous avons calculé, chaque jour, la quantité de chlorures contenus dans les aliments ingérés et nous l'additionnions au poids des chlorures pris en nature, pendant les périodes où le malade était soumis à l'épreuve de la chloruration alimentaire. Pour établir le bilan des échanges en chlorures et en eau, nous analysions tous les jours les urines et nous tenions toujours compte de l'eau contenue dans les matières fécales.

Nous avons ainsi tous les éléments pour étudier les rapports entre les différents régimes imposés au malade et les variations de son poids, de son hydratation, de ses œdèmes, de son albuminurie et de sa chloruration.

Tous les faits recueillis dans les mêmes conditions d'observation sont pour ainsi dire calqués sur celui dont nous allons rapporter l'histoire.

Durant ce long temps de soixante-douze jours, 9 fois nous avons fait varier brutalement la chloruration du régime, soumettant notre sujet pendant 4 périodes à une alimentation chlorurée, et pendant 5 périodes à une alimentation déchlorurée.

En changeant de la sorte la chloruration du régime, nous avons provoqué alternativement 4 fois la rétention des chlorures et 5 fois la déchloruration de l'organisme.

L'hydratation et la déshydratation des tissus se sont toujours montrées parallèles à la chloruration et à la déchloruration. 4 fois nous avons noté la rétention des chlorures et 4 fois nous avons noté l'augmentation simultanée du poids par hydratation; 2 fois nous avons pu pousser cette hydratation jusqu'à l'apparition de l'œdème. 5 fois nous avons provoqué la déchloruration, et 5 fois nous avons noté parallèlement une perte de poids par déshydratation.

Voici un malade qui, depuis le début de sa néphrite, ne pouvait plus supporter une alimentation solide sans voir immédiatement les œdèmes apparaître et l'albuminurie s'élever. Il lui suffisait de quelques jours de régime lacté pour voir les œdèmes s'effondrer et l'albuminurie diminuer.

Or, chez cet homme, nous avons pu, par le régime lacté, faire éclater les crises d'œdème et d'albuminurie; avec un régime composé de 400 grammes de pain ou de 1.000 grammes de pommes de terre, nous avons pu à volonté faire disparaître l'œdème et diminuer l'albuminurie.

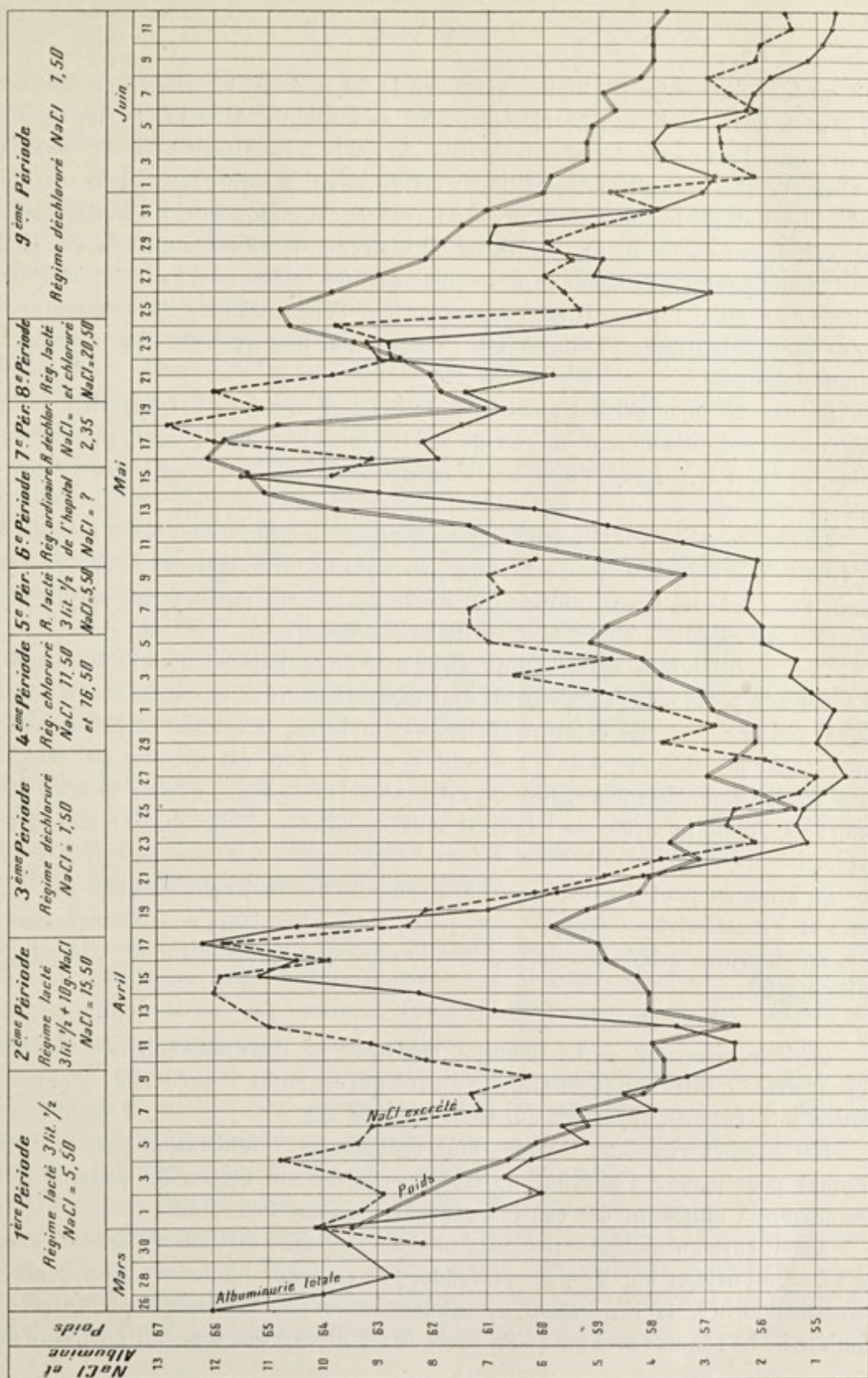
Qu'a-t-il fallu pour produire des effets si contraires? Simplement intervertir la chloruration ordinaire des régimes. Dix grammes de chlorure de sodium, pris quotidiennement avec le lait, ont suffi pour en faire le plus malfaisant des aliments. La suppression du chlorure dans le régime carné l'a rendu si favorable, que le temps où le malade l'a suivi a été celui où la courbe d'albuminurie est descendue le plus bas.

L'œdème est l'indice d'une hydratation déjà avancée de l'organisme. La rétention des chlorures et l'hydratation qui s'ensuit existent depuis quelque temps déjà, comme nous en avons donné la preuve, quand s'observe pour la première fois sur le membre infiltré d'un néphritique le godet d'œdème. Entre l'hydratation normale d'un brightique non œdémateux et le degré d'hydratation pathologique, qui se traduit par l'œdème, il y a place pour une hydratation progressivement croissante et non apparente; c'est là ce qui constitue ce que j'ai appelé le *préœdème*.

Le préœdème. — L'hydratation se fait donc en deux temps: d'abord sous forme d'infiltrations profondes, inappréciables à l'œil et au toucher, puis sous forme d'œdèmes sous-cutanés apparents.

Ainsi, chez le malade dont je viens de rapporter l'histoire, le poids avait oscillé

NOMBRE des épreuves	DATES	NOMBRE de jours	POIDS DU CORPS			CHLORURES ÉVALUÉS EN NaCl				ALBUMINURIE PAR JOUR	RÉGIMES ALIMENTAIRES	ŒDÈME
			Le premier jour	Le dernier jour	Dif. férence	Absorbé par jour en moyenne	Rendu par jour en moyenne	Dif. férence en moyenne	Dif. férence totale			
			kg	kg	kg	gr.	gr.	gr.	gr.			
1	1903 Du 31 mars au 9 avril	10	63,300	57,600	- 5,700	5,50	8,80	- 3,30	- 33	Diminue de . . . 10 à 3,38 Et 2 jours après à 2,48	Lacté simple 3 lit. 1/2. Eau = 3060 Calories = 2432 NaCl = 5,50	Œdème décroissant. Fin de l'œdème le 2 ^e jour.
2	Du 10 au 17 avril	8	57,600	59,700	+ 2,100	15,50	10,93	+ 4,57	+ 36,56	Augmente de . . . 2,46 à 12,12	Lacté 3 litres 1/2 + 10 gr. NaCl. Eau = 3060 Calories = 2432 NaCl = 15,50	
3	Du 18 au 28 avril	11	59,700	56	- 3,700	1,50	4,73	- 3,23	- 35,53	Diminue de . . . 12,12 à 0,72	Pommes de terre. 1,000 Viande crue 400 Sucre 100 Beurre 80 Tisane 2,500 Eau = 3500 Calories = 2447 NaCl = 1,50	
4	Du 29 avril au 5 mai.	7	56	58,900	+ 2,900	14,34	7,32	+ 7,04	+ 49,28	Augmente de . . . 0,72 à 2,04 Et 2 jours après à 2,34	<i>Idem</i> + 12,84. NaCl NaCl = 14,34.	
5	Du 6 au 9 mai. . . .	4	58,900	57,300	- 1,600	5,50	7,14	- 1,69	- 7,56	Stationnaire de . . . 2,30 à 2,10	Lacté simple 3 lit. 1/2. NaCl = 5,50.	
6	Du 10 au 15 mai. . .	6	57,300	66	+ 8,700	?	?	+ ?	+ ?	Augmente de . . . 9,10 à 11,50	4 ^e degré d'hôpital. NaCl = ?	Apparition de l'œdème. Œdème croissant.
7	Du 16 au 19 mai. . . .	4	66	61	- 5,000	2,35	11,93	- 8,88	- 35,52	Diminue de . . . 11,50 à 6,57	Pommes de terre. 1,000 Viande crue 400 Sucre 100 Beurre 80 Lait 500 Tisane 1,500 Eau = 2920 Calories = 2780 NaCl = 2,35	Œdème décroissant. Traces d'œdème.
8	Du 21 au 24 mai . . .	4	61,700	64,500	+ 2,800	20,50	9,32	+ 11,18	+ 44,72	Augmente d'abord de . 6,57 à 9,25 Puis diminue brus- quement à . . . 5,32	Lacté 3 lit. 1/2 + 15 gr. NaCl. NaCl = 20,50.	Œdème croissant.
9	Du 26 mai au 12 juin.	18	64,700	57,700	- 7,000	1,50	3,47	- 1,97	- 35,46	Diminue de . . . 5,32 à 0,75	Pain déchloruré 500 Viande crue 400 Sucre 100 Beurre 80 Tisane 2,500 Eau = 2960 Calories = 2570 NaCl = 1,50	Œdème décroissant. Fin de l'œdème le 3 ^e jour.



suivant le régime entre les limites extrêmes de 56 et de 66 kilogrammes, comme on peut le voir sur la courbe ci-contre. Au moment où, dans sa courbe ascendante, sous l'influence de la chloruration, le poids franchissait 62 kilogrammes environ, l'œdème faisait son apparition ; inversement, lorsque, sous l'influence de la déchloruration, le poids, dans sa marche descendante, tombait, à 1 kilogramme près, au-dessous de ce même chiffre de 62 kilogrammes, l'œdème s'effaçait. Il y avait donc pour l'organisme de notre malade une tolérance d'hydratation sans œdème de 6 kilogrammes. Il est courant de voir l'apparition de l'anasarque précédée par une infiltration profonde qui se chiffre par une quantité d'eau oscillant autour de ce poids.

La balance nous permet ainsi de prévoir presque à jour fixe l'apparition de l'œdème en nous donnant le moyen de suivre jour par jour l'augmentation du poids, pendant la période d'infiltration latente et invisible qui est celle du pré-œdème.

La chloruration des humeurs de l'organisme oscille autour de 6 grammes p. 1.000. C'est dans cette proportion que, chez beaucoup de malades, les chlorures fixent l'eau dans les tissus infiltrés. La masse de l'œdème ainsi formé se proportionne assez régulièrement à la quantité de sel retenu.

Chez un brightique soumis à un régime dont on connaît la teneur en chlorures, la courbe du poids peut, sans fournir tout naturellement de renseignements aussi précis que la courbe des chlorures urinaires, montrer, dans nombre de cas, avec une exactitude suffisante pour le médecin, si le sel ingéré est ou n'est pas retenu dans l'organisme. Mais pour mesurer avec précision le degré de la rétention des chlorures ou de la déchloruration, il faut dresser le bilan du sel ingéré et excrété.

Ce bilan ne peut fournir de renseignements que s'il est établi par nycthémère et s'il est suivi pendant plusieurs jours consécutifs. L'appréciation des quantités de chlorures urinés n'a de signification que par comparaison avec les chlorures ingérés.

Œdèmes viscéraux. — La rétention chlorurée ne tient pas seulement sous sa dépendance l'infiltration interstitielle cachée qui constitue le préœdème, et l'infiltration sous-cutanée apparente qui constitue l'œdème.

Les œdèmes viscéraux sont les plus redoutables. L'infiltration profonde des organes peut causer l'éclosion de troubles variés au niveau du poumon, de l'estomac, de l'intestin, des centres nerveux et même des reins.

Ainsi, chez un malade entré dans mon service sans œdèmes apparents, avec de l'albuminurie et une dyspnée profonde, j'ai vu, sous l'influence d'un régime carné déchloruré, la respiration se calmer au fur et à mesure que le poids diminuait. La balance montra qu'un excès de six litres d'eau infiltrait les tissus de

cet homme, alors qu'aucune trace d'œdème ne pouvait déceler un tel supplément d'hydratation. La dyspnée qu'il avait présentée était due uniquement à l'infiltration profonde du poumon.

Le rein lui-même peut être pris à son propre piège. Les chlorures qu'il retient peuvent infiltrer son parenchyme et en produire l'hydratation, tout comme ils déterminent d'autres œdèmes viscéraux. Du fait de l'œdème rénal ainsi réalisé, on peut voir s'élever le degré de la rétention chlorurée en même temps qu'augmente le taux de l'albuminurie.

La courbe de l'albuminurie chez le malade, dont j'ai résumé plus haut l'histoire, a suivi, comme on peut le voir sur le tracé, une évolution des plus remarquables; elle a toujours varié dans le sens de la chloruration du régime, s'élevant ou s'abaissant suivant la quantité de chlorure de sodium ingérée.

Ainsi, la cure de déchloruration agit souvent très favorablement sur les différentes formes d'albuminurie brightique; elle peut faire disparaître les petites albuminuries et faire diminuer les grosses. Par contre, nous n'avons jamais constaté que la nature et la quantité des albuminoïdes du régime aient l'influence qu'on leur avait prêté sur le degré de l'albuminurie.

Il n'est pas enfin jusqu'à certains organes des sens qui ne puissent subir les contrecoups de la rétention chlorurée. Nous avons montré qu'il existe une variété d'amblyopie brightique, due à une congestion passagère du fond de l'œil, apparaissant en même temps que la rétention chlorurée et régressant en même temps qu'elle.

Malgré la diversité et le polymorphisme de tous ces symptômes, nous devons actuellement les grouper sous une même appellation, puisqu'ils ont en commun : même pathogénie, la rétention chlorurée; même substratum anatomique, l'œdème; même thérapeutique, la cure de déchloruration.

L'hydrémie. — Le sang, milieu intermédiaire entre les tissus et le rein qui élimine les liquides, subit dans sa masse des oscillations parallèles à l'hydratation et à la déshydratation des tissus. A l'œdème des tissus correspond l'œdème du sang : il y a hydrémie par dilution sanguine.

A l'inverse des chlorures et des cristalloïdes en général, la quantité totale des colloïdes en circulation reste invariable. Dans les cas d'hydrémie, le rapport de l'albumine à la masse totale du sang diminue, puisque le sérum est dilué; inversement, ce rapport augmente dès que le sérum se concentre.

Le dosage des colloïdes par pesée des albumines est une méthode précise pour reconnaître et mesurer le degré de l'hydrémie, mais, au lit du malade, c'est une méthode minutieuse et peu pratique. La méthode réfractométrique, au contraire, ne nécessite que quelques gouttes de sang recueillies par piqûre du doigt et permet l'appréciation rapide de la quantité d'albumine du plasma. Cette

recherche peut être répétée aussi souvent que l'exigent les besoins de la clinique.

Nous avons comparé, avec MM. Bénard et Vaucher, les résultats fournis par la pesée du malade et par l'examen réfractométrique du sérum sanguin.

Au moment où les œdèmes s'effondrent et où le poids s'abaisse, l'indice réfractométrique s'élève et son ascension prouve que le sang se concentre. Nous avons constaté qu'à des variations de poids correspondent les variations de la courbe de dilution sanguine; la chute du poids précède, en général de quelques jours, l'ascension de l'indice. Cette précession de la chute du poids sur l'ascension de la courbe de dilution sanguine montre que la balance annonce la déshydratation avant le réfractomètre. La comparaison des deux procédés montre encore que la déshydratation se fait en deux temps: dans le premier, l'excès d'eau retenue par l'organisme commence à s'éliminer, mais le sang reste dilué; dans le second, le malade continue à se déshydrater, mais, cette fois, le sérum se concentre. Dans la pratique, l'apparition de cette concentration prouve que l'on a franchi une seconde étape dans la voie du progrès.

Le seuil de l'excrétion chlorurée. — En comparant pendant un temps très court le taux du chlorure de sodium du sang avec celui de l'urine, MM. Ambard et Weill ont montré dans quelle mesure, chez l'homme normal, l'excrétion des chlorures était subordonnée à la chloruration du sang. La concentration critique du sérum, ou seuil au-dessous duquel cesse l'excrétion chlorurée, serait normalement 5 gr. 62 par litre, et on ne pourrait rencontrer sans insuffisance rénale une teneur sanguine supérieure à 6 gr. 10.

J'ai montré avec ces auteurs que l'on peut trouver chez les brightiques œdémateux une majoration supplémentaire des chlorures indépendante du trouble de l'excrétion azotée; ces malades ont une *chlorurémie* véritable qui accompagne la rétention hydrochlorurée de l'organisme; l'hydrémie et la chlorurémie des brightiques varient parallèlement à la rétention hydrochlorurée des tissus.

Les œdèmes se développent lorsque le seuil d'excrétion chlorurée se relève; ils se résorbent lorsque le seuil revient à la normale; ils restent immuables lorsqu'on ne peut, par aucun moyen, ramener ce seuil à sa limite physiologique.

Il ne faut cependant pas s'attendre à trouver pour les chlorures des variations considérables de la concentration sanguine. Une augmentation de quelques centigrammes est déjà importante; une majoration de 1 gramme est exceptionnelle.

Variations physiologiques de la chloruration et de l'hydratation de l'organisme. — La rétention chlorurée qui s'observe dans les néphrites n'est que l'exagération plus ou moins accusée d'un phénomène normal. Ce fait est une nouvelle preuve qu'il n'existe pas de limites fixes entre l'état physiologique et l'état pathologique; par une progression insensible on s'achemine des faits qui sont du

domaine de la physiologie normale aux faits qui entrent dans le cadre de la physiologie pathologique.

Nous avons montré que, chez l'homme sain, on pouvait, dans une mesure restreinte, faire varier parallèlement la chloruration et l'hydratation de l'organisme. En faisant passer un sujet normal d'un régime déchloruré à un régime contenant 15 grammes de chlorure de sodium par jour, nous avons vu que l'organisme mettait trois jours à atteindre l'équilibre chloruré; pendant ces trois jours, il retient environ 12 grammes de chlorures, et le poids augmente d'environ 1.500 grammes à 2.000 grammes, par suite de la rétention hydrique. A partir du moment où l'équilibre chloruré est atteint, le poids reste stationnaire. Si le sujet passe ensuite du régime chloruré au régime déchloruré, les variations se font en sens inverse.

Ainsi, 12 grammes de chlorures environ, 1 kilogramme à 2 kilogrammes d'eau constituent les quantités flottantes que beaucoup de sujets normaux peuvent perdre quand on leur impose des régimes présentant des différences de chloruration extrêmes.

Après avoir fait ces constatations, nous avons observé avec M. Weissenbach un malade offrant un type de chloruration qui procédait par échelons; si, après une cure de déchloruration on faisait ingérer 10 grammes de chlorures quotidiennement à ce sujet, l'organisme éliminait une quantité de chlorures inférieure à 10 grammes mais progressivement croissante pendant cinq jours, jusqu'au moment où l'équilibre chloruré était atteint.

M. Pasteur Vallery-Radot a montré ensuite que ce rythme en échelons est la règle chez les brightiques et que la durée des échelons est d'autant plus longue que l'imperméabilité aux chlorures est plus accentuée.

Variation de la perméabilité du rein aux chlorures. — Explication de l'action curative du régime déchloruré sur les œdèmes. — Nous avons établi que l'imperméabilité des reins aux chlorures n'est, en général, que relative et que le degré de cette imperméabilité varie d'un sujet à l'autre et varie chez un même sujet d'une période à l'autre de la maladie.

Les reins normaux ont le pouvoir d'éliminer des doses de chlorures très considérables. Chez des polyuriques nerveux absorbant beaucoup de chlorures dans leur régime, nous avons noté une élimination quotidienne de chlorures urinaires dont le taux s'élevait jusqu'à 80 grammes sans dommages pour le rein. Il y a une grande marge, on le voit, entre ce chiffre et ceux de 12 à 15 grammes qui représentent l'élimination d'un homme soumis à une alimentation ordinaire.

L'imperméabilité peut être très considérable, mais elle n'est jamais absolue. On observe souvent des brightiques œdémateux qui, dans la période terminale de la maladie, ne rendent plus que quelques centigrammes de chlorure de sodium

dans les urines; mais le plus souvent un brightique, même lorsqu'il a une très grande tendance à faire des œdèmes, élimine cependant plusieurs grammes de chlorure de sodium dans ses urines. En un mot, le rein peut suffire encore à l'élimination d'une dose restreinte de chlorure de sodium; si cette dose n'est pas dépassée dans l'alimentation, en d'autres termes, si le régime est suffisamment hypochloruré, on n'observera pas de rétention.

Dans nombre de cas, la perméabilité rénale est encore suffisante pour permettre une légère chloruration alimentaire. C'est alors que le lait, aliment faiblement chloruré, exercera l'action bienfaisante qui lui est depuis longtemps reconnue.

Chez certains malades, le régime lacté, bien qu'étant un régime hypochloruré, peut être inefficace et même nuisible, parce qu'il contient trop de chlorures encore par rapport au degré de la perméabilité rénale. C'est sur de tels malades que la cure de déchloruration nous fait assister à ce spectacle inattendu d'un albuminurique infiltré d'œdèmes, plus amélioré par un régime carné et amylicé privé de sel que par le régime lacté jusque-là prescrit comme le seul salulaire.

Les régimes déchlorurés, même prolongés, sont sans inconvénient pour les brightiques. Quelle que soit l'alimentation, la privation du sel ne peut être absolue : ce corps est répandu dans la nature avec une profusion telle qu'une ration alimentaire d'entretien contient toujours une certaine quantité de sel de constitution.

La notion de l'imperméabilité relative du rein de certains brightiques pour le chlorure de sodium nous explique pourquoi, sous l'influence de la cure de chloruration, on assiste à la fonte rapide des œdèmes chez certains malades.

Supposons qu'à un de ces brightiques atteint d'imperméabilité rénale relative et infiltré d'œdèmes à la suite d'une alimentation largement chlorurée, on impose brusquement un régime aussi peu chloruré que possible, ne contenant, par exemple, que 1 gr. 50 de chlorure de sodium, quantité très inférieure à celle que les reins peuvent encore éliminer. Si l'appareil circulatoire a conservé sa force, les liquides d'infiltration seront chassés par l'impulsion cardio-vasculaire et les réserves chlorurées mobilisées pourront être éliminées par le rein, dans la proportion comprise entre le chlorure de sodium absorbé et la quantité de sel pour laquelle le rein est encore resté perméable. La perte des chlorures préalablement retenus en excès dans l'organisme continuera à se faire dans la proportion de la perméabilité conservée tant que le régime hypochloruré sera imposé au malade. Chez certains sujets, le degré de la perméabilité augmente même au fur et à mesure de la déshydratation, sans doute parce que le rein, perdant comme les autres viscères une partie de l'eau qui l'infiltrait, améliore son fonctionnement.

La déchloruration et la déshydratation se font parfois d'une façon massive. Ainsi, nous avons publié l'observation d'un malade qui, en dix-sept jours, avait

perdu 171 grammes de chlorure de sodium et 28 kil. 500 de son eau d'hydratation.

Chez de tels sujets, l'imperméabilité procède comme par poussée aiguë ; une fois l'amorçage commencé, le siphonage continue ; l'eau et les chlorures ne s'arrêtent plus de couler régulièrement et abondamment des tissus vers les reins, jusqu'à ce que l'équilibre chloré soit rétabli. Lorsque le régime déchloruré occasionne une disparition aussi rapide des œdèmes, on peut prévoir que son application rigoureuse ne pourra être que de courte durée. Ainsi, dans le cas de ce malade, une fois les infiltrations affaissées, on put constater que les reins laissaient passer jusqu'à 30 grammes de chlorures. La perméabilité rénale ainsi retrouvée peut rester suffisante pendant des mois, et lorsqu'à de longs intervalles les crises d'imperméabilité pour les chlorures réapparaissent, elles reproduisent parfois comme aspect, comme intensité et comme durée, le type primitif.

Par la cure de déchloruration, nous sommes armés, on le voit, contre les manifestations multiples de la chlorurémie. On peut dire que de toutes les rétentions pathologiques et de toutes les complications du mal de Bright, celle-là est devenue la moins redoutable. Les accidents qui la traduisent relèvent de la simple hydratation des tissus ; ce sont des accidents d'ordre purement mécanique et, la perméabilité du rein aux chlorures une fois récupérée, tous les phénomènes pathologiques peuvent disparaître pour un temps, sans laisser de traces dans l'organisme. En maintenant les malades à un régime dont la déchloruration est inférieure à celle que leurs reins peuvent tolérer, on empêche le plus souvent le retour offensif des accidents ; on parvient ainsi, bien des fois, à prolonger longtemps l'existence de sujets qui, il y a quelques années encore, étaient voués presque fatalement à la mort.

L'azotémie. Le pronostic du mal de Bright.

J'ai donné la démonstration que les accidents en rapport avec un défaut d'excrétion uréique diffèrent essentiellement par leurs caractères, par le mécanisme de leur production, par leur évolution, des accidents dus à la rétention chlorurée. Ils constituent le syndrome azotémique, qui traduit la rétention de l'urée et des corps azotés similaires.

L'existence de ce syndrome est capitale à connaître pour le clinicien ; son apparition au cours des néphrites comporte, en effet, un pronostic toujours réservé, et, dans bien des cas même, elle fera, en dépit de toutes les apparences, prédire la mort à brève échéance.

Tandis que le sel, retenu au niveau des reins, ne fait que traverser le sang pour aller s'accumuler dans les tissus avec son eau de dilution, l'urée, au contraire, reste en excès dans la masse sanguine et dans les liquides plasmatiques.

L'accumulation du chlorure de sodium dans les liquides interstitiels a pour corollaire immédiat l'hydratation anormale des tissus, la formation d'œdème ; la rétention uréique n'aboutit jamais à l'hydratation, c'est une rétention sèche. C'est une nécessité pour l'urée de s'écouler sans cesse des tissus vers le rein ; dernier terme de la désintégration des albuminoïdes, corps inassimilable, l'urée, en raison de la simplification de sa molécule, est un corps adapté à l'élimination rénale.

L'urée retenue dans l'organisme pénètre jusque dans les cellules ; au cours de l'azotémie même la plus avancée, il n'y a donc pas de rupture de tonicité entre les cellules et les liquides où elles baignent ; l'isotonie n'étant pas rompue, la rétention uréique ne s'accompagne pas de rétention hydrique. L'analyse des troubles fonctionnels du mal de Bright nous conduit donc jusque dans le domaine des actes moléculaires.

L'urée n'est pas la seule substance qui détermine la rétention azotée ; mais si l'on fait l'analyse de quelques autres produits azotés retenus, on voit que leur rétention est loin de s'élever proportionnellement à celle de l'urée. Nous avons montré avec Ronchèse que chez les brightiques qui ne font pas de rétention azotée, comme chez les sujets normaux, le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total non albuminoïdique du sérum oscille autour de 80 p. 100. Nous avons constaté, par contre, que chez les brightiques azotémiques ce rapport s'élève, au contraire, dans des proportions considérables et peut atteindre jusqu'à 92 et 96 p. 100. L'azote de l'acide urique est simplement doublé dans le sang des azotémiques, alors que l'urée y est plus que décuplée. L'azote de l'ammoniaque, qui est un des composés les plus importants de l'azote résiduel, subit des variations plus minimes encore. Chez les azotémiques, sa valeur est, en général, à peine doublée, et parfois elle reste la même que chez les malades n'étant pas en état de rétention azotée. Ainsi, au fur et à mesure que s'accroît l'azotémie, on voit le rapport de l'urée et de l'azote ammoniacal à l'azote total diminuer et suivre ainsi une marche inverse de celle du rapport azoturique.

C'est de l'urée que provient donc la presque totalité des substances retenues en excès dans le sang des brightiques azotémiques. Les autres substances azotées dérivées des protéïdes peuvent, contrairement à l'urée, ne pas rester dans l'organisme à l'état de formations définitives. Ainsi, l'ammoniaque en excès peut être reprise par le foie et transformée en urée dont la petite quantité ainsi produite viendra s'ajouter à la masse déjà existante dans le sang. On conçoit donc que, jusque dans les dernières périodes du mal de Bright, au moment même où l'accumulation de l'urée est portée au maximum, l'équilibre de l'ammoniaque puisse être relativement maintenu dans le sang si le foie continue à fonctionner.

L'élimination de l'urée urinaire semble très capricieuse chez les brightiques. Elle varie d'un jour à l'autre. Le bilan des échanges azotés ne donne pas de renseignements précis parce que tantôt une partie des albumines alimentaires est

fixée par l'organisme, tantôt les albumines tissulaires du malade subissent une désintégration.

Nous avons étudié le mécanisme qui régit cette élimination uréique chez les brightiques dont la perméabilité rénale à l'urée est diminuée. Pour triompher de la résistance que les reins opposent au passage de l'urée, le sang se surcharge d'une certaine quantité de cette substance. Par une adaptation automatique, il se met à un état de surcharge uréique dont le taux varie suivant le degré de la lésion rénale.

M. Ambard a montré qu'il existe un rapport précis chez un même individu entre l'urée du sang et l'urée de l'urine. Chez l'homme normal, la recherche de ce coefficient uréo-sécrétoire donne un chiffre toujours le même. Cette constante uréo-sécrétoire augmente souvent dans les néphrites et permet de reconnaître les troubles de l'excrétion uréique alors que le taux de l'urée du sang n'est pas encore au-dessus de la normale.

Chez des malades infiltrés d'œdème, en proie à tous les accidents de la chlorurémie la plus intense, l'évolution de la maladie peut, comme je l'ai montré, rester favorable tant que le taux de l'urée dans le sang ne dépasse pas la proportion normale; la diététique et les médications déchlorurantes viennent presque toujours à bout des accidents de simple hydratation. Dès que se constitue l'azotémie, les éléments du pronostic changent, car la thérapeutique déchlorurante reste sans effets sur les troubles qui relèvent uniquement de la rétention azotée.

La rétention uréique est beaucoup plus insidieuse, plus fruste dans ses manifestations que la chlorurémie. Il est des signes cependant dont la constatation, chez un brightique, doit éveiller l'idée de l'azotémie. Ces signes, que nous nous sommes efforcés de mettre en évidence, sont les suivants : une inappétence progressive qui finit par être invincible, des vomissements aqueux et répétés, une torpeur qui va du simple abattement avec prostration jusqu'à la somnolence et au coma complet. Nous avons montré que le prurit, la péricardite, l'anémie sont encore des manifestations de l'azotémie.

Enfin, il est un stigmate révélateur de l'azotémie dont nous avons pu, avec MM. Morax et André Weill, établir la signification réelle; c'est « la rétinite brightique » encore appelée « rétinite albuminurique ». Depuis longtemps, l'apparition de cette rétinite albuminurique, chez les sujets atteints de mal de Bright, était envisagée comme étant d'un très mauvais pronostic, et les ophtalmologistes avaient coutume de dire qu'elle faisait prévoir la mort à brève échéance. En montrant que cette rétinite est un accident toujours révélateur de l'azotémie, qu'elle en représente souvent même une manifestation très précoce, nous avons donné l'explication de la redoutable signification de cette lésion oculaire.

M. Chauffard, qui a montré que la cholestérine est ordinairement en excès dans

le sang des brightiques, pense que c'est le dépôt de ce lipoïde au niveau de l'œil malade qui explique en partie le mécanisme de la rétinite. Il invoque, de plus, l'action de troubles circulatoires locaux. Il est probable, en effet, que le liquide séro-fibrineux qui sort des vaisseaux entraîne avec lui une partie de la graisse et des lipoïdes qui se trouvent dans le sang. Ce que détermine ainsi la lipémie, c'est l'infiltration graisseuse et cholestérinique de la plaque de la rétine, mais elle ne suffit pas à expliquer la genèse de cette lésion. L'hypercholestérinémie s'observe, en effet, dans presque toutes les formes de néphrite et ses taux les plus élevés se voient précisément chez des brightiques chlorurémiques atteints de grosse albuminurie sans azotémie, malades chez qui nous n'avons jamais trouvé de rétinite. Pourquoi, chez ces mêmes brightiques, lorsque survient l'azotémie, voit-on souvent apparaître le trouble circulatoire qui aboutit à la formation de la rétinite? C'est là le problème pathogénique qui reste à résoudre, comme reste à expliquer l'apparition d'une péricardite fibrineuse au cours de l'azotémie.

Tels sont les symptômes principaux qui, chez un malade atteint de néphrite, doivent faire penser à l'azotémie. On voit cependant, assez souvent, des malades, dont la santé paraît encore très satisfaisante, qui ne présentent aucun signe clinique d'azotémie et chez lesquels l'analyse du sang vient révéler une rétention uréique déjà notable. C'est, pour cette raison, comme je ne cesse de le répéter, qu'aujourd'hui tout médecin, appelé à prendre la responsabilité d'un brightique, doit doser l'urée du sang, pour s'assurer de l'existence ou de l'absence de la rétention azotée. Ce dosage, très simple à effectuer en clinique, est, d'autre part, le seul élément de certitude que nous possédions à l'heure actuelle pour résoudre la question si difficile du pronostic du mal de Bright.

Les bases sur lesquelles j'ai proposé d'établir ce pronostic sont les suivantes : Lorsque le taux oscille entre 0 gr. 50 et 1 gramme, il faut être en éveil et suivre, en répétant les dosages, cette azotémie d'alarme, qui ne devient grave que si progressant, elle atteint 1 gramme et dépasse ce chiffre. Entre 1 gramme et 2 grammes, la survie du malade dépasse rarement deux ans. L'évolution est plus rapide encore chez ceux dont l'azotémie oscille entre 2 et 3 grammes; c'est alors une question de mois et parfois de semaines. Enfin, les chiffres supérieurs, 3 à 4 grammes, ne s'observent qu'aux périodes ultimes de la maladie, et leur constatation doit faire craindre la mort dans un délai très court.

Chez des malades infiltrés d'œdèmes, en proie à tous les accidents de la chlorurémie la plus intense, l'évolution de la maladie peut, comme nous l'avons vu, rester favorable tant que la rétention azotée n'est pas survenue; la diététique et les médications déchlorurantes viennent presque toujours à bout des accidents de simple hydratation. Mais dès que se constitue l'azotémie, c'est à la saignée et à la restriction alimentaire des albuminoïdes qu'il faut avoir recours.

..

Tel est le résumé des recherches que j'ai poursuivies dans le but d'orienter dans une voie nouvelle l'étude des néphrites. Il n'est pas d'organes dont la pathologie ait subi, en ces temps derniers, de transformations plus radicales que le rein. Grâce aux données que je viens d'exposer, on peut, désormais, par des constatations cliniques et des dosages chimiques simples et précis, déceler l'altération de telle ou telle fonction rénale, déterminer l'étendue de cette altération, dresser, en un mot, le bilan fonctionnel du rein malade. Cette étude physiologique a permis d'édifier une classification des néphrites, qui traduit la réalité clinique, et d'établir les bases rationnelles d'un pronostic et d'un traitement scientifique du mal de Bright.

ÉTUDES SUR LA VACCINATION ANTITYPHOÏDIQUE

En 1888, peu de temps après que Toussaint, Salmon, Roux et Chamberland, Charrin eurent montré qu'il était possible d'immuniser les animaux avec des cultures stérilisées, j'ai établi avec M. Chantemesse que l'on pouvait vacciner les animaux contre l'infection typhique à l'aide de cultures de bacilles typhiques tuées par la chaleur.

Dans nos premières expériences, nous immunisions des souris en leur injectant sous la peau des cultures de bacilles chauffées à 120°.

En 1892, nous instituâmes de nouvelles expériences en injectant à des cobayes et à des lapins des cultures stérilisées à 100°. Les cobayes reçurent 14 centimètres cubes et les lapins 31 centimètres cubes. Les animaux qui avaient résisté aux injections successives furent ensuite éprouvés par un virus actif : 16 souris sur 22, 5 cobayes sur 7, 9 lapins sur 9 résistèrent à une dose de virus qui provoqua la mort de tous les témoins.

L'action exercée sur les lapins et les cobayes par l'injection de cultures chauffées fut encore prouvée du fait que leur sérum possédait des propriétés immunisantes et curatives contre l'action du bacille typhique vivant inoculé à d'autres animaux.

J'ai repris récemment ces recherches. Afin de donner à nouveau la preuve de la propriété vaccinnante des cultures stérilisées à haute température, que j'avais utilisées en 1888 et en 1892 avec M. Chantemesse, j'ai fait les expériences suivantes : J'ai inoculé des lapins sous la peau avec des cultures chauffées à 120 et à 100°. Sur 6 animaux inoculés, un seul succomba après l'inoculation virulente d'épreuve; les 5 autres résistèrent. L'inoculation virulente était pratiquée avec une culture vivante de 24 heures, à la dose de 2 centimètres cubes, dans la veine du lapin; les bacilles dont je me servais avaient eu leur virulence exaltée par des passages en série chez des lapins neufs. Six témoins inoculés en même temps que les animaux à éprouver, avec 2 centimètres cubes de la même culture virulente, moururent tous en 24 heures avec une septicémie à bacilles typhiques.

Il était intéressant de chercher si la propriété de vacciner persiste également dans les cultures de bacille paratyphique B chauffées à ces températures de 100 et 120°. Ce microbe présente, en effet, une très grande virulence pour le cobaye et

la fixité de cette virulence, qui est immuable comme celle de la bactérie charbonneuse, permet toujours de mesurer avec grande exactitude le degré d'immunité acquise contre lui. Des cobayes que j'ai injectés sous la peau, avec 1 centimètre cube de culture chauffée à 120°, résistaient à des doses 20 à 40 fois mortelles. Un cobaye injecté avec 1/2 centimètre cube a résisté à une dose 20 fois mortelle. Ce fait prouve une fois de plus que les propriétés immunigènes de bacilles portés à haute température sont affaiblies, mais non détruites. On voit apparaître chez les animaux préparés avec de fortes doses de cultures chauffées à haute température les mêmes propriétés que si on leur avait injecté de petites doses de cultures stérilisées à basse température.

Ces résultats, s'ajoutant à ceux que nous avons obtenus antérieurement, prouvaient le pouvoir vaccinant des cultures chauffées à haute température, injectées à dose suffisante.

Nos premières recherches, qui datent de trente ans, établissaient donc d'une façon hors de tout conteste le principe de la vaccination antityphoïdique à l'aide de cultures stérilisées par la chaleur.

A l'époque de ces premières recherches, il nous fallait, avant tout, donner la preuve absolue que l'on pouvait vacciner contre l'infection typhique à l'aide de cultures stérilisées, et c'est pour que la destruction des microbes ne fit aucun doute que nous avons porté ces cultures à des températures si élevées. On en était encore aux périodes de tâtonnements et l'on croyait que l'immunité était d'autant mieux assurée que l'on injectait plus de substances vaccinales.

Ceux qui nous ont suivi ont trouvé la technique bactériologique enrichie de réactions humérales qui permettent de juger facilement si l'organisme a été impressionné par les cultures qu'on lui a injectées. Ils ont pu ainsi constater qu'en injectant des cultures stérilisées à basse température on peut vacciner avec des doses minimales et, de la sorte, ils ont rendu applicable à l'homme le principe expérimental que nous avons apporté en 1888.

J'ai récemment injecté une nouvelle série de lapins avec des cultures tuées aux températures de 120° et de 100° et j'ai recherché si le sang de ces animaux avait acquis les réactions humérales qui ont été découvertes depuis nos premiers travaux sur l'immunisation typhique. Chez tous les animaux vaccinés, j'ai vu apparaître la réaction agglutinante, le pouvoir bactéricide et la réaction de fixation. Même les animaux n'ayant reçu que 1 ou 2 centimètres cubes de culture stérilisée, dose bien inférieure à celle que nous injectons en 1888 et en 1892, avaient acquis ces propriétés.

La constatation de ces réactions humérales n'apporte donc qu'un argument de plus en faveur de l'activité des cultures dont nous avons fait usage dans les recherches qui nous ont permis, il y a trente ans, d'ouvrir la période expérimentale de l'histoire de la vaccination antityphoïdique; mais, pour démontrer qu'un

animal est bien immunisé, il n'y aura jamais meilleure preuve que celle tirée de sa résistance à l'inoculation du virus contre lequel on a voulu le vacciner : à ce point de vue, nos expériences anciennes n'ont rien perdu de leur force démonstrative.

..

En 1896, Wright, médecin de l'armée britannique, appliqua la vaccination antityphoïdique à l'homme et en fit une méthode utilisable dans la pratique. Il a perfectionné le procédé en abaissant progressivement la température de stérilisation du vaccin jusqu'à 53°, c'est-à-dire jusqu'au degré thermique tout juste suffisant pour amener la mort du bacille.

La vaccination de l'homme contre la fièvre typhoïde par les cultures chauffées s'est généralisée peu à peu. En 1909, elle était régulièrement appliquée aux troupes anglaises de l'Armée des Indes et de l'Armée d'Égypte; les Allemands avaient immunisé les troupes envoyées par eux contre les *Herreros*; la pratique de la vaccination s'était enfin répandue dans les Armées japonaise et américaine. En cette même année, sur la proposition de M. Chantemesse, l'Académie nomma une Commission pour juger des effets de cette vaccination. A la suite des travaux de cette Commission de l'Académie, dont M. Vincent était le Rapporteur, M. le Ministre de la Guerre porta devant la Commission Supérieure Consultative d'Hygiène et d'Épidémiologie Militaires la question de la vaccination antityphoïdique dans l'Armée Française. Cette dernière Commission proposa de faire des essais de vaccination antityphoïdique sur les troupes de l'Afrique du Nord. Les résultats obtenus furent très satisfaisants et ces essais furent continués sur les troupes métropolitaines. On sait avec quel succès, à partir de 1910, M. Vincent appliqua le vaccin à l'éther dans l'Armée et M. Chantemesse le vaccin chauffé dans la Marine. En 1914 fut votée la loi Labbé qui prescrivait la vaccination obligatoire de nos soldats.

Lorsque les hostilités commencèrent, en août 1914, le contingent actif de l'Armée et de la Marine était donc vacciné contre la typhoïde à bacille d'Eberth.

La guerre allait apporter de précieux enseignements sur la vaccination antityphoïdique. Déjà, après quelques semaines, sous l'influence des grands efforts et de toutes les infractions à l'hygiène habituelles aux troupes en campagne, la fièvre typhoïde éclatait dans l'armée.

Les recherches de laboratoire montrèrent bientôt que la fièvre typhoïde à bacille d'Eberth, très fréquente parmi les troupes de la Réserve et de la Territoriale qui n'avaient pas été vaccinées, était tout à fait exceptionnelle parmi les troupes de l'Active qui avaient été immunisées contre cette maladie. Les infections typhoïdes que l'on observait parmi les soldats de l'Active étaient dues, non pas au bacille d'Eberth contre lequel ils avaient été protégés, mais aux bacilles paraty-

phiques. La fréquence des paratyphoïdes aux Armées était à cette époque le fait épidémiologique saillant de la guerre.

La typhoïde et chacune des deux paratyphoïdes sont des maladies qui se ressemblent au point que la clinique et l'anatomie pathologique sont incapables de les distinguer; elles sont produites cependant par des microbes différents qui déterminent dans les organismes qu'ils infectent des anticorps tellement dissemblables que l'immunité croisée n'existe pas entre ces diverses maladies. De fait, un vaccin antityphoïdique ne préserve pas plus contre les paratyphoïdes que contre le choléra.

Le 10 août 1915, un an après le début des hostilités, dans une communication faite à l'Académie de Médecine, j'ai fait ressortir que la vaccination antityphoïdique simple était une vaccination insuffisante et que, si l'on voulait débarrasser l'Armée des infections paratyphoïdes, c'était un vaccin mixte antityphoïdique et antiparatyphoïdique qu'il fallait employer, et non plus le vaccin simple. J'avais injecté des hommes avec un vaccin triple chauffé composé par parties égales de bacilles typhiques, de bacilles paratyphiques A et de bacilles paratyphiques B; ce vaccin avait été aussi bien supporté qu'un vaccin simple. J'avais, d'autre part, injecté une série de cobayes avec la dose minime de $1/20$ de centimètre cube de vaccin triple. Si l'on prend le poids comme moyen d'appréciation, un cobaye de 500 grammes ainsi préparé avait reçu une dose de vaccin triple, proportionnelle à celle que reçoit un homme de 75 kilos. Pour éprouver l'immunité des cobayes vaccinés, je les ai inoculés avec une culture de bacilles paratyphiques B dont la virulence présente la fixité que j'indiquais tout à l'heure. Ces animaux résistaient à l'inoculation intrapéritonéale d'une dose 30 fois mortelle. Ces résultats expérimentaux faisaient ressortir toute la puissance immunigène des vaccins mixtes. A la suite de ma communication, MM. Sergent et Nègre rapportèrent à l'Académie, le 26 octobre 1915, que depuis un an ils injectaient un vaccin triple aux troupes d'Algérie et en obtenaient un très bon résultat.

Je rappelle que, dès 1897, j'avais montré avec M. Sicard, comme je l'ai mentionné dans un chapitre précédent, qu'après l'inoculation simultanée ou successive chez un même animal d'un mélange de cultures de bacilles typhiques et de microbes d'espèces différentes, on voyait apparaître dans le sang l'agglutination particulière à chacun de ces microbes. Cinq ans plus tard, Castellani avait apporté la confirmation de ce fait qui fut l'origine de ses études sur les vaccins mixtes. Il avait été le premier à injecter en 1909 des vaccins faits du mélange de deux parties de bacilles typhiques pour une partie de bacilles paratyphiques A et une partie de bacilles paratyphiques B. De 1910 à 1913, le vaccin à l'éther employé par M. Vincent était composé de bacilles typhiques mélangés à une proportion de bacilles paratyphiques A et B inférieure à celle dont faisait usage M. Castellani; mais, depuis 1913, l'Armée n'était plus vaccinée qu'avec un vaccin simple préparé uniquement avec du bacille d'Eberth.

Immédiatement après ma communication à l'Académie de Médecine, en août 1915, j'ai demandé à M. le Sous-Secrétaire d'État du Service de Santé militaire de bien vouloir permettre l'essai dans l'armée du vaccin triple chauffé. Ces essais furent autorisés par lui après avis favorable donné par la Commission Supérieure Consultative d'Hygiène et d'Épidémiologie Militaires. Des vaccinations furent à partir de ce moment pratiquées dans l'armée avec du vaccin triple chauffé, préparé suivant la technique de M. Salimbeni, et avec du vaccin triple à l'éther. Ces essais ayant montré que le vaccin triple était aussi bien supporté que le vaccin simple, il fut prescrit par une circulaire ministérielle du 16 mai 1916 de ne plus vacciner l'Armée qu'avec du vaccin triple. Le choix fut laissé entre le vaccin chauffé et le vaccin à l'éther. A partir de 1916, les diverses armées étrangères ne firent plus emploi à leur tour que d'un vaccin triple.

Les statistiques du Ministère de la Guerre, publiées au mois d'octobre dernier dans le « Bulletin Médical » par M. le Médecin-inspecteur Simonin, montrent que le chiffre de la morbidité et de la mortalité par fièvre typhoïde, qui s'était maintenu élevé jusqu'en août 1915, est tombé progressivement à partir de cette époque à un taux extrêmement bas, d'abord parce qu'on a pu vacciner progressivement toute la masse des hommes mobilisés, et ensuite parce qu'au vaccin simple on a substitué le vaccin triple. La vaccination triple dont j'ai réclaté l'application pendant la guerre a donc contribué à débarrasser l'armée des maladies typhoïdes qui l'infestaient encore en 1915; elle a été le dernier coup porté à l'un des plus redoutables fléaux qui s'abattent sur les armées en campagne.

ÉTUDES DIVERSES SUR LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Durant plusieurs années, j'ai consacré une série de recherches à la bactériologie et à la clinique de la fièvre typhoïde; je ne rapporterai dans cet exposé que quelques-unes d'entre elles.

Nous avons soutenu avec M. Chantemesse la spécificité du bacille typhique, à une époque où beaucoup de bactériologistes doutaient encore. Nous nous sommes efforcés de multiplier les preuves en faveur de cette spécificité. Avec le temps, tous les faits que nous avons rapportés à ce sujet ont reçu leur confirmation.

On avait voulu autrefois identifier le bacille typhique au *B. coli*. En nous appuyant sur la clinique et sur l'anatomie pathologique, nous avons montré que le *B. coli*, en passant par l'organisme humain, ne prend pas les caractères éberthiformes, comme on l'avait supposé, et qu'il conserve, au contraire, tous ses caractères propres; il ne peut déterminer que des lésions multiples et banales, et jamais les lésions spécifiques de la dothiéntérie.

Au point de vue technique, nous avons toujours soutenu que le bacille typhique et le *B. coli*, sous des apparences de similitude, ne présentaient que des différences. Avant que le sérodiagnostic ait tranché définitivement la question, nous avons donné un procédé simple, facile et rapide, employé dans tous les laboratoires, permettant en quelques heures de différencier ces deux microbes, alors même qu'ils ont vieilli en passant de cultures en cultures. Des bouillons additionnés de lactose etensemencés avec le *B. coli* donnent, en moins d'un jour, des bulles de fermentation qui manquent toujours lorsque ces bouillons sontensemencés avec le bacille typhique. M. Würtz, en ajoutant du liquide de tourmesol aux milieux lactosés, a trouvé une application élégante de notre procédé.

Cette méthode de détermination, basée sur la façon distincte dont chacun des microbes attaque les sucres, a été appliquée ensuite à la différenciation du bacille typhique et des bacilles paratyphiques.

Je me suis appliqué à fournir une contribution à l'étude des suppurations spécifiques dues au bacille d'Eberth, et j'ai essayé dans une étude d'ensemble de fixer les caractères si particuliers de l'ostéomyélite typhique.

L'ostéomyélite typhique a une anatomie pathologique et des localisations spéciales, une symptomatologie, une marche et une évolution qu'on ne retrouve dans aucune autre maladie.

Elle évolue le plus souvent de façon froide et apyrétique, sans réaction générale, et peut durer pendant des mois et des années, à la façon d'une exostose syphilitique ou d'un abcès froid tuberculeux. Dans le pus de cette ostéomyélite, on isole par ensemencement le bacille typhique. Nous avons vu ce microbe végéter encore dans le pus dix-huit mois après l'évolution de la fièvre typhoïde.

L'ostéomyélite n'apparaît guère qu'au déclin de la maladie ou pendant le mois qui suit la convalescence. Cette apparition tardive n'est pas faite pour surprendre. Lorsque le bacille typhique pénètre chez un sujet jusque-là indemne, il se multiplie sans obstacle, se généralise et commence par déterminer une septicémie. Chez un sujet qui sort de la maladie incomplètement immunisé, le bacille continue à végéter au point où le hasard l'a abandonné, parce que les tissus ont acquis le pouvoir de lui résister localement; de leur réaction résulte l'inflammation locale phagocytaire qui aboutit à la suppuration.

L'expérimentation est d'accord avec les données de la clinique. Nous avons montré que lorsqu'on inocule dans le tissu cellulaire sous-cutané, avec un virus typhique actif, un cobaye insuffisamment vacciné par des cultures stérilisées, on obtient parfois, au point d'inoculation, une lésion locale avec suppuration.

J'ai montré que chez un typhique peuvent se développer des collections sous-cutanées suppurées ou huileuses, exactement au niveau des points où avaient été pratiquées des injections hypodermiques médicamenteuses. Dans le liquide de ces collections, le bacille typhique existe à l'état de pureté; ce bacille en circulation dans le sang vient se fixer dans les points traumatisés par les injections. De tels faits contribuent à nous montrer que les localisations infectieuses ne sont pas l'effet de pur hasard, qu'elles doivent être le plus souvent régies par des conditions anatomiques et humorales qui échappent encore fréquemment à l'observation clinique.

J'ai fait une étude de la courbe de la diazoréaction observée quotidiennement au cours de la fièvre typhoïde. J'ai montré que lorsque la défervescence commence à se faire, on voit déjà la diazoréaction disparaître, et cela, alors que la fièvre persiste encore. A la fin de l'infection, son absence contribue donc à aider le pronostic et permet d'affirmer que la maladie va certainement céder. Sa réapparition est un des symptômes de la rechute et permet de conclure qu'il s'agit bien d'un retour de l'infection spécifique.

J'ai constaté que la sensibilisatrice spécifique révélée par la réaction de Bordet n'existait pas seulement dans le sang des convalescents de fièvre typhoïde,

ainsi que l'avait vu ce savant, mais qu'on l'observait, comme la réaction agglutinante, déjà pendant l'évolution de la maladie. J'ai pu mettre en évidence que la réaction de fixation et la réaction agglutinante, qui marchent souvent de pair, peuvent être dissociées dans le sang d'un convalescent de fièvre typhoïde.

Ce fait montre que la réaction de fixation, pas plus que la réaction agglutinante, ne saurait être considérée comme un témoin certain de l'immunité.

Nous avons contribué, avec M. Chantemesse, à préciser le rôle de l'eau de boisson dans la genèse de la fièvre typhoïde. Nous avons trouvé le bacille typhique dans plusieurs eaux suspectes et nous avons donné un procédé facilitant sa recherche, procédé basé sur l'addition d'acide phénique au milieu de culture. Le bacille typhique est, en effet, moins sensible que beaucoup d'autres germes à cet antiseptique.

La constatation du bacille typhique dans l'eau a fourni, ainsi que la marche des épidémies, un argument puissant pour parler aux pouvoirs publics. Elle a montré que dans l'eau résidait la cause la plus accessible et aussi la plus dangereuse de la fièvre typhoïde.

LE BACILLE DE LA DYSENTERIE

En 1888, nous avons constaté avec M. Chantemesse la présence d'un bacille particulier dans les selles de cinq malades atteints de dysenterie épidémique. Nous avons trouvé le même microbe dans l'intestin d'un malade dont l'autopsie avait été faite immédiatement après la mort.

Nous avons décrit les caractères que la technique de l'époque permettait de reconnaître à ces bacilles. Ils appartenaient certainement au groupe des bacilles que Shiga, Flexner, Kruse ont retrouvés dans les épidémies du Japon, des Philippines et de Westphalie. Shiga, appliquant le procédé de sérodiagnostic que je venais d'indiquer pour la fièvre typhoïde, a montré que le bacille était agglutiné par le sérum des malades et a fourni ainsi la preuve de la spécificité de l'espèce isolée par lui.

ÉTUDES SUR L'ANAPHYLAXIE ET SUR LA CRISE HÉMOCLASIQUE

La découverte de l'anaphylaxie faite par M. Ch. Richet est devenue un des fondements de la pathologie générale. Elle nous a appris, d'autre part, à tenir compte en clinique des phénomènes de sensibilisation, qu'on appelait autrefois phénomènes d'idiosyncrasie, tels que les accidents survenant chez certaines personnes à la suite de la pénétration dans leur organisme de substances qui ne sont douées elles-mêmes d'aucune action nocive.

Une substance indifférente pour un animal d'une certaine espèce peut occasionner chez lui des accidents lorsqu'il a reçu au préalable une injection première de la même substance : c'est, comme l'a montré M. Ch. Richet, ce qui constitue l'anaphylaxie. Le qualificatif anaphylactique ne peut être appliqué qu'à des accidents survenus après une semblable préparation.

La crise hémoclasique dans l'anaphylaxie clinique : Asthme et urticaire.

La sensibilisation peut se faire spontanément chez l'homme dans des conditions qui échappent presque toujours à l'observation clinique. J'ai pu cependant saisir la phase de préparation spécifique chez un homme atteint d'asthme typique.

Ce malade exerçait la profession de marchand de moutons. Depuis l'âge de douze ans, il vivait journellement au contact de ces animaux sans avoir jamais ressenti le moindre malaise, lorsqu'un jour, à l'âge de quarante-sept ans, se trouvant au marché aux moutons, il fut pris brusquement et pour la première fois d'une crise d'asthme très violente. Depuis ce moment, les crises d'asthme se répétèrent chaque fois que le malade se trouvait au contact des moutons. Sa susceptibilité était devenue telle que, désespéré, il avait dû renoncer à exercer sa profession.

Pour avoir la preuve que les crises d'asthme étaient dues à l'odeur des moutons, il fallait d'abord s'assurer que les crises ne relevaient pas de la senteur du

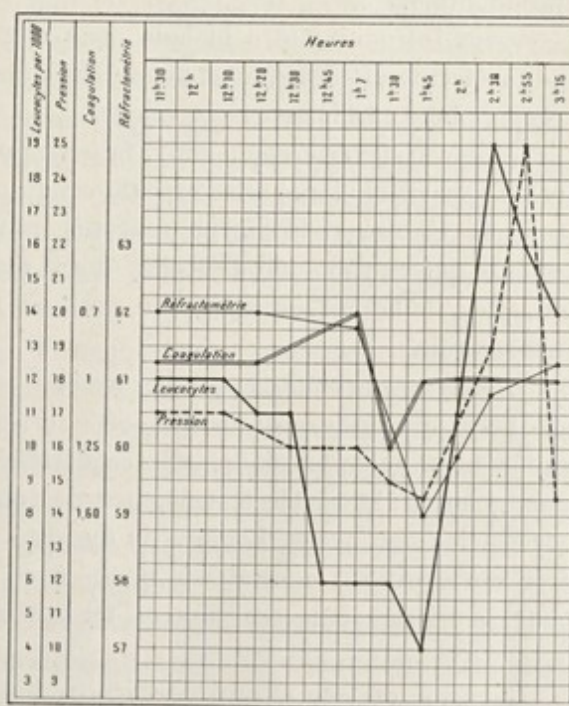
foin distribué aux animaux; l'odeur du foin peut, en effet, provoquer chez certaines personnes des attaques d'asthme. Quand notre malade circulait parmi les

HEURES	LEUCOCYTES	PRESSION	COAGULATION		RÉFRACTO-MÉTRIE	OBSERVATIONS
			Vitesse	Pl. salés		
11,30	12.000	17	25'	1	62	» Entrée du malade dans l'écurie des moutons.
12	12.000	»	»	»	»	
12,10	12.000	17	»	»	»	
12,20	11.000	»	25'	1	62	
12,30	11.000	16	»	»	»	
12,45	6.000	16	»	»	»	»
1,7	6.000	16	20'	0,7	61,8	»
1,30	6.000	15	16'	1,25	»	»
1,45	4.000	14,5	11'	1	59	Légère dyspnée.
2	11.000	»	9'	1	59,7	Dyspnée plus forte.
2,30	19.000	19	17'	1	60,7	La crise éclate.
2,55	16.000	25	»	»	»	1 cigarette de datura.
3,15	14.000	»	21'	1	61,3	La crise se calme.
3,30	11.000	14,5	»	»	»	»
4	11.000	14,5	»	»	»	»

moutons privés de foin, la crise apparaissait; quand il séjournait au milieu des chevaux, des bœufs, des porcs, l'attaque d'asthme, malgré l'odeur de la litière, ne survenait jamais. C'était donc bien l'odeur des moutons qui seule était responsable des accidents.

Trente-cinq ans de contact avec les moutons avaient été nécessaires pour réaliser la sensibilisation de notre malade, et cette sensibilisation spécifique était telle que les particules impondérables laissées dans l'atmosphère par le suint des moutons suffisaient à déclencher l'attaque d'asthme.

On sait, depuis les études de MM. Ch. Richet, Biedl et Kraus, Arthus, que le choc anaphylactique est constamment accompagné d'une crise hémovasculaire, caractérisée par la chute rapide



de la pression artérielle, la baisse passagère du chiffre des leucocytes et des troubles de la coagulation sanguine.

Dans deux états pathologiques humains présumés d'origine anaphylactique, l'asthme essentiel et l'urticaire d'origine alimentaire, nous avons retrouvé avec MM. Abrami, Brissaud et Joltrain cette crise hémovasculaire.

Dans les chocs anaphylactiques produits expérimentalement, les accidents se déroulent avec une rapidité si grande que phénomènes cliniques et phénomènes vasculo-sanguins sont le plus souvent simultanés. Nous avons fait voir qu'il n'en est plus de même au cours d'états anaphylactiques observés chez l'homme. La lenteur relative avec laquelle se développent les accidents se prête à une dissociation très nette des deux ordres de troubles. On peut étudier dès lors la crise vasculo-sanguine dans toute sa pureté.

Nous avons pu ainsi, d'une part, en mesurer la durée et, d'autre part, établir ses relations chronologiques avec la cause provocatrice et les effets cliniques observés. Nous avons fait connaître enfin un nouvel élément de cette crise, la chute de l'index réfractométrique du sérum sanguin.

Chez l'asthmatique dont nous venons de résumer l'histoire, nous avons étudié dans leurs moindres détails les crises que l'on pouvait provoquer d'une manière expérimentale.

Ayant introduit notre malade dans une écurie neuve où nous avions fait conduire trente moutons, nous avons vu éclater chez lui une grande crise d'asthme après une heure trois quarts de séjour.

L'étude systématique du sang, faite de quart d'heure en quart d'heure, nous a révélé l'apparition d'une crise vasculo-sanguine et nous a permis d'en suivre l'évolution. Le tableau et la courbe ci-dessus indiquent la marche des divers troubles sanguins qui se sont déroulés chez notre malade : abaissement du nombre des leucocytes, de la pression sanguine, de l'index réfractométrique et hypercoagulabilité sanguine.

L'analyse chronologique des accidents chez cet homme, qui était entré dans l'écurie à midi, montre que cette crise vasculo-sanguine représente ici le trouble le premier en date ; elle se déroule silencieusement sans qu'un symptôme apparent la révèle et cela, peu de temps après l'intervention de la cause provocatrice de l'accès. Lorsque la dyspnée apparaît, le sang commence à récupérer son équilibre normal ; au moment où l'attaque d'asthme proprement dite éclate, la crise vasculo-sanguine est terminée.

Chez un malade atteint d'urticaire géante, récidivante depuis six ans, nous avons constaté que la crise vasculo-sanguine était également à l'origine de la crise urticarienne. Les accidents cutanés dans ce cas étaient produits uniquement par l'ingestion d'albumines hétérogènes d'origine animale ; l'absorption des albumines

végétales restait sans effet. L'étude du sang montrait que l'ingestion de viande était suivie d'une baisse régulière et progressive du chiffre de globules blancs qui, de 9.500 avant le repas, tombaient à 3.000 trois heures après le repas. La pression artérielle s'abaissait de 17,5 à 14,5. En même temps, on notait, comme chez le sujet précédent, l'hypercoagulabilité du sang et une chute considérable de l'index réfractométrique. La crise vasculo-sanguine débutait une heure après l'ingestion d'albumines animales et c'est seulement huit heures et demie après l'ingestion que se montraient les premiers placards urticariens. Quand apparaissaient ces placards, la crise vasculo-sanguine était complètement terminée. Chez cet urticarien, comme chez l'asthmatique, nous avons assisté à l'évolution de deux processus dont l'un, primitif, avait pour siège le sang et l'autre, secondaire, avait pour siège le derme ou le poumon.

Il y a donc précession manifeste de la crise vasculo-sanguine par rapport aux symptômes cliniques de l'attaque anaphylactique; cette crise hémoclasique survient à la façon d'un prélude. Le médecin qui observe l'accès d'asthme ou les plaques urticariennes n'aperçoit de la maladie que les manifestations dernières, les seules apparentes. L'examen du sang permet seul de découvrir, derrière les troubles respiratoires, le choc plasmatique qui les a précédés.

Il est remarquable de constater que les troubles si profonds de l'équilibre hématique qui caractérisent la crise vasculo-sanguine se déroulent d'une façon latente sans que le malade éprouve le moindre malaise.

Bien plus, chez notre urticarien, nous avons assisté, à la suite d'un repas de viande, au développement d'une crise hématique typique qui, ni le jour même, ni le lendemain, ne fut suivie d'éruption. Cette crise hématique avait été le seul témoin du passage dans la circulation d'albumines hétérogènes; sans l'examen du sang et de la pression artérielle, les troubles anaphylactiques auraient passé complètement inaperçus.

Il existe donc des formes frustes d'attaques anaphylactiques que le médecin ne soupçonne même pas. De tels faits nous montrent que, réduite à ses seules ressources, la clinique restera toujours impuissante à nous dévoiler toutes les perturbations qui s'accomplissent silencieusement au sein de l'organisme; ils nous enseignent une fois de plus la nécessité de chercher sans cesse l'application de techniques nouvelles dans le but de dépister la séméiologie cachée qui n'est pas accessible à nos moyens personnels d'investigation.

MM. Ph. Pagniez et Pasteur Vallery-Radot ont depuis confirmé ces faits. Dans un cas d'urticaire géante, se produisant à la suite d'ingestion d'albumines animales ou végétales, ils ont constaté, comme nous, la crise vasculo-sanguine précédant les phénomènes urticariens et ils ont apporté une preuve nouvelle de l'origine anaphylactique de ces accidents en démontrant que, par l'ingestion préalable d'une petite quantité d'albumines telle que la peptone une heure avant

un repas d'albuminoïdes d'origine animale ou végétale, on pouvait éviter les accidents anaphylactiques.

Cette crise, dont nous devons la notion à l'étude de l'anaphylaxie, ne lui est pas spéciale. Elle est d'ordre général; elle constitue le mode de réaction habituel du sang choqué, quel que soit l'agent provocateur du choc. Dans l'anaphylaxie, il peut suffire de particules infinitésimales de substances, vis-à-vis desquelles le sujet est sensibilisé, pour déclencher la crise; mais, en dehors des phénomènes d'ordre anaphylactique, cette crise peut être provoquée par une cause brutale, capable de rompre brusquement l'équilibre hémastique. Elle peut apparaître, comme on le savait déjà, à la suite d'une injection première d'albumines hétérogènes. Elle peut même survenir, ainsi que nous l'avons constaté, alors que la cause est grossière, mécanique, telle une injection intraveineuse d'une solution de substances cristalloïdes rapidement introduite dans les veines. Bien plus, elle peut éclater en dehors de toute introduction de substances dans l'organisme, sans autre cause qu'une action physique, ainsi que nous l'avons observé pour l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Chaque fois qu'on détermine un brusque déséquilibre physico-chimique du sang, la crise se manifeste, traduisant ce déséquilibre; et quel que soit l'élément déchainant, le bouleversement sanguin se fait toujours suivant le même rythme. Pour marquer que ces troubles vasculo-sanguins peuvent être déclenchés dans des circonstances variées, nous avons proposé de dénommer la crise d'un terme qui ne préjuge pas de la cause provocatrice : *crise hémoclasique*.

La crise hémoclasique consécutive aux injections intraveineuses de substances non colloïdales.

A l'aide de substances qui ne sont pas colloïdales et dont on ne saurait incriminer la toxicité, nous avons déterminé, par une injection première rapidement pratiquée, des crises hémoclasiques analogues à celles des chocs anaphylactiques.

En injectant rapidement dans les veines 300 grammes d'une solution de bicarbonate de soude à 5 pour 100; plus simplement encore, en injectant 400 grammes d'une solution isotonique de chlorure de sodium, nous avons reproduit des chocs absolument indifférenciables de ceux de l'anaphylaxie vraie et caractérisés par la production d'une crise vasculo-sanguine des plus marquées et des plus prolongées.

D'autres corps, non colloïdaux, comme le salvarsan ou le néo-salvarsan, produisent des résultats analogues et il n'est pas douteux, à notre avis, qu'un certain nombre des accidents causés par eux relèvent en réalité de ce mécanisme. Or, ce

qui achève d'établir l'identité entre les crises ainsi obtenues et celles des chocs anaphylactiques et albuminoïdiques, c'est que ces crises sont souvent empêchées ou atténuées par la skeptophylaxie, c'est-à-dire par les inoculations préalables de petites doses de substances « déchainantes ». Le résultat ne présente pas seulement un intérêt du point de vue théorique qui nous occupe, il montre que, dans la pratique, on doit effectuer les injections intraveineuses, qu'elle qu'en soit la nature, avec une extrême lenteur, ou encore en employant le procédé de la skeptophylaxie de Besredka, qui s'oppose aux accidents dus à la brusque introduction, dans le système circulatoire d'éléments étrangers.

La crise hémoclasique dans l'hémoglobinurie paroxystique.

L'étude de l'hémoglobinurie paroxystique est venue nous montrer que la crise hémoclasique pouvait s'observer en dehors de toute anaphylaxie, en dehors de toute intervention d'albumines hétérogènes, par la simple action d'un agent physique, le froid.

L'hémoglobinurie paroxystique est une crise d'hémolyse provoquée par le refroidissement. L'hémoglobine abandonne brusquement les globules rouges sur lesquels elle était fixée; elle diffuse dans le plasma et, de là, passe dans l'urine.

L'hémoglobinurie représente le type de la maladie expérimentale observée chez l'homme; il n'en est pas qui se prêtent mieux à des recherches précises. En faisant plonger les mains du malade dans une eau refroidie, on provoque à volonté la crise d'hémoglobinurie et l'on en règle l'intensité suivant la température de l'eau et la durée de l'immersion.

Les données récentes acquises sur l'hémolyse nous ont conduits, MM. Brissaud, Abrami et moi, à une conception spéciale du mécanisme de la crise hémolytique. Le plasma sanguin des hémoglobinuriques renferme, comme celui des sujets normaux, trois substances unies en un complexe : l'alexine, la sensibilisatrice et une antihémolysine. Au lieu d'être stable à toute température, comme normalement, ce complexe présente chez l'hémoglobinurique la propriété d'être dissocié par le froid, et c'est en cela que réside l'anomalie sanguine. Libérés par le froid de leur substance antagoniste, sensibilisatrice et alexine augmentent dans le plasma sanguin et se fixent aussitôt sur les hématies circulantes; dès lors, se déroule fatalement une crise d'hémolyse intravasculaire dont l'hémoglobinémie est le témoin et l'hémoglobinurie la conséquence. L'hémoglobinurie paroxystique est donc une maladie du plasma; elle est liée à la dissociation, *a frigore*, du complexe aémolytique que renferme tout plasma sanguin.

C'est cette brusque dissociation qui engendre, nous allons le voir, la crise hémoclasique.

Lorsqu'on assiste à une attaque d'hémoglobinurie paroxystique chez des sujets remarquablement sensibles, on ne peut s'empêcher d'être frappé par le caractère de certains symptômes qui surviennent brusquement sous l'influence du refroidissement et qui évoquent la pensée de l'anaphylaxie. Les symptômes qui apparaissent sont des crampes, des arthralgies, l'anxiété respiratoire, l'état nauséux, les vomissements et surtout le prurit, les érythèmes, l'urticaire, les ecchymoses, l'œdème subit. Chez quatre malades, atteints d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, nous avons constamment retrouvé la crise hémoclasique avec ses stigmates essentiels. Suivant la sensibilité de nos malades, la température du bain dans lequel leurs mains étaient plongées oscillait entre $+ 3^{\circ}$ et $+ 10^{\circ}$; la durée de ce bain variait entre cinq et vingt-cinq minutes.

La pression artérielle subissait une baisse considérable. La leucopénie pouvait descendre jusqu'au chiffre extrême de 500 globules blancs par millimètre cube. L'hypercoagulabilité du sang était des plus manifestes. Cette crise vasculo-sanguine durait en moyenne de quinze à quarante minutes.

Il était logique de supposer que les phénomènes hémoclasiques de la crise d'hémoglobinurie sont dus à la brusque libération dans le plasma des déchets de l'hémolyse : hémoglobine et stroma. Une série de faits montre qu'il n'en est rien.

Tout d'abord, on observe fréquemment, après une exposition très courte au froid, des crises frustes, sans hémoglobinurie, et dans lesquelles il n'existe pas de destruction globulaire. Nous avons pu, à volonté, reproduire des crises semblables chez plusieurs de nos malades; or, nous avons constaté dans ces conditions l'existence du syndrome anaphylactique, ébauché, mais très net, sans trace d'hémoglobinémie.

D'autre part, la méthode des examens de sang en série, appliquée de cinq minutes en cinq minutes, nous a permis de constater que les premiers phénomènes hémoclasiques précèdent habituellement de longtemps la dissolution des hématies et même, dans certains cas, s'atténue déjà lorsque l'hémoglobinurie débute; ils sont contemporains d'une rupture dans l'équilibre des éléments hémolytiques du plasma par le froid.

Nous avons constaté que c'est au cours du premier stade, au moment où le complément et la sensibilisatrice se libèrent de l'antihémolysine et augmentent dans le plasma, que l'on voit survenir dans le sang ainsi choqué la crise hémoclasique. Celle-ci est bien consécutive à la dislocation par le froid du complexe hémolytique.

Le froid agit donc sur l'organisme des hémoglobinuriques, exactement comme le ferait une brusque injection d'albumine hétérogène, et la crise hémoclasique qu'il fait naître est indifférenciable par ses éléments constitutionnels, par son intensité et par son évolution, de celle que l'on observe expérimentalement au cours des chocs anaphylactiques et au cours des chocs albuminoïdiques.

Pour la première fois, par ces expériences on assistait à l'éclosion spontanée dans un organisme d'accidents assimilables à ceux du choc anaphylactique, et cela sans sensibilisation préalable, sans pénétration d'antigène venu du dehors, sans autre cause déterminante qu'une action physique, *le froid*.

Des phénomènes de déséquilibre sanguin interviennent sans doute fréquemment dans nombre de phénomènes qui marquent le début des maladies infectieuses, de même que dans les crises qui les terminent. Tout récemment, MM. Abrami, Sevestre et Sénevet ont pu montrer que l'accès palustre s'accompagne constamment d'une crise hémoclasique manifeste où l'on retrouve la leucopénie, l'hypotension artérielle, les troubles de la coagulation. Cette crise hémoclasique évolue silencieusement, plusieurs heures avant le début du frisson et immédiatement après la cause provocatrice qui est le brusque passage des mérozoïtes dans le plasma circulant.

Les syndromes fébriles à début soudain accompagnés de frissons et de vomissements, les phénomènes de brusque collapsus, si fréquemment observés en clinique, ont très probablement à leur origine un processus analogue de déséquilibre hématique produit par la brusque pénétration de certaines substances dans le torrent circulatoire.

L'analyse des phénomènes qui se déroulent pendant la crise d'hémoglobinurie, parallèlement à l'acte hémolytique, nous a conduits à cette conclusion que le froid agit sur l'organisme du malade exactement comme le ferait une brusque injection d'albumine hétérogène. En appliquant à la maladie le traitement préventif qu'on oppose aux accidents produits par les albumines hétérogènes, on devait annihiler les effets du froid.

Nolf, appliquant à l'hémoglobinurie paroxystique la méthode des injections de propeptone dont il avait montré les effets dans le traitement de l'hémophilie, avait pu préserver pendant un certain temps ses malades contre l'action du froid. D'autre part, Glässner et Pick, en soumettant des hémoglobinuriques à des injections répétées de sérum de cheval ou de sérum de sujet sain, dans le but de développer en eux un pouvoir anticomplémentaire, étaient parvenus au même résultat. Les heureux effets obtenus par ces différents observateurs trouvent, d'après Nolf, une explication facile dans la nature des substances injectées aux malades : toutes sont, en effet, des albumines hétérogènes et c'est comme albumines hétérogènes, déterminant une rupture de l'équilibre hématique, et non par suite d'une immunisation spécifique, qu'elles exercent leur pouvoir. Nous pensons avec lui que toute albumine hétérogène peut réaliser cette immunisation progressive.

Nous basant sur cette conception des faits, nous avons eu l'idée, pour immuniser l'organisme, d'utiliser des albumines aussi peu hétérogènes que possible

afin de réduire au minimum la possibilité d'accidents anaphylactiques. Nous avons été conduits ainsi à employer comme albumines hétérogènes celles du malade lui-même.

Il peut paraître, au premier abord, paradoxal de chercher à combattre une maladie liée à des désordres plasmatiques, en injectant à l'organisme le sérum que donne son plasma. Si l'organisme n'est pas parvenu à triompher spontanément de l'altération humorale qui le rend malade, comment le ferait-il, lorsqu'on lui réinjecte l'humeur altérée?

Nous avons montré avec MM. Abrami et Brissaud que le sérum sanguin, par le seul fait des modifications que le sang total a subies pour le fournir, est différent du plasma circulant et qu'il se comporte comme une albumine hétérogène quand on l'injecte au porteur par la voie intraveineuse. Ce sérum paraît d'autant plus hétérogène et le choc hémoclasique provoqué par lui est d'autant plus marqué que le plasma dont il provient a séjourné plus longtemps à l'étuve. Aussi, lorsque la coagulation du sang que l'on a recueilli par une ponction veineuse aseptique se fait à basse température, l'autolyse est-elle très légère. Le sérum obtenu dans ces dernières conditions et injecté dans la veine aussi rapidement que possible après sa transsudation ne détermine pas de choc appréciable. Trois de nos malades hémoglobinuriques ont été traités par des injections intraveineuses de leur propre sérum ainsi recueilli. Le nombre des injections pratiquées chez le même malade a varié de six à quinze; le sérum était injecté tous les deux jours et la dose était de 20 à 60 centimètres cubes.

Sous l'influence de l'injection intraveineuse de leur propre sérum, l'organisme de ces malades a subi des modifications telles que, pendant un temps, l'exposition à un refroidissement très intense et prolongé n'a plus fait apparaître aucun des symptômes de la crise. Le froid ne déterminait plus chez eux ni phénomène d'ordre hémolytique ni phénomène d'ordre hémoclasique; ils se comportaient absolument comme des sujets normaux. Le traitement se montra efficace chez l'un d'eux pendant trois mois, chez un autre pendant un an; chez le troisième, l'injection d'auto-sérum fit également disparaître les troubles hémolytiques et hémoclasiques, mais il dut quitter Paris et nous l'avons perdu de vue quelques jours après la fin de son traitement.

Quelle que soit l'interprétation pathogénique, l'injection à un malade de substances albuminoïdes d'origines diverses et en particulier l'injection intraveineuse de son propre sérum, lorsqu'elle est pratiquée à dose suffisante, peut empêcher pour un temps l'apparition d'un phénomène pathologique comme l'hémoglobinurie *a frigore*. Ce sont là des faits qui méritent d'attirer l'attention. Les perturbations sanguines ne provoquent pas seulement des accidents formidables, elles sont capables aussi, nous venons de le voir, de libérer momentanément l'homme de certaines prédispositions morbides.

..

En résumé, nous avons contribué à montrer tout l'intérêt que présentent en clinique les phénomènes de l'anaphylaxie, dont les attaques sont en réalité plus fréquentes qu'on ne pourrait le supposer. Elles peuvent, en effet, se dérouler, nous l'avons vu, à l'état fruste et passent alors inaperçues sans la recherche systématique de la crise hémoclasique.

L'anaphylaxie a apporté en biologie des notions d'une importance telle qu'elle nous a fourni des enseignements bien au delà de son domaine. Avertis par l'étude des troubles qu'elle provoque, nous avons pu pénétrer la nature intime d'une série d'autres phénomènes qui surviennent en dehors de toute sensibilisation préalable, qui peuvent même se dérouler sans intervention d'albumines hétérogènes, bien plus, sans pénétration d'aucune substance étrangère dans l'organisme, ainsi que nous l'avons vu pour l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*.

Tant à cause de l'interprétation pathogénique de ces faits qu'en raison de l'orientation à donner à des tentatives thérapeutiques, il n'est pas sans intérêt de constater que tous ces troubles, qu'ils soient ou non d'ordre anaphylactique, présentent en commun à leur origine une perturbation de l'équilibre physique du plasma sanguin que révèle d'une façon constante la crise hémoclasique.

LES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES ACQUIS

L'existence d'un ictère d'origine hémolytique, c'est-à-dire lié à une destruction exagérée des globules rouges, est depuis longtemps établie par les expériences des physiologistes. C'est à M. Chauffard que revient le mérite d'avoir ouvert, en clinique, le chapitre des ictères hémolytiques. Il montra que le sang de sujets atteints d'ictère congénital et familial présentait une hyporésistance considérable aux solutions salines. Cette constatation, qui séparait nettement ces ictères congénitaux des ictères d'origine hépatique, au cours desquels la résistance globulaire, loin d'être diminuée, est souvent au contraire augmentée, permettait, du même coup, de pénétrer la pathogénie de ces affections. Nous avons établi ensuite, par une série de recherches effectuées avec MM. Abrami et Brulé, que le cadre des ictères hémolytiques devait être élargi, et qu'à côté du type congénital existaient des formes acquises, apparaissant au cours de l'âge adulte, sous des influences variables.

L'observation, longtemps poursuivie, de plusieurs sujets, atteints les uns d'ictère congénital, les autres d'ictères acquis, nous a permis de montrer que, malgré la similitude de leurs symptômes fondamentaux, ces deux types diffèrent par un ensemble de caractères cliniques et hématologiques suffisants pour en légitimer la distinction.

Apparaissant à l'âge adulte, en dehors de toute hérédité familiale, les ictères hémolytiques acquis surviennent parfois sans cause appréciable; dans d'autres cas, ils succèdent à des causes très variées, à des processus hémorragiques ou à des processus infectieux divers.

Le syndrome ictère se présente avec des caractères identiques à ceux de l'ictère congénital : il relève, en effet, dans l'un et l'autre cas, du même processus hémolytique, mais alors que dans le type congénital le syndrome ictérique résume à lui seul toute la symptomatologie et demeure invariable pendant la vie entière des malades, il est au contraire associé presque toujours, dans les types acquis, à d'autres syndromes qui donnent à l'affection une physionomie complexe. Le plus frappant de ces phénomènes est l'anémie. L'ictère et l'anémie sont les deux traits saillants de l'aspect clinique. L'anémie n'est pas seulement décelable cytologiquement, comme dans l'ictère congénital, mais elle l'est cliniquement. Elle est

constante et peut revêtir une intensité et une gravité exceptionnelles, rappelant l'anémie pernicieuse à forme ictérique.

Un autre caractère clinique distingue l'ictère hémolytique acquis de l'ictère hémolytique congénital, c'est l'évolution si différente de ces deux types d'ictère. Tandis que dans l'ictère congénital les stigmates cliniques et sanguins persistent pendant toute l'existence et font de cette affection un type morbide qui ne prend fin qu'avec la vie des malades, il en est tout autrement des ictères hémolytiques acquis. Au cours de ceux-ci, la formule sanguine et les phénomènes morbides concomitants sont en perpétuelle évolution. Il ne s'agit plus d'une véritable maladie essentiellement chronique et jusqu'ici incurable, mais d'un syndrome à l'allure capricieuse où l'on peut voir, même dans les cas les plus graves et les plus prolongés, survenir de véritables guérisons ou des rémissions très durables. A ce dernier point de vue, l'observation d'une de mes malades, dont l'ictère hémolytique a paru au cours d'une rectite consécutive à l'ouverture d'un abcès ischio-rectal, a la valeur d'un fait expérimental. Le syndrome hémolytique disparut chez cette femme pendant deux ans, mais après ce temps l'ictère hémolytique reparut à la suite d'une nouvelle poussée de rectite. Or, il suffisait de créer un anus artificiel et de mettre fin ainsi aux phénomènes de toxi-infection intestinale pour faire disparaître en quelques jours le syndrome de l'ictère hémolytique.

Stigmates hématologiques spéciaux à l'ictère hémolytique acquis. — Les alternatives incessantes de destruction et de réparation sanguines, dont l'évolution est parallèle à celle de l'ictère et de la splénomégalie, représentent un des caractères les plus particuliers de l'anémie, dans l'ictère hémolytique acquis. Elles opposent encore ce type à l'ictère congénital au cours duquel le sang offre un état remarquablement stable. Cette anémie n'est qu'un phénomène secondaire, lié à l'incessante destruction des globules rouges qui se fait chez ces malades. Les hématies présentent en effet un stigmate fondamental, la fragilité globulaire.

Nous avons montré qu'en modifiant la technique, en opérant non plus sur le sang total, mais sur les globules rouges débarrassés du plasma par décantation, en un mot sur les hématies déplasmatisées, il était possible de mettre en évidence une diminution plus grande encore de la résistance globulaire. Nous avons pu ainsi mettre en valeur, chez certains sujets, une fragilité globulaire qui, sans cette modification de technique, aurait passé inaperçue.

Nous avons constaté que l'addition aux hématies déplasmatisées d'une faible quantité d'un sérum quelconque, humain ou animal, suffisait à leur restituer une résistance identique à celle qu'elles présentaient avant la déplasmatisation.

La fragilité globulaire ne se traduit pas seulement par la diminution de résistance du sang total ou déplasmatisé aux solutions hypotoniques. Elle se manifeste encore, comme nous l'avons établi, en milieux isotoniques, sous l'influence d'agents divers.

Le sang des sujets atteints d'ictère hémolytique acquis contient les mêmes hématies granuleuses que M. Chauffard a décrites dans les ictères hémolytiques congénitaux. Nous avons montré qu'il était très facile de les déceler à l'aide de colorations vitales par des bleus basiques.

Il est enfin un symptôme hématologique que nous avons pu discerner chez tous les malades atteints d'ictère hémolytique acquis que nous avons examinés : c'est la propriété que possède le sérum sanguin d'agglutiner les globules du porteur. Ce phénomène de l'auto-agglutination des hématies, recherché à maintes reprises, par la méthode de Pagniez, s'est constamment manifesté, chez tous ces malades, avec une grande intensité. Par contre, il a toujours fait défaut chez les ictériques congénitaux qui ont été jusqu'ici examinés à ce point de vue.

Traitement de l'ictère hémolytique acquis par la médication martiale. — Nous avons traité quelques ictères hémolytiques du type acquis par le protoxalate de fer. Après un traitement prolongé, nous avons vu disparaître chez certains d'entre eux l'ictère, la splénomégalie, les symptômes d'anémie et les stigmates hématologiques eux-mêmes, si accusés pendant toute la période active de la maladie. Le sang avait récupéré ses caractères normaux.

Reproduction expérimentale du syndrome de l'ictère hémolytique. — Il était intéressant de rechercher si les symptômes caractéristiques des ictères hémolytiques humains se retrouveraient au cours des ictères hémolytiques si faciles à obtenir expérimentalement par l'injection, à l'animal, de poisons du sang. Reprenant à ce point de vue les expériences anciennes de Stadelmann, d'Afanassiew, de Vast, nous avons pu, en injectant à des chiens des doses variables de toluyène-diamine, reproduire chez eux un ictère hémolytique à marche lente, permettant la survie des animaux. L'étude du sang, au cours de ces ictères expérimentaux, nous a montré des modifications identiques à celles que l'on observe dans les ictères hémolytiques humains.

..

Depuis nos premières recherches, des observations nombreuses, publiées en France par MM. Chauffard et Troisier, Cettinger, Le Gendre et Brulé, Roque et Chalier, Marcel Labbé et Bith, ou à l'étranger par MM. Michaeli, Ritter von Stejskal, sont venues confirmer la description clinique et hématologique que nous avons donnée des ictères hémolytiques acquis.

ÉTUDES SUR LES MYCOSES

L'Aspergillose.

Il existe à Paris des gens dont la profession est de gaver les pigeons. Chez eux, il est de notion vulgaire que le gavage occasionne, à la longue, une maladie chronique du poumon. Nous avons, avec MM. Dieulafoy et Chantemesse, observé trois gaveurs atteints d'une pneumopathie dont l'évolution fut comparable à celle de la tuberculose pulmonaire chronique. Dans aucun cas, nous n'avons trouvé le bacille de Koch dans les crachats.

Nous avons constaté, après recherches inspirées par ces faits cliniques, que, chez les pigeons vendus sur les marchés de Paris et venus du Mâconnais et d'Italie, sévissait une pseudo-tuberculose d'origine mycosique, déterminant le plus souvent dans la bouche une lésion localisée sous forme de nodule blanchâtre, appelée vulgairement chancre. Cette lésion se généralise fréquemment au poumon, au foie, à l'œsophage, à l'intestin, aux reins, sous forme de tubercules types, qui sont infiltrés de mycélium d'*Aspergillus fumigatus*.

Nous avons reproduit expérimentalement cette pseudo-tuberculose et nous avons pu faire naître, suivant le point d'inoculation, toutes les formes du tubercule, notamment la forme granulique par injection intraveineuse et la forme infiltrée par injection intratrachéale.

Chez un de nos pigeons mort de tuberculose mycélique spontanée, nous avons trouvé dans une bronche une graine alimentaire formant le centre de l'infiltration tuberculeuse du poumon. Ce corps étranger avait évidemment servi de véhicule aux spores de l'*Aspergillus*.

A plusieurs reprises, nous avons constaté dans l'expectoration sanguinolente des gaveurs de pigeons la présence de mycélium de l'*Aspergillus fumigatus*. Pour pratiquer le gavage, les hommes emplissent leur bouche d'un mélange d'eau et de graines, puis, ouvrant le bec de l'animal, ils y appliquent leurs lèvres pour chasser par expiration une partie du mélange. C'est la pénétration de l'*Aspergillus* puisé soit à la surface des graines, soit au contact direct de la tumeur buccale des pigeons, qu'est due la maladie pulmonaire des gaveurs.

Notre but dans ce travail n'a pas été seulement d'étudier une pseudo-tuber-

culose mycosique, intéressante au point de vue de l'anatomie pathologique, mais aussi d'appeler l'attention des médecins et des hygiénistes sur une variété rare de pneumopathie causée par la présence d'un champignon.

Depuis la publication de ce travail, des faits nombreux de cette pneumopathie des gavageurs de pigeons ont été signalés en France et à l'étranger. L'aspergillose a été l'objet de travaux remarquables de la part de M. Renon qui a consacré un livre à l'étude de cette maladie.

Sérodiagnostic mycosique.

L'observation de malades atteints de diverses mycoses en évolution nous a permis d'établir, avec M. Abrami, qu'au cours de ces affections, le sérum sanguin acquiert des propriétés analogues à celles que déterminent les infections bactériennes. Nous avons montré que ces propriétés pouvaient servir de base à un diagnostic des maladies à champignon.

Nos recherches ont porté spécialement sur deux des mycoses humaines les plus répandues : la *sporotrichose* et l'*actinomyose*.

Sporotrichose. — La recherche de la réaction agglutinante dans cette maladie nécessite une technique particulière, en raison de ce fait que seules les spores du sporotrichum représentent, comme nous l'avons établi, l'élément agglutinable du parasite. De là le nom de *sporo-agglutination* que nous avons proposé pour désigner la réaction.

Lorsqu'on met en contact le sérum d'un sporotrichosique et une émulsion obtenue à l'aide d'une culture totale de sporotrichum renfermant à la fois du mycélium et des spores, on s'aperçoit que le sérum n'exerce aucune action sur les fragments et les réseaux mycéliens. Par contre, entre les mailles de ces réseaux, on voit les spores d'abord libres, chercher à se réunir, puis se grouper, et finalement constituer des amas de plus en plus volumineux. Aussi, pour observer cette sporo-agglutination en toute sécurité, est-il nécessaire d'isoler les spores des parasites. Pour cela, on broie les cultures au mortier en les additionnant d'eau chlorurée, puis on passe l'émulsion au travers d'un filtre en papier Chardin mou préalablement mouillé. Le liquide qui traverse le filtre ne renferme plus que des spores isolées ; le mycélium a été retenu entièrement par le papier.

La sporo-agglutination a été retrouvée chez les sporotrichosiques par tous ceux qui l'ont cherchée. La liste des travaux confirmatifs serait trop longue à établir.

En utilisant la méthode de fixation de Bordet-Gengou, nous avons constaté, en plus, dans le sérum des sporotrichosiques, l'existence d'une sensibilisatrice à l'égard du sporotrichum.

Les coagglutinations mycosiques. Application au diagnostic de l'actinomycose.

— Nous avons montré que le sérum de malades atteints de deux mycoses, le muguet et l'actinomycose, coagglutinent les spores du sporotrichum. L'existence de ce phénomène comporte plus qu'un intérêt d'ordre biologique : le diagnostic de l'actinomycose peut être, en effet, très difficile à porter en clinique; sans parler de l'absence fréquente de grains jaunes dans les lésions ouvertes et de l'extrême difficulté d'obtenir des cultures du parasite, il faut compter avec les manifestations profondes, viscérales, de la maladie. Alors que la morphologie de l'actinomycose, dont le mycélium ténu, fragmenté, revêt dans les émulsions l'aspect bacillaire, semblait se prêter à la recherche de l'agglutination directe par le sérum des actinomycosiques, les travaux que nous avons effectués avec M. Boidin nous ont montré qu'il n'en était rien : contrairement aux prévisions, le sérum n'exerce aucune action sur les parasites. C'est grâce au phénomène de coagglutination que nous avons pu établir le sérodiagnostic de l'actinomycose. Les spores de sporotrichum se sont montrées agglutinées par les sérums d'actinomycosiques. Ici la coagglutination permet de faire le diagnostic humoral de l'affection. C'est un sérodiagnostic indirect.

Nous avons montré, d'autre part, qu'une réaction très nette de cofixation s'observe régulièrement avec le sérum des sujets atteints de muguet ou d'actinomycose mis en contact des spores de sporotrichum.

Tandis que le sérum des hommes actinomycosiques fournit les réactions de coagglutination et de cofixation d'une façon si nette, nous avons été frappés de constater qu'il n'en était pas de même avec le sérum de bœufs atteints d'actinomycose. Le sérum de bœufs normaux agglutine presque toujours spontanément, à un taux relativement élevé, les spores de sporotrichum; le sérum de bœufs actinomycosiques n'agglutine pas d'une façon beaucoup plus marquée. Ces faits montrent, une fois de plus, combien sont variables, d'une espèce à l'autre, les réactions humorales acquises au cours de l'infection.

Le sérum de sujets atteints de teigne, de trycophyties cutanées, de favus, d'érythrasma, de pityriasis versicolor, d'aspergillose animale est dénué d'action agglutinative sur les spores du sporotrichum.

De nos recherches il résulte qu'en clinique humaine, lorsque le problème se pose, au lit du malade, de savoir si l'on est en présence d'une manifestation de l'actinomycose, la constatation d'une agglutination positive avec les spores du sporotrichum ne permet pas évidemment, à elle seule, de porter un diagnostic spécifique, mais elle indique que le malade est atteint d'une mycose appartenant à un groupe très restreint dont l'actinomycose fait partie. En orientant ainsi le clinicien, la coagglutination, doublée de la cofixation, peut aider à établir un diagnostic.

ÉTUDES SUR LES MALADIES A STREPTOCOQUES

Le streptocoque, ce saprophyte vulgaire dont j'ai constaté la présence habituelle dans la bouche normale, peut devenir pathogène et déterminer les manifestations morbides les plus variées, telles que la fièvre puerpérale, la phlébite des accouchées, l'érysipèle, etc.

L'étude des localisations diverses du streptocoque a permis ainsi d'embrasser, dans un coup d'œil d'ensemble, une série d'actes morbides dont les rapports mutuels, entrevus par les cliniciens, n'avaient pas été interprétés par eux. Elle a été une des premières preuves données du polymorphisme des lésions déterminées par un même microbe.

Ces notions semblent aujourd'hui d'ordre banal tant elles se sont vulgarisées; mais, à l'époque déjà lointaine où ces études ont été entreprises, elles ont donné les fils conducteurs là où était la confusion.

Infection puerpérale. — Par des recherches microbiologiques, appuyées sur l'anatomie pathologique et la clinique, j'ai montré que le streptocoque était l'agent habituel des différentes formes de l'infection puerpérale.

Le streptocoque, pénétrant au niveau de la muqueuse, peut déterminer soit des abcès en plein muscle utérin, soit des abcès dans les régions voisines de l'utérus, sans manifester sa voie d'entrée par aucune lésion. Il peut encore provoquer la péritonite suppurée, ou, se généralisant aux parenchymes, il peut être l'origine d'abcès métastatiques, qui n'ont pas toujours pour cause une phlébite utérine ou péri-utérine préalable : les microbes, charriés par le sang, suffisent seuls à déterminer au loin des foyers de suppuration. D'autres fois, au lieu de revêtir cette forme pyohémique, le streptocoque fait une septicémie sans foyer de suppuration. Enfin, il est des cas où il édifie sur la vulve, le vagin et l'utérus, des fausses membranes fibrineuses. Ce dernier fait intéresse autant l'histoire de la fausse membrane, en général, que celle de l'infection puerpérale; il a trouvé sa confirmation le jour où la présence fréquente du streptocoque a été constatée dans les fausses membranes de certaines angines.

Phlegmatia alba dolens. — Les symptômes généraux qui accompagnent la phlébite puerpérale à son début, et surtout ceux qui la précèdent, plaident en faveur de sa nature infectieuse. Les accidents fébriles préalables, souvent légers,

ont été désignés à tort sous le nom de fièvre de lait. Cette prétendue *fièvre de lait* répond à une infection légère : c'est un petit accident de puerpéralité.

J'ai déterminé la cause de la phlegmatia : c'est une inflammation de la veine par dépôt, sur son endothélium, du streptocoque charrié par le sang, ou par transport de ce microbe à travers les capillaires de l'adventice; le caillot se forme consécutivement à cette inflammation de la paroi.

Ces faits ont éclairé la pathologie des thromboses en général. Depuis notre travail, bien des auteurs ont trouvé des microbes dans le caillot de phlébites de diverses natures.

Érysipèle. — Le streptocoque, isolé des humeurs d'une femme atteinte d'infection puerpérale, peut produire l'érysipèle aussi bien que le streptocoque isolé d'une plaque érysipélateuse. J'ai en outre montré, cliniquement et expérimentalement, que le streptocoque qui occasionne l'érysipèle de la face ou des membres peut, sans le secours d'autres microbes, déterminer un foyer de suppuration sous la plaque érysipélateuse. Ces faits sont aujourd'hui admis par tous.

Étude bactériologique et expérimentale des streptocoques. — De nombreux essais de classification et de séparation des streptocoques ont été tentés, principalement à l'étranger.

Pour juger la valeur de toutes ces classifications, j'ai pris à tâche, avec M. F. Bezançon, de réunir un grand nombre de streptocoques de provenances variées et d'étudier sur chacun d'eux les caractères différentiels proposés. Nous avons constaté que les caractères, tirés de la forme du microbe, de l'aspect de ses cultures, etc., sont des caractères instables, pouvant successivement apparaître et disparaître chez un même échantillon, sans que l'on puisse toujours trouver une explication à ce changement. Ces caractères sont, en raison de leur instabilité, des guides infidèles et trompeurs.

Il nous a paru intéressant, dès lors, de rechercher le degré de virulence présenté par chacun des streptocoques au moment de leur prise; peut-être y avait-il là un élément de différenciation. Nos expériences ont établi que les streptocoques vivant en saprophytes dans la bouche normale sont dénués de virulence. C'est là un fait plein d'intérêt, mais qui ne suffit pas encore à différencier ces streptocoques des espèces dites pathogènes. Nous avons montré, en effet, que ces streptocoques saprophytes pouvaient, dans certaines conditions, acquérir des qualités de virulence. En les associant au *B. coli*, nous avons pu les rendre capables de produire chez l'animal l'érysipèle, la suppuration, la septicémie, l'endocardite végétante. De même, chez l'homme, les streptocoques semblent n'acquérir de virulence que par passage à travers l'organisme en s'associant à d'autres germes infectants. Pour que le streptocoque récupère sa virulence, il ne suffit pas qu'il végète dans la bouche d'un varioleux ou d'un scarlatineux; il faut, en général, qu'il pénètre dans l'économie du malade. Ce que nous avons

observé chez les varioleux paraît instructif à cet égard. Dans leur bouche, nous avons toujours isolé plusieurs échantillons de streptocoques qui n'ont jamais pu déterminer d'érysipèle expérimental. Par contre, à l'autopsie de six varioleux, nous avons toujours retiré des organes un streptocoque d'une virulence extrême.

L'expérimentation nous montre donc qu'on peut ramener facilement aux mêmes effets pathogènes les divers streptocoques trouvés chez l'homme sain ou malade. C'était là pour le médecin le point le plus intéressant à élucider.

Nous comprenons maintenant comment l'érysipélateux, transmettant à son entourage un streptocoque tout exalté dans sa virulence, peut déterminer ainsi par la contagion l'érysipèle ou la série des infections multiples causées par ce microbe. Nous comprenons aussi comment l'érysipèle peut naître d'une façon spontanée en apparence, sans contagion préalable, puisque nous avons appris que nous possédions en nous de quoi produire sans cesse cette maladie si spéciale par simple exaltation d'un de nos saprophytes vulgaires.

En faisant un essai de simplification nosographique en matière d'infection puerpérale, nous avons donc été amenés, du même coup, à étudier l'action d'un microbe dont le rôle est considérable en pathologie, puisqu'il n'est guère d'être humain qui n'ait à en souffrir dans le cours de son existence. Les variations dans les effets pathogènes de ce microbe ne sont pas seulement affaire de porte d'entrée ou de terrain, mais affaire de virulence ou d'association microbienne.

La prophylaxie tire parti de ces données, qui imposent au médecin, au chirurgien, à l'accoucheur, de craindre le contact réciproque de leurs malades. Ces données dénoncent encore le danger de toute infection à streptocoques pour le scarlatineux, le rougeoleux, le diphtérique, le typhique et apprennent pourquoi le voisinage d'un érysipèle, d'une simple angine, d'une simple broncho-pneumonie peut être aussi périlleux pour la nouvelle accouchée que le contact d'une infection puerpérale.

..

Ces faits ont éclairé la pathogénie de maladies dont l'origine et la transmission restaient autrefois mystérieuses; la prophylaxie d'affections, tant médicales que chirurgicales et obstétricales, a pu en bénéficier.

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

LE SÉRODIAGNOSTIC ET LE PHÉNOMÈNE DE L'AGGLUTINATION

- Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1896, p. 561.
- A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1896, p. 589.
- Recherches sur la réaction agglutinante dans le sang et le sérum desséchés des typhiques et dans la sérosité des vésicatoires. En collaboration avec M. SICARD. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1896, p. 681.
- A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 juillet 1896, p. 653.
- Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *III^e Congrès français de médecine* (Nancy, 6 août 1896).
- Recherches sur la nature des substances agglutinantes et sur le rôle des matières albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. En collaboration avec M. SICARD. *Bulletin Académie de Médecine*, 29 septembre 1896, p. 934.
- Recherches sur les propriétés agglutinative et bactéricide du sérum des convalescents de fièvre typhoïde. En collaboration avec M. SICARD. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 octobre 1896, p. 683.
- Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. En collaboration avec M. SICARD. *Société de Biologie*, 28 novembre 1896.
- Variations de la réaction agglutinante dans la sérosité pleurale des typhiques. En collaboration avec M. SICARD. *Société médicale des Hôpitaux*, 11 décembre 1896, p. 866.
- La réaction agglutinante chez les typhiques comparée pendant l'infection et pendant l'immunité. En collaboration avec M. SICARD. *Presse médicale*, 23 décembre 1896, p. 688.

- Sérodiagnostic par le sang desséché au point de vue de la médecine légale et de l'hygiène publique. En collaboration avec M. SICARD. *Société de Biologie*, 9 janvier 1897, p. 20.
- Action des températures élevées sur le pouvoir agglutinatif. En collaboration avec M. SICARD. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 janvier 1897, p. 31.
- A propos de l'agglutination du bacille d'Eberth. *Société médicale des Hôpitaux*, 22 janvier 1897, p. 109.
- La réaction agglutinante sur les bacilles morts. En collaboration avec M. SICARD. *Société de Biologie*, 30 janvier 1897, p. 116.
- La mensuration du pouvoir agglutinatif chez les typhiques. En collaboration avec M. SICARD. *Société de Biologie*, 20 février 1897, p. 186.
- A propos du sérodiagnostic. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 avril 1897, p. 489.
- Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. En collaboration avec M. SICARD. *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1897, p. 353.
- A propos du sérodiagnostic. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 juin 1897, p. 874.
- Recherches sur l'absorption de la substance agglutinante typhique par le tube digestif et sur sa transmission par l'allaitement. En collaboration avec M. SICARD. *Société de Biologie*, 24 juillet 1897, p. 804.
- Dissociation de la propriété immunisante et de la propriété agglutinante. En collaboration avec M. NOBÉCOURT. *Société de Biologie*, 31 juillet 1897, p. 842.
- Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Association médicale britannique, section de Bactériologie* (Montréal, 1897).
- Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Congrès international de Moscou, section de Pathologie interne*, août 1897.
- De l'agglutination. *Congrès international de Moscou, section de Pathologie interne*, août 1897.
- Sur la séroréaction dans les infections colibacillaires. *Société de Biologie*, 16 octobre 1897, p. 902.
- Influence de l'organisme sur les propriétés acquises par les humeurs du fait de l'infection (l'agglutination chez quelques animaux à sang froid). En collaboration avec M. SICARD. *Société de Biologie*, 11 décembre 1897, p. 1047.
- Recherches comparatives sur le phénomène de l'agglutination en culture filtrée et en culture bacillaire. En collaboration avec M. SICARD. *Société de Biologie*, 2 avril 1898, p. 412.
- Superposition des actions humorales propres à chaque microbe dans les infections combinées. (*In Rapport sur les associations microbiennes dans l'organisme et les infections combinées.*) *IV^e Congrès français de médecine*, Montpellier, 13 avril 1898, p. 72.

LE CYTODIAGNOSTIC

- Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre (pleurésies tuberculeuses). En collaboration avec M. RAVAUT. *Société de Biologie*, 30 juin 1900, p. 648.
- Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre (pleurésies mécaniques). En collaboration avec M. RAVAUT. *Société de Biologie*, 30 juin 1900, p. 651.
- Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre (pleurésies infectieuses aiguës). En collaboration avec M. RAVAUT. *Société de Biologie*, 30 juin 1900, p. 653.
- Cytologie de la sérosité des synoviales au cours du rhumatisme articulaire aigu. *XIII^e Congrès international, Paris 1900. Semaine médicale*, 1900, p. 285.
- Cytodiagnostic de la méningite tuberculeuse (recherches cliniques). En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Société de Biologie*, 13 octobre 1900, p. 838.
- Cytodiagnostic de la méningite tuberculeuse (recherches expérimentales et conclusions générales). En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Société de Biologie*, 13 octobre 1900, p. 840.
- Recherches histologiques sur le liquide des pleurésies expérimentales. En collaboration avec M. RAVAUT. *Société de Biologie*, 22 décembre 1900, p. 1118.
- Recherches histologiques sur le liquide des hydrocèles. En collaboration avec M. RAVAUT. *Société de Biologie*, 22 décembre 1900, p. 1117.
- A propos du cytodiagnostic des hydrocèles. *Société de Biologie*, 5 janvier 1901, p. 8.
- A propos du cytodiagnostic des méningites. *Société de Biologie*, 5 janvier 1901, p. 12.
- Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours de quelques processus méningés chroniques (paralysie générale et tabes). En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 janvier 1901, p. 31.
- A propos de la cytologie du liquide céphalo-rachidien. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 mars 1901, p. 262.
- A propos de la cytologie du liquide céphalo-rachidien dans la méningite cérébro-spinale ambulatoire curable. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 avril 1901, p. 374.
- A propos de la technique de la ponction lombaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 7 juin 1901, p. 578.
- A propos du cytodiagnostic du liquide céphalo-rachidien. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 janvier 1902, p. 32.

- Présence d'un pigment dérivé dans le liquide céphalo-rachidien au cours des ictères chroniques. En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 février 1902, p. 159.
- Cytologie du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 14 février 1902, p. 118.
- Digestion intracellulaire de spermatozoïdes dans un cas d'hydrocèle. En collaboration avec M. RAVAUT. *Bulletin de la Société anatomique*, 6 juin 1902.
- Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours des poussées congestives de la paralysie générale. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux*, 4 juillet 1902, p. 704.
- Sur l'évolution et le rôle phagocytaire de la cellule endothéliale dans les épanchements des séreuses. En collaboration avec MM. RAVAUT et DOPTER. *Société de Biologie*, 19 juillet 1902, p. 1005.
- Le signe d'Argyll Robertson et la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 juillet 1902, p. 825.
- A propos de la paralysie faciale à la période secondaire de la syphilis. Lymphocytose considérable du liquide céphalo-rachidien. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 novembre 1902, p. 994.
- A propos du cytodagnostic du tabes. En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Revue neurologique*, 30 mars 1903.
- Lymphocytose méningée dans l'hémiplégie syphilitique. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 mai 1903, p. 351.
- Zona métamérique du membre inférieur. Présence d'éléments cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien. Analgésie par la méthode épidurale de Sicard. En collaboration avec M. L. LE SOURD. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juillet 1901, p. 997.
- Méningite aiguë. Guérison par le traitement antisiphilitique malgré l'absence d'antécédents et de stigmates syphilitiques. Liquide céphalo-rachidien riche en lymphocytes et sans virulence pour le cobaye. En collaboration avec M. L. LE SOURD. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 février 1902, p. 127.
- Les suites éloignées de la méningite cérébro-spinale. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 décembre 1902, p. 1154.
- Les albumines du liquide céphalo-rachidien des tabétiques et des paralytiques généraux. En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Société de Neurologie*, 2 avril 1903; *Revue de Neurologie*, 1903, p. 437.
- Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Injection intrarachidienne de collargol. Guérison. Etude comparative du liquide céphalo-rachidien avant et après l'injection. En collaboration avec M. LOUIS RAMOND. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 octobre 1906, p. 952.
- Longue persistance d'éosinophilie sanguine à la suite d'éosinophilie pleurale. En collaboration avec M. BURNET. *Société de Biologie*, 7 avril 1906, t. I, p. 696.
- A propos de l'éosinophilie locale dans un cas d'érythème bulleux. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1906, p. 927.

- Éosinophilémie et histéoéosinophilie.** En collaboration avec M. FAURE-BEAULIEU. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juillet 1907, p. 966, et *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, novembre 1907, p. 1014.
- Éosinophilie pleurale et sanguine, par formation locale d'éosinophiles dans la séreuse. Leur polymorphie et leur filiation.** En collaboration avec M. FAURE-BEAULIEU. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 juillet 1908, p. 791.
- Cytodiagnostic du cancer de l'encéphale. Présence de cellules cancéreuses dans le liquide céphalo-rachidien pendant la vie. Endocardite végétante cancéreuse de l'orifice aortique.** En collaboration avec M. P. ABRAMI. *Société médicale des Hôpitaux*, 28 février 1908, p. 335.
- Méningites bénignes d'allure épidémique.** A propos de la communication de MM. E. RIST et J. ROLLAND. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 21 octobre 1910.
- Epidémies d'états méningés avec liquide céphalo-rachidien clair et amicrobien.** En collaboration avec MM. A. LEMIERRE, COTONI et KINDBERG. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 28 octobre 1910, p. 270.
- Amaurose subite et état méningé au début d'une fièvre typhoïde. Hypertension et lymphocytose céphalo-rachidienne. Évolution bénigne après la ponction lombaire.** En collaboration avec M. André WEILL. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 28 juillet 1911, p. 197.

ÉPANCHEMENTS PURIFORMES ASEPTIQUES AVEC POLYNUCLÉAIRES INTACTS

- Liquide céphalo-rachidien puriforme au cours de la syphilis des centres nerveux. Intégrité des polynucléaires.** En collaboration avec MM. LEMIERRE et BOIDIN. *Société médicale des Hôpitaux*, 22 juin 1906, p. 645.
- Épanchement puriforme aseptique des méninges avec polynucléaires intacts. Bénégnité du pronostic.** En collaboration avec M. PHILIBERT. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 30 avril 1907, p. 504.
- Pleurésies puriformes aseptiques. Intégrité des polynucléaires de l'épanchement.** En collaboration avec M. GOUGEROT. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1906.
- Épanchements puriformes aseptiques de la plèvre à polynucléaires intacts.** En collaboration avec M. GOUGEROT. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 9 juillet 1907, t. LVIII, p. 36.
- A propos de la polynucléose aseptique du liquide céphalo-rachidien aux cours des otites suppurées.** *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juillet 1907, p. 848.
- A propos des épanchements puriformes.** *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 24 juillet 1908, t. VI, p. 202.
- Épanchement puriforme aseptique des méninges avec polynucléaires histologiquement intacts. Bénégnité du pronostic immédiat. Guérison malgré l'intensité et la longue durée des troubles méningés.** En collaboration avec M. Etienne BRISSAUD. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 février 1909, p. 363.

LA CURE DE DÉCHLORURATION

CHLORURÉMIE ET PATHOGÉNIE DES ŒDÈMES

- Pathogénie de certains œdèmes brightiques. Action du chlorure de sodium ingéré. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 12 juin 1903, p. 678. — Voir également l'article *Cryoscopie* du Traité de Pathologie générale de Bouchard, t. VI, p. 686, publié en novembre 1902.
- A propos de la rétention du chlorure de sodium dans l'œdème cardiaque. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1903, p. 729.
- La cure de déchloruration. Son action sur l'œdème, sur l'hydratation et sur l'albuminurie à certaines périodes de la néphrite épithéliale. En collaboration avec M. JAVAL. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1903, p. 733.
- Pathogénie de certains œdèmes brightiques. Action du chlorure de sodium ingéré. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juillet 1903, p. 785.
- A propos de l'œdème provoqué par les injections salines. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juillet 1903, p. 792.
- La rétention rénale des chlorures et la pathogénie de l'œdème brightique. La cure de déchloruration. *Société médicale des Hôpitaux*, 31 juillet 1903, p. 990.
- A propos de la recherche de la rétention des chlorures. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 octobre 1903, p. 1008.
- La chloruration et le régime déchloruré chez les cardiaques. En collaboration avec MM. FROIN et DIGNE. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 novembre 1903, p. 1208.
- Les variations de la perméabilité du rein pour le chlorure de sodium au cours du mal de Bright. En collaboration avec M. JAVAL. *Société de Biologie*, 5 décembre 1903, p. 1532.
- La dissociation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et l'urée dans le mal de Bright. En collaboration avec M. JAVAL. *Société de Biologie*, 19 décembre 1903, p. 1639.
- Variations de la chloruration et de l'hydratation de l'organisme sain. En collaboration avec M. JAVAL. *Société de Biologie*, 12 mars 1904, p. 436.
- La chlorurémie gastrique. En collaboration avec M. JAVAL. *Société de Biologie*, 25 mars 1904, p. 516.
- A propos de l'importance de la pesée journalière des malades en puissance d'anasarque. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 juillet 1904, p. 825.

- Influence de la cure de déchloruration sur l'albuminurie brightique. En collaboration avec M. JAVAL. *Société de Biologie*, 16 juillet 1904, t. II, p. 127.
- Polyurie hystérique et polychlorurie. En collaboration avec MM. LEMIERRE et DIGNE. *Gazette des Hôpitaux*, n° 23, 28 février 1905, p. 279.
- A propos du régime déchloruré chez les brightiques et les cardiaques. *Société médicale des Hôpitaux*, 23 juin 1905, p. 586.
- Les régimes déchlorurés. Principes, indications et pratique de la cure de déchloruration dans le mal de Bright et dans quelques maladies hydropigènes. Rapport au Congrès de Liège, 1905.
- La cure de déchloruration dans le mal de Bright et dans quelques maladies hydropigènes. En collaboration avec M. JAVAL. Librairie J.-B. Baillière, 1906.
- A propos des rapports entre l'albuminurie orthostatique et différents états pathologiques ou physiologiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 février 1906, p. 134.
- A propos du régime déchloruré chez les scarlatineux. *Société médicale des Hôpitaux*, 16 juin 1906, p. 531.
- Le rôle des chlorures dans l'organisme et les principes de la cure de déchloruration. Conférence faite à l'Université d'Amsterdam, le 12 décembre 1906.
- La réduction des liquides dans le mal de Bright. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 18 février 1908, t. LIX, p. 246.
- Amaurose subite au cours d'une néphrite aiguë avec œdème sans azotémie. Stase veineuse péri-papillaire. Etat rosé de la papille. Guérison rapide. Rôle de l'œdème cérébral. En collaboration avec M. VAUCHER. *Société médicale des Hôpitaux*, p. 351, séance du 15 avril 1910.
- Néphrite syphilitique traitée par l'arsénobenzol. En collaboration avec M. JAVAL. *Société médicale des Hôpitaux*, p. 5, séance du 20 janvier 1911.
- L'hydrémie chez les brightiques et les cardiaques œdémateux. Son étude à l'aide de la méthode réfractométrique. Comparaison de ses variations à celles du poids. En collaboration avec MM. René BÉNARD et E. VAUCHER. *Semaine médicale*, 1^{er} février 1911.
- Le rôle du chlorure de sodium dans les œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude à dose massive. En collaboration avec MM. A. LEMIERRE et COTONI. *Semaine médicale*, 12 juillet 1911.
- La sécrétion rénale des chlorures chez les brightiques œdémateux. En collaboration avec MM. AMBARD et WEILL. *Semaine médicale*, 1912, p. 361.
- La lipémie des brightiques. Rapports de la rétinite des brightiques avec l'azotémie et la cholestérinémie. En collaboration avec MM. André WEILL et M. LAUDAT. *Semaine médicale*, 6 novembre 1912, p. 943.
- Les grands syndromes du mal de Bright. *Presse médicale*, n° 96, 20 novembre 1912.
- La classification des néphrites basée sur les grands syndromes fonctionnels du mal de Bright. Les procédés d'appréciation du fonctionnement rénal. *Le Mouvement médical*, janvier 1913.

Œdèmes par absorption massive de sulfate de magnésie. En collaboration avec MM. A. LEMIERRE et André WEILL. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 22 mars 1912, p. 386.

Recherches sur les œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude. Rôle du chlorure de sodium. En collaboration avec MM. A. LEMIERRE et André WEILL. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 24 mai 1912, p. 641.

Rythme spécial de la rétention chlorurée par échelons, parallélisme entre la rétention chlorurée, l'albuminurie, l'hypertension et l'hydrémie mesurée par la réfractométrie et la viscosimétrie, au cours d'une néphrite chronique avec syndrome chlorurémique. En collaboration avec M. R.-J. WEISSENBACH. *Journal d'Urologie médicale et chirurgicale*, 6 juin 1913.

L'AZOTÉMIE

L'urée dans le liquide céphalo-rachidien des brightiques. En collaboration avec M. FROIN. *Société de Biologie*, 22 octobre 1904, t. II, p. 282.

Le mécanisme régulateur de la rétention de l'urée dans le mal de Bright. En collaboration avec M. JAVAL. *Société de Biologie*, 22 octobre 1904, t. II, p. 301.

L'indice de rétention uréique chez les brightiques. En collaboration avec M. JAVAL. *Société de Biologie*, 22 octobre 1904, t. II, p. 304.

La rétention de l'urée dans le mal de Bright, comparée à la rétention des chlorures. En collaboration avec M. JAVAL. *Semaine médicale*, 5 Juillet 1905.

Rapport de différentes substances azotées retenues dans le sérum sanguin au cours du mal de Bright. En collaboration avec M. RONCHÈSE. *Société de Biologie*, 3 février 1906, t. I, p. 245.

Rétinite albuminurique et azotémie. En collaboration avec MM. V. MORAX et André WEILL. *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 22 avril 1910.

Les grands syndromes du mal de Bright : l'albuminurie, le syndrome de l'hypertension artérielle, la chlorurémie et l'azotémie, l'insuffisance rénale à forme hydropigène et l'insuffisance rénale à forme sèche. *Le Journal médical français*, 15 janvier 1911.

Le prurit des brightiques. En collaboration avec M. André WEILL. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juillet 1911, p. 164, séance du 21 juillet 1911.

Le pronostic dans le mal de Bright par le dosage de l'urée du sang. Les rémissions temporaires et trompeuses de l'azotémie. *Société médicale des Hôpitaux*, p. 627, séance du 22 décembre 1911.

Etudes des échanges urinaires et particulièrement de l'excrétion uréique dans un cas d'albuminurie orthostatique. En collaboration avec MM. A. LEMIERRE et A. WEILL. *Journal d'Urologie médicale et chirurgicale*, n° 1, janvier 1912.

La péricardite des brightiques. En collaboration avec M. André WEILL. *Journal d'Urologie médicale et chirurgicale*, 1912, p. 177.

L'hypertrophie localisée du cœur gauche révélée par l'orthoradioscopie au début de l'hypertension d'origine rénale. En collaboration avec M. G. RAULOT-LAPOINTE. *Journal d'Urologie médicale et chirurgicale*, n° 4, avril 1913.

Constante d'Ambard dans quelques états cardiaques et vasculaires (A propos de la). *Société médicale des Hôpitaux*, 25 juillet 1913, p. 289.

Les grands syndromes fonctionnels du mal de Bright. *Revue Scientifique* du 15 février 1913.

L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Parallélisme avec l'étude de l'excrétion de l'urée chez les brightiques. En collaboration avec MM. André WEILL et PASTEUR VALLÉRY-RADOT. *Presse médicale*, 25 juillet 1914.

Le pronostic au cours des néphrites chroniques par le seul dosage de l'urée dans le sang. Recherches sur la constante uréo-sécrétoire d'Ambard. En collaboration avec MM. André WEILL et PASTEUR VALLÉRY-RADOT. *Presse médicale*, 30 mai 1914; *Journal d'Urologie médicale et chirurgicale*, juin 1914.

Recherches sur les épreuves d'élimination comparée de l'iodure et du lactose dans l'étude des néphrites. En collaboration avec M. PASTEUR VALLÉRY-RADOT. *Semaine médicale*, 15 juillet 1914.

L'azotémie initiale. Son pronostic. En collaboration avec MM. André WEILL et PASTEUR VALLÉRY-RADOT. *Presse médicale*, 3 décembre 1917.

ÉTUDES DIVERSES SUR LES MALADIES DU REIN

Les fonctions rénales dans les états urémiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 février 1900, p. 114.

Modifications de la perméabilité rénale chez un même sujet. *Société médicale des Hôpitaux*, 30 mars 1900, p. 409.

A propos des albuminuries minima. *Société médicale des Hôpitaux*, 22 juin 1900, p. 762.

A propos de l'élimination comparée du bleu de méthylène et de l'iodure de potassium. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 juillet 1903, p. 899.

Perméabilité rénale et cryoscopie du sérum sanguin dans les néphrites parenchymateuses humaines et expérimentales. En collaboration avec M. LESNÉ. *XIII^e Congrès international*, Paris, 7 août 1900, et *Presse médicale*, 11 août 1900, p. 107.

A propos de l'opothérapie surrénale. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 février 1898, p. 180.

Granulations tuberculeuses très discrètes des capsules surrénales. Carie tuberculeuse des 2^e et 3^e vertèbres lombaires. Signes de maladie d'Addison pendant la vie. *Bulletin de la Société anatomique*, 18 juin 1886, p. 459.

Etat du rein pendant l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique essentielle. En collaboration avec M. DIEULAFOY. In article *Hémoglobinurie* du *Manuel de Pathologie interne*, de M. DIEULAFOY.

Opalescence et lactescence du sérum de certains albuminuriques. En collaboration avec M. SICARD. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 novembre 1896, p. 766.

Pathogénie des néphrites à streptocoques. In article *Streptococcie* du *Traité de Médecine et de Thérapeutique* de BROUARDEL et GILBERT, t. I, p. 515.

Pyélonéphrite gravidique descendante par septicémie colibacillaire. En collaboration avec M. R. BÉNARD. *Journal d'Urologie médicale et chirurgicale*, n° 3, mars 1912.

ÉTUDES SUR LA VACCINATION ANTITYPHOÏDIQUE

Immunité contre le virus de la fièvre typhoïde conférée par les substances solubles. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société de Biologie*, 3 mars 1888.

Vaccination des animaux contre la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1892.

A propos de la vaccination antityphoïdique. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 23 mars 1915.

Étude sur les vaccinations mixtes antityphoïdes et antiparatyphoïdes. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 10 août 1915.

Vaccinations antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques, mixtes doubles ou triples. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 24 août 1915.

Sur les vaccinations mixtes, antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 7 septembre 1915, p. 249, 256, 258.

Revaccination antityphoïdique et vaccination antiparatyphoïdique. En collaboration avec M. Jules COURMONT. *Presse médicale*, 2 février 1916.

Vaccination des albuminuriques par le vaccin chauffé triple antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B. En collaboration avec M. H. MÉRY. *Presse médicale*, 8 juin 1916.

Réduction du nombre des injections employées pour la vaccination mixte antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B. En collaboration avec M. A.-T. SALIMBENI. *Presse médicale*, 4 janvier 1917.

A propos de la vaccination mixte antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B, en une seule injection. En collaboration avec M. A. T. SALIMBENI. *Presse médicale*, 16 août 1917.

ÉTUDES DIVERSES SUR LA FIEVRE TYPHOÏDE

- Bactériologie de la fièvre typhoïde.** En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletin de la Société anatomique*, 1886.
- Une épidémie de famille de fièvre typhoïde.** En collaboration avec M. DREYFUS-BRISAC. *Gazette hebdomadaire*, 1886.
- Le bacille typhique.** En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société médicale des Hôpitaux*, mars 1887.
- L'eau de rivière et la fièvre typhoïde à Paris.** En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, mars 1887.
- Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoïde.** En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Archives de Physiologie*, avril 1887.
- Septicémie typhoïde.** En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, mars 1890.
- Différenciation du bacille typhique et du colibacille. De la prétendue spontanéité de la fièvre typhoïde.** En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Académie de Médecine et Bulletin médical*, octobre 1891.
- Nouvelles recherches sur la différenciation du bacille typhique et du bacterium coli commune.** En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société de Biologie*, novembre 1891.
- Essais de sérothérapie appliquée à la fièvre typhoïde humaine.** En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 janvier 1893.
- Des suppurations froides consécutives à la fièvre typhoïde. Spécificité clinique et bactériologique de l'ostéo-myélite typhique.** En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 novembre 1893.
- Ostéomyélite costale ayant évolué pendant dix ans à la suite d'une fièvre typhoïde.** *Société médicale des Hôpitaux*, 15 décembre 1893.
- Ostéopériostites multiples consécutives à la fièvre typhoïde. Absence du bacille d'Eberth dans le pus.** En collaboration avec M. TUFFIER. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 mars 1896, p. 323.
- Ostéite typhique débutant au cours de la maladie et disparaissant au moment de la défervescence.** *Société médicale des Hôpitaux*, 27 mars 1896, p. 325.
- A propos d'une épidémie de fièvre typhoïde.** *Société médicale des Hôpitaux*, 7 juillet 1899, p. 679.
- Fluxion parotidienne au cours d'une fièvre typhoïde.** *Société médicale des Hôpitaux*, 22 décembre 1899, p. 980.
- A propos de la dothiéntérie apyrétique.** *Société médicale des Hôpitaux*, 26 janvier 1900, p. 53.

- A propos de la diazoréaction d'Ehrlich. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 janvier 1900, p. 54.
- A propos de l'alimentation dans la fièvre typhoïde. *Société médicale des Hôpitaux*, 16 février 1900, p. 166.
- A propos de la fièvre typhoïde consécutive à la grippe. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 juin 1900, p. 703.
- Fièvres typhoïdes à début brusque. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 juin 1900, p. 726.
- A propos des douleurs au niveau de la vésicule biliaire, simulant la cholécystite chez les typhiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 juin 1900, p. 736.
- Les pleurésies typhoïdiques. En collaboration avec M. Prosper MERKLEN. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1900, p. 924.
- Existence de la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. En collaboration avec M. L. LE SOURD. *Société médicale des Hôpitaux*, 14 juin 1901, p. 624.
- La réaction de fixation de Bordet avec les bacilles morts. En collaboration avec M. L. LE SOURD. *Société de Biologie*, 22 juin 1901, p. 673.
- Recherches expérimentales et cliniques sur la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. En collaboration avec M. L. LE SOURD. *Société de Biologie*, 5 octobre 1901, p. 841.
- Collections sous-cutanées purulentes ou huileuses à bacilles d'Eberth développées à la suite d'injections médicamenteuses au cours de la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. LE SOURD. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 janvier 1902, p. 33.
- Localisation du bacille d'Eberth chez des typhiques au niveau d'organes préalablement lésés (adénite cervicale, kyste de l'ovaire). En collaboration avec M. RAVAUT. *Société médicale des Hôpitaux*, 29 janvier 1902, p. 45.
- Recherche du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 décembre 1902, p. 1066.
- A propos de la fièvre typhoïde prolongée. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 décembre 1902, p. 1066.
- A propos du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1903, p. 721.
- A propos d'un cas de pleuro-typhus. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 novembre 1903, p. 1196.
- Pleurésie typhoïdique. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société de Biologie*, 21 novembre 1903, p. 1431.
- Les congestions pulmonaires dans la fièvre typhoïde (Clinique faite à l'hôpital Cochin), publiée dans le *Journal des Praticiens*, 28 novembre 1903, p. 775.
- A propos de la prophylaxie de la fièvre typhoïde. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 22 février 1910.
- A propos de la fièvre typhoïde prolongée à rechutes multiples. *Société médicale des Hôpitaux*, 1^{er} juin 1906, p. 571.

Etude sur le début de la fièvre typhoïde (séroréaction, diazoréaction, hémoculture) dans deux cas de contagion hospitalière. En collaboration avec M. DIGNÉ. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 novembre 1906, p. 1093.

Amaurose subite au cours d'une fièvre typhoïde. Œdème de la papille. Hypertension du liquide céphalo-rachidien. Guérison rapide après la ponction lombaire. En collaboration avec MM. JOLTRAIN et André WEILL. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 août 1909, p. 366.

A propos de la contagion de la fièvre typhoïde par les mains souillées. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 novembre 1906, p. 1045.

A propos des porteurs de bacilles typhiques. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 26 octobre 1909, t. LXII, p. 207.

A propos de la spécificité du bacille typhique. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 7 décembre 1909, t. LXI, p. 420.

Septicémies colibacillaires. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Gazette des Hôpitaux*, 19 juillet 1904, n° 81, p. 801.

L'ANAPHYLAXIE ET LA CRISE HÉMOCLASIQUE

L'auto-anaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobinurie péroxystique. Traitement anti-anaphylactique de l'hémoglobinurie. En collaboration avec MM. P. ABRAMI et ET. BRISSAUD. *Semaine médicale*, 24 décembre 1913.

Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale. En collaboration avec MM. P. ABRAMI, ET. BRISSAUD et ED. JOLTRAIN. *Société médicale des Hôpitaux*, p. 256. Séance du 13 février 1914.

Les modifications de l'index réfractométrique des sérums au cours des crises hémoclasiques. En collaboration avec MM. P. ABRAMI, ET. BRISSAUD, R. BÉNARD et JOLTRAIN. *Société de Biologie*, p. 280, 4 juillet 1914, t. II.

Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme (La crise hémoclasique initiale). En collaboration avec MM. LERMOYEZ, P. ABRAMI, ET. BRISSAUD et JOLTRAIN. *Presse médicale*, 11 juillet 1914.

A propos de l'utilisation thérapeutique des chocs anaphylactiques. En collaboration avec MM. P. ABRAMI et ET. BRISSAUD. *Société médicale des Hôpitaux*, p. 1085, 12 juin 1914.

ÉTUDES SUR L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques. En collaboration avec M. ROSTAINE. *Société de Biologie*, 18 février 1905, t. I, p. 321.

Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang d'un hémoglobinurique (Interprétation). En collaboration avec M. ROSTAINE. *Société de Biologie*, 25 février 1905, t. I, p. 372.

Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. En collaboration avec M. ROSTAINE. *Société de Biologie*, 4 mars 1905, t. I, p. 397.

Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. Différence des qualités du plasma dans l'hémoglobinurie paroxystique et dans certains cas d'hémoglobinurie paludéenne. En collaboration avec M. ROSTAINE. *Société de Biologie*, 24 février 1906, t. I, p. 406.

Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique. En collaboration avec MM. ABRAMI et BRULÉ. *Société de Biologie*, 19 octobre 1907, t. II, p. 346.

Troubles de l'élimination urinaire au cours de la crise d'hémoglobinurie paroxystique. En collaboration avec M. ROSTAINE. *Société de Biologie*, 8 février 1908, t. I, p. 223.

Recherches sur l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Première note. Étude du processus hémolytique *in vitro*. Action du froid sur la fixation de la sensibilisatrice et du complément sur les hématies. En collaboration avec MM. P. ABRAMI et ET. BRISSAUD. *Société de Biologie*. Séance du 22 novembre 1913, p. 429.

Recherches sur l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Deuxième note. Étude du processus hémolytique *in vitro*. Intervention constante d'une substance antihémolytique dans la réaction typique de Donath et Landsteiner. En collaboration avec MM. P. ABRAMI et ET. BRISSAUD. *Société de Biologie*. Séance du 6 décembre 1913, p. 502.

Recherches sur l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Troisième note. Étude du processus hémolytique *in vitro*. Les anomalies de la réaction de Donath et Landsteiner. En collaboration avec MM. P. ABRAMI et ET. BRISSAUD. *Société de Biologie*. Séance du 20 décembre 1913, p. 651.

LES ICTÈRES D'ORIGINE HÉMOLYTIQUE

- La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux.** En collaboration avec M. PHILIBERT. *Gazette des Hôpitaux*, 19 septembre 1907, p. 1273.
- Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées.** En collaboration avec MM. P. ABRAMI et M. BRULÉ. *Presse médicale*, 19 octobre 1907.
- Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique.** En collaboration avec MM. P. ABRAMI et M. BRULÉ. *Société de Biologie*, 19 octobre 1907, t. II, p. 346.
- Types divers d'ictères hémolytiques, non congénitaux, avec anémie. La recherche de la résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées.** En collaboration avec M. P. ABRAMI. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 novembre 1907, p. 1127.
- Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. Recherches cliniques et expérimentales.** En collaboration avec MM. P. ABRAMI et M. BRULÉ. *Société médicale des Hôpitaux*, 29 novembre 1907, p. 1354.
- Anémie grave, mortelle, chez une brightique azotémique. Hématies granuleuses avec résistance globulaire normale.** En collaboration avec MM. P. ABRAMI et M. BRULÉ. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 décembre 1907, p. 1427.
- A propos des hématies granuleuses.** *Société médicale des Hôpitaux*, 20 décembre 1907, p. 1534.
- Diversité des types d'hématies granuleuses. Procédés de coloration.** En collaboration avec MM. P. ABRAMI et M. BRULÉ. *Société de Biologie*, mars 1908.
- Les ictères d'origine hémolytique.** En collaboration avec MM. P. ABRAMI et M. BRULÉ. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1908, n° 4, p. 193.
- Auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis.** En collaboration avec MM. P. ABRAMI et M. BRULÉ. *Société de Biologie*, 11 avril 1908, t. I, p. 655.
- A propos du traitement ferrugineux chez les malades atteints d'ictères hémolytiques.** *Société médicale des Hôpitaux*, 30 novembre 1908, p. 418.
- Rétrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis.** En collaboration avec MM. P. ABRAMI et M. BRULÉ. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 juillet 1909, t. II, p. 73.
- Biligénie hémolytique locale dans l'hémorragie méningée.** En collaboration avec M. JOLTRAIN. *Société de Biologie*, 12 juin 1909, et *Archives de médecine expérimentale*, 1909, n° 5, p. 641.

Biligénie hémolytique localisée à la peau, sur de larges plaques d'érythème noueux, sans extravasion sanguine. En collaboration avec M. RENÉ BÉNARD. *Société de Biologie*, 12 juin 1909, t. I, p. 930.

Ictère hémolytique acquis, à rechutes. Origine intestinale du processus hémolytique. En collaboration avec MM. P. ABRAMI et M. BRULÉ. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 19 avril 1912, p. 480.

ÉTUDES SUR LES MYCOSES

Une pseudo-tuberculose mycosique. En collaboration avec MM. DIEULAFOY et CHANTEMESSE. *Congrès de Berlin*, 1890.

Sérodiagnostic de la sporotrichose par la sporoagglutination. La coagglutination mycosique et son application au diagnostic de l'actinomycose. La réaction de fixation. En collaboration avec M. ABRAMI. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1908, t. I, p. 947.

Sporotrichose gommeuse disséminée à noyaux très confluents. En collaboration avec M. André WEILL. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 juin 1908, t. I, p. 944.

A propos des agglutinations et coagglutinations mycosiques. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1908, t. I, p. 1022.

A propos des agglutinations paradoxales. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1908, t. II, p. 6.

Sporotrichose chez deux membres d'une même famille. Diagnostic immédiat chez l'un d'eux, et rétrospectif chez l'autre, par la sporoagglutination et la réaction de fixation. En collaboration avec M. JOLTRAIN. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 novembre 1908, t. II, p. 647.

A propos de la coagglutination et de la cofixation mycosiques comparées chez l'homme et chez le bœuf atteints d'actinomycose. *Société médicale des Hôpitaux*, 31 juillet 1908, t. II, p. 236.

Sérodiagnostic mycosique. Les coagglutinations et cofixations mycosiques. Applications au diagnostic de l'actinomycose. En collaboration avec MM. ABRAMI, JOLTRAIN, Étienne BRISAUD et André WEILL. *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1910, n° 1, p. 1.

ÉTUDES SUR LES MALADIES A STREPTOCOQUES

- Identité de différentes formes de l'infection puerpérale. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 29 mai 1888.
- Infection puerpérale. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 19 juin 1888.
- Étude sur l'infection puerpérale, la phlegmatia alba dolens et l'érysipèle. *Thèse de doctorat*, 1889, G. Steinheil, éditeur.
- Infection puerpérale et phlegmatia alba dolens. *Gazette des Hôpitaux*, 31 mai 1889.
- Infection à streptocoques avant l'accouchement transmise de la mère au fœtus. En collaboration avec M. WALLICH. *Société de Biologie*, 5 mars 1898, p. 266.
- Étude clinique et bactériologique sur l'érysipèle à répétition. En collaboration avec M. HIRTZ. *Société médicale des Hôpitaux*, 1891.
- Sur le purpura infectieux. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 janvier 1892.
- Purpura et érythème à streptocoques. En collaboration avec M. THÉRÈSE. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 février 1894.
- A propos de la virulence variable du streptocoque de l'érysipèle. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 mai 1894, p. 312.
- Présence des streptocoques dans la bouche normale. *Société médicale des Hôpitaux*, 1^{er} juin 1894.
- Les streptocoques de la bouche normale et pathologique. En collaboration avec M. BEZANÇON. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1894.
- Streptococcie et érysipèle de la face. *Traité de médecine et de thérapeutique*, de MM. BROUARDEL et GILBERT, tome I, p. 515.
- Nécessité d'une revision des angines dites à streptocoques. En collaboration avec M. F. BEZANÇON. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 13 mars 1896, p. 281.
- Étude des diverses variétés de streptocoques. Insuffisance des caractères morphologiques et biologiques invoqués pour leur différenciation. En collaboration avec M. F. BEZANÇON. *Archives de médecine expérimentale d'anatomie pathologique*, 1896, p. 398.

FOIE, RATE ET TUBE DIGESTIF

- Recherches expérimentales sur les processus infectieux et dialytiques dans les kystes hydatiques du foie. En collaboration avec M. CHAUFFARD. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 avril 1891.
- Cirrhose tuberculeuse expérimentale; généralisation du processus sclérogène. En collaboration avec M. F. BEZANÇON. *Société de Biologie*, 29 décembre 1894, p. 876.
- Ictère chronique acholurique congénital chez un homme de vingt-neuf ans. Augmentation passagère et légère du volume du foie et de la rate. Parfait état de la santé générale. En collaboration avec M. P. RAVAUT. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 novembre 1902, p. 984.
- Lésions du foie dans la syphilis héréditaire. Revue critique. *Journal des Connaissances médicales*, 1890, p. 170.
- Abcès aérolaire du foie d'origine calculieuse. En collaboration avec M. GRIFFON. *Société anatomique*, 25 janvier 1895, p. 38.
- Cancer primitif du foie à forme massive avec ictère. *Bulletin de la Société anatomique*, 20 octobre 1887, p. 624.
- Ascite lactescente à leucocytes d'origine lymphatique. En collaboration avec M. Prosper MERKLEN. *Société médicale des Hôpitaux*, 23 février 1900, p. 200.
- Ictère infectieux bénin au cours d'une septicémie paracolibacillaire. En collaboration avec MM. LEMIERRE et René BÉNARD. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 décembre 1909, p. 1776.
- Ictère grave infectieux avec rétention et avec urémie sèche par azotémie. Perméabilité des voies biliaires. Hyperplasie des cellules hépatiques. En collaboration avec M. ABRAMI. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 novembre 1908, p. 523.
- Splénomégalie tuberculeuse sans leucémie avec hyperglobulie et cyanose. En collaboration avec M. RENDU. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juin 1899, p. 529.
- Adénopathie sus-claviculaire gauche, à évolution rapide, chez un cancéreux de l'estomac. Adénopathie axillaire gauche concomitante. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 décembre 1893.
- Occlusion intestinale par calcul biliaire. Expulsion du calcul par grands lavements huileux. En collaboration avec M. MOURETTE. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juin 1901, p. 660.

MALADIES DU CŒUR, DES VAISSEAUX ET DU SANG

- Endocardite végétante expérimentale sans traumatisme valvulaire, par streptocoque d'origine salivaire. En collaboration avec M. F. BEZANÇON. *Société médicale des Hôpitaux*, 20 avril 1894, p. 251.
- Endocardite ulcéreuse polymicrobienne. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux*, 27 février 1903, p. 241.
- Un cas intéressant d'endocardite infectieuse. *Médecine moderne*, 23 septembre 1903, p. 297.
- Les endocardites infectieuses (clinique de l'hôpital Cochin). *Journal des Praticiens*, 21 février 1903, p. 118.
- Le syndrome de Raynaud dans deux cas de péricardite à grand épanchement. *XIII^e Cong. intern.*, Paris, 8 août 1900, et *Presse médicale*, 15 août 1900, p. 111.
- Pouls lent permanent. Ischémie du bulbe par oblitération des artères bulbaires au niveau de leur origine sur le tronc basilaire. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 juillet 1902, p. 782.
- Oblitération lente de la veine iliaque primitive droite. *III^e Congrès de médecine*, Nancy, 6 août 1896.
- Phlébite rhumatismale. En collaboration avec M. SICARD. *III^e Congrès de médecine*, Nancy, 6 août 1896.
- Adénie avec éosinophilie. En collaboration avec M. LESNÉ. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 7 juillet 1899, p. 696.
- Leucémie lymphocytaire. En collaboration avec M. Prosper MERKLEN. *Société médicale des Hôpitaux*, 16 mars 1900, p. 307.
- A propos d'un cas de leucémie myélogène. *Société médicale des Hôpitaux*, 16 mars 1900, p. 816.
- A propos de la leucémie myélogène. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 mai 1901, p. 525.
- A propos des prétendus parasites de la leucocythémie. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 mars 1900, p. 281.
- Recherches sur les propriétés hémolytiques du sérum dans un cas de purpura hémorragique. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 janvier 1902, p. 43.

Anémie pernicieuse cryptogénétique avec hémolysinémie et fragilité globulaire alternantes. Présence constante de l'isosensibilisatrice dans le sérum. Résistance à l'action de la sensibilisatrice hémolytique des hématies provenant d'individus dont le sérum est doué de propriétés isolytiques. En collaboration avec M. R. J. WEISSENBACH. *Société médicale des Hôpitaux*, p. 250. Séance du 25 Juillet 1913.

Contribution à l'étude des sensibilisatrices hémolytiques naturelles du sérum humain. Nouvelle technique de recherches de l'isosensibilisatrice. Résultats de l'examen de cinquante sérums normaux et pathologiques. En collaboration avec M. R. J. WEISSENBACH. *Société de Biologie*. Séance du 26 juillet 1913, p. 462.

MALADIES DES PLÈVRES ET DES POUMONS

Perméabilité pleurale du salicylate de soude. En collaboration avec M. RAVAUT. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 juillet 1900, p. 823.

Pleurésie putride sans gangrène du poumon ni de la plèvre. Pneumothorax par fermentation gazeuse. Tuméfaction gazeuse sous-cutanée consécutive à la ponction. Recherches bactériologiques. En collaboration avec M. NOBÉCOURT. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 décembre 1897, p. 1395.

Recherches sur l'agglutination du bacille de Koch et le cytodiagnostics dans vingt-quatre cas d'épanchements séro-fibrineux de la plèvre. En collaboration avec M. RAVAUT. *Congrès britannique de la tuberculose*, Londres, juillet 1901.

Pleurésie purulente interlobaire à streptocoques avec ostéomyélite. Intervention chirurgicale. Guérison. En collaboration avec M. FROIN. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 31 juillet 1903, p. 945.

Pathogénie des maladies des voies respiratoires (leçon faite à la Faculté). *Presse médicale*, 9 novembre 1895, p. 445.

A propos de l'hydro-pneumothorax tuberculeux traité et guéri par la thoracentèse. *Société médicale des Hôpitaux*, 11 juin 1897, p. 820.

Kyste hydatique du poumon. Hémoptysie continue. Phase présuppurative dénoncée par un liquide clair eau de roche contenant des polynucléaires. Myosis du côté du kyste. Opération. Guérison. En collaboration avec M. FROIN. *Société médicale des Hôpitaux*, 4 juillet 1903, p. 917.

LE BACILLE DE LA DYSENTERIE ET ÉTUDES SUR DIVERSES MALADIES INFECTIEUSES

- Le microbe de la dysenterie épidémique. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 17 avril 1888.
- Un foyer de dysenterie bacillaire mortelle développé dans une famille parisienne. Contagion probable par des tissus exotiques. En collaboration avec M. Henri MARTIN. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 13 novembre 1906.
- A propos de la dysenterie. *Société médicale des Hôpitaux*, 15 juillet 1907, t. I, p. 177.
- Les associations microbiennes dans l'organisme (infections combinées). *Rapport au IV^e Congrès français de médecine*, Montpellier, 13 avril 1898.
- Arthrite métatarso-phalangienne à pneumocoques et péricardite purulente de même nature. Dépôt préalable d'urate de soude dans la jointure. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 janvier 1896, p. 73.
- Synovites multiples à pneumocoques, autopsie. En collaboration avec M. MERCIER. *Société médicale des Hôpitaux*, 11 juin 1897, p. 797.
- Arthrite et synovite primitives à pneumocoques. Rhumatisme chronique préalable. Guérison spontanée. En collaboration avec M. LESNÉ. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 mai 1898, p. 394.
- Hydarthrose blennorragique. En collaboration avec M. DIEULAFOY. *Gazette hebdomadaire*, 1889.
- Recherches sur l'étiologie du tétanos. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletin médical*, septembre 1889.
- Diagnostic de l'angine diphtérique par la méthode de Roux et Yersin. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890, p. 417.
- Recherches expérimentales sur le traitement de la diphtérie. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Société de médecine et d'hygiène publique*, 1889.
- Diphtérie et paralysie diphtérique. Revue critique. *Gazette hebdomadaire*, 1889, p. 36.
- A propos de la sérothérapie de la diphtérie chez l'adulte. *Société médicale des Hôpitaux*, 7 juin 1901, p. 595, et 14 juin 1901, p. 657.
- Résistance des germes de la tuberculose dans l'eau de rivière. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Congrès de la tuberculose*, 1888.
- Tuberculose locale chez les vieillards et hérédité tuberculeuse. *IV^e Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1898, p. 755.

- La sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux.** En collaboration avec M. LE SOURD. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 juillet 1901, p. 787.
- A propos des septicémies tuberculeuses.** *Société médicale des Hôpitaux*, 8 mai 1903, p. 526.
- Recherche du pneumocoque dans le sang des pneumoniques.** En collaboration avec MM. LEMIERRE et GADAUD. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 avril 1903, p. 415.
- Étude sur l'épidémie cholérique de l'Oise en 1892** (Rapport au Comité consultatif d'Hygiène de France sur une mission remplie en cette région).
- Rapports divers au Comité consultatif d'hygiène de France**, pendant les années 1900, 1901, 1902 et 1903.
- Contagion de laboratoire de la fièvre de Malte. Nécessité des mesures prophylactiques et de la déclaration obligatoire de la maladie.** En collaboration avec MM. LÉON KINDBERG et COTONI. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 15 novembre 1910, p. 328.
- Déclaration obligatoire de la tuberculose.** *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 10 décembre 1912, p. 515.
- Déclaration obligatoire de la tuberculose. L'isolement des tuberculeux dans les hôpitaux.** *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 28 janvier 1913, p. 75.

MALADIES DES MÉNINGES ET DU SYSTÈME NERVEUX

- Hémorragie méningée avec signe de Kernig.** En collaboration avec M. Prosper MERKLEN. *Société médicale des Hôpitaux*, 1^{er} décembre 1899, p. 899.
- Le diagnostic de l'hémorragie méningée.** *Presse médicale*, 3 juin 1903, p. 413.
- Méningite aiguë. Guérison par le traitement antisypilitique malgré l'absence d'antécédents et de stigmates syphilitiques. Liquide céphalo-rachidien riche en lymphocytes et sans virulence pour le cobaye.** En collaboration avec M. L. LE SOURD. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 février 1902, p. 127.
- Perméabilité méningée à l'iodure de potassium, au cours de la méningite tuberculeuse.** En collaboration avec MM. SICARD et MONOD. *Société de Biologie*, 3 novembre 1900, p. 901.
- Les albumines du liquide céphalo-rachidien des tabétiques et des paralytiques généraux.** En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Société de Neurologie*, 2 avril 1903; *Revue de Neurologie*, 1903, p. 437.
- A propos du chromo-diagnostic.** *Société de Biologie*, 30 novembre 1900, p. 1052.
- Présence d'un pigment dérivé dans le liquide céphalo-rachidien, au cours des ictères chroniques.** En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Société de Biologie*, 8 février 1902, p. 159.

- Cryoscopie du liquide céphalo-rachidien (application à l'étude des méningites). En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Société de Biologie*, 20 octobre 1900.
- Cryoscopie du liquide céphalo-rachidien (considérations générales). En collaboration avec MM. SICARD et RAVAUT. *Société de Biologie*, 20 octobre 1900.
- Zona métamérique du membre inférieur. Présence d'éléments cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien. Analgésie par la méthode épidurale de Sicard. En collaboration avec M. L. LE SOURD. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juillet 1901, p. 997.
- Les suites éloignées de la méningite cérébro-spinale. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 décembre 1902, p. 1154.
- Absence de Spirochætes dans le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en période secondaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 juin 1905, p. 470.
- A propos de la virulence et de la présence de bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien au cours de la méningite tuberculeuse. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 novembre 1908, t. II, p. 508.
- Tumeur du cervelet. Symptômes d'hypertension calmés par les ponctions lombaires souvent répétées. En collaboration avec M. DIGNE. *Société médicale des Hôpitaux*, 23 octobre 1903, p. 1089.
- Myélites infectieuses expérimentales à streptocoques. En collaboration avec M. F. BEZANÇON. *Société médicale des Hôpitaux*, 18 janvier 1895, p. 38.
- Myélites infectieuses expérimentales par streptocoques. En collaboration avec M. F. BEZANÇON. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, tome IX, p. 105.
- Examen de deux moelles d'érysipélateux. En collaboration avec M. BEZANÇON. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 janvier 1895, p. 70.
- Paralysie ascendante aiguë; névrite radiculaire sans altération méningée; absence de lymphocytose dans le liquide céphalo-rachidien. En collaboration avec M. L. LE SOURD. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 décembre 1902, p. 1046.
- Paralysie bulbaire asthénique descendante, avec autopsie (Syndrome d'Erb). En collaboration avec M. MARINESCO. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 avril 1897, p. 518.
- Sciaticque double dans le diabète sucré. En collaboration avec M. DIEULAFOY. *Gazette hebdomadaire*, 11 octobre 1889, p. 660.
- Kyste hydatique du cerveau. Contractions hémiplegiques. Lésion du lobule paracentral. *Société anatomique*, 3 juillet 1885, p. 332.
- Ulcerations buccales et cutanées. Œdèmes, érythème noueux, orchite d'origine hystérique. *Société médicale des Hôpitaux*, 29 mai 1896, p. 489.
- Troubles trophiques liés à l'hystérie et simulant ceux d'une névrite radiculaire du plexus brachial. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletins de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890, p. 268.
- Astasie-abasie chez un vieillard de soixante-huit ans. *Société médicale des Hôpitaux*, 29 novembre 1901, p. 1224.
- A propos des hémorragies chez les hystériques. *Société médicale des Hôpitaux*, 20 juin 1902, p. 610.

- Petit mal comitial. Grandes et petites attaques d'automatisme ambulatoire. En collaboration avec M. CHANTEMESSE. *Bulletins de la Société médicale des Hôpitaux*, 1890, p. 585.
- Traitement des douleurs viscérales et intercostales par la méthode d'analgésie épidurale de Sicard. *Société médicale des Hôpitaux*, 10 mai 1901, p. 468.
- A propos de l'analgésie épidurale contre la sciatique par la méthode de Sicard. *Société médicale des Hôpitaux*, 28 juin 1901, p. 772.
- Méningite à paraméningocoques, traitée et guérie par le sérum antiparaméningococcique. Inefficacité du sérum antiméningococcique. En collaboration avec M. WEISENBACH. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 23 juillet 1912, p. 81.

ÉTUDES DIVERSES

- Action de la médication cacodylique. En collaboration avec M. Prosper MERKLEN. *Société médicale des Hôpitaux*, 2 mars 1900, p. 233.
- Recherches sur l'action antitoxique des centres nerveux pour la strychnine et la morphine. En collaboration avec M. NOBÉCOURT. *Société médicale des Hôpitaux*, 25 février 1898, p. 182.
- Toxicité de quelques humeurs de l'organisme inoculées dans la substance cérébrale. En collaboration avec MM. SICARD et LESNÉ. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 23 juillet 1898, p. 786.
- Des inoculations intra-spléniques, intra-hépatiques et intra-osseuses. En collaboration avec M. LESNÉ. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 10 juin 1899, p. 484.
- Luxation spontanée du radius au cours d'une arthrite blennorragique. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juillet 1895, p. 607.
- Des nodosités rhumatismales sous-cutanées à longue durée. *Gazette hebdomadaire*, 14 décembre 1883, p. 825.
- La goutte saturnine (Clinique faite à l'hôpital Cochin). *Journal des Praticiens*, 19 avril 1902, p. 241.
- Absence congénitale du muscle petit pectoral et du chef sterno-costal du grand pectoral. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux*, 24 octobre 1902, p. 880.
- Kyste fibreux intra-cranien. Hydrocéphalie. Vestiges d'un pédicule rattachant le kyste au cuir chevelu. *Bulletin de la Société anatomique*, 13 novembre 1885, p. 507.
- Atrophie congénitale complète des testicules. Absence d'infantilisme et de féminisme. En collaboration avec M. LUTIER. *Société médicale des Hôpitaux*, 14 mars 1902, p. 223.

- Gigantisme eunuchoïde. Féminisme. Epiphyses soudées. Absence de symptômes acromégaliqnes.** En collaboration avec M. Digne. *Société médicale des Hôpitaux*, 4 mars 1904.
- Des échanges nutritifs chez un myxœdémateux soumis au traitement thyroïdien.** En collaboration avec M. Javal. *Société de Biologie*, 3 mai 1902, p. 493.
- Endocardite blennorragique. Constatacion du gonocoque dans le sang pendant la vie et sur la végétation valvulaire après la mort.** En collaboration avec M. Faure-Beaulieu. *Société médicale des Hôpitaux*, 30 juin 1905, p. 613.
- Pathogénie des accidents sériques.** En collaboration avec M. Rostaine. *Société médicale des Hôpitaux*, 26 mai 1905, p. 424.
- Syndrome oculaire unilatéral, dû à l'excitation du sympathique cervical, au cours d'un goitre simple.** En collaboration avec M. Abrami. *Société médicale des Hôpitaux*, 6 mars 1908, t. I, p. 360.
- Présentation d'un acromégaliqne géant.** En collaboration avec M. Boidin. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 octobre 1905, p. 740.
- Adénomes des capsules surrénales. Hypertension et athérome généralisé. Ramollissement médullaire et ulcères de l'estomac par oblitération artérielle.** En collaboration avec M. Boidin. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juillet 1905, p. 696.
- A propos du régime des diabétiques.** *Société médicale des Hôpitaux*, 2 novembre 1906, p. 1069, et 8 février 1907, p. 123.
- Les courants de haute fréquence et le diabète.** En collaboration avec M. Challamel. *Association française pour l'avancement des sciences. Congrès de Lyon*, 3 août 1906, p. 175.
- Deux cas de glycosurie soumis aux courants de haute fréquence sans modification de la glycosurie ni des échanges chlorurés et azotés.** En collaboration avec M. Challamel. *Archives d'électricité médicale, expérimentale et clinique*, 1906, p. 610.
- Rapport à M. le Ministre de l'Intérieur sur les Epidémies en 1906, fait au nom de la Commission permanente des épidémies de l'Académie de Médecine.** *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 16 juin 1908, p. 687.
- Réponse à la discussion de ce Rapport.** *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 10 novembre 1908, p. 326.
- Isolement des malades dans les hôpitaux.** *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 9 juillet 1912, p. 46.
- Réformes hospitalières à Paris.** *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1^{er} octobre 1912, p. 143.
- Interdiction de la vente de l'alcool dans les débits de boissons.** *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 16 février 1914, p. 243.
-

ARTICLES DU TRAITÉ DE MEDECINE

DE CHARCOT, BOUCHARD ET BRISSAUD

- Grippe, tome II, 2^e édition, p. 245.
Dengue, tome II, 2^e édition, p. 247.
Paludisme, tome II, 2^e édition, p. 257.
Choléra asiatique, tome II, 2^e édition, p. 310.
Fièvre jaune, tome II, 2^e édition, p. 363.
Peste, tome II, 2^e édition, p. 79.

ARTICLES DU TRAITÉ DE MÉDECINE ET DE THÉRAPEUTIQUE

DE BROUARDEL ET GILBERT

- Streptococcie et érysipèle de la face, tome I, p. 515.
Rhumatisme articulaire aigu, tome II, p. 721.
Pseudo-rhumatisme infectieux, tome II, p. 785.
Maladies des veines. En collaboration avec M. F. BEZANÇON, tome VI, p. 694.

ARTICLES DU TRAITÉ DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

DE BOUCHARD

- La diazoréaction d'Ehrlich. En collaboration avec M. BEZANÇON, tome VI, p. 570.
Cytodiagnostic des épanchements séro-fibrineux et du liquide céphalo-rachidien. En collaboration avec M. P. RAVAUT, tome VI, p. 593.
Ponction lombaire. En collaboration avec M. J.-A. SICARD, tome VI, p. 622.
Applications cliniques de la cryoscopie. En collaboration avec M. E. LESNÉ, tome VI, p. 661.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION ET RÉSUMÉ GÉNÉRAL.	1
Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde et le phénomène de l'agglutination	8
Le cytodiagnostics	17
Études sur les maladies du rein	24
La rétention des chlorures et la pathogénie des œdèmes. La cure de déchloruration	25
L'azotémie. Le pronostic du mal de Bright	33
Études sur la vaccination antityphoïdique	40
Études diverses sur la fièvre typhoïde	43
Le bacille de la dysenterie	47
Études sur l'anaphylaxie et sur la crise hémoclasique.	48
Les ictères hémolytiques acquis	58
Études sur les mycoses	61
L'aspergillose	61
Le sérodiagnostic mycosique	62
Études sur les maladies à streptocoques.	64
INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES	67

THE GREAT MOUNTAIN

—

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

The Great Mountain is a mountain of the Great Mountains.

✓

