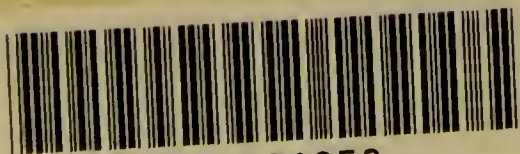




M117928

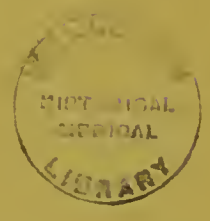
~~KUF~~ Vietnam



22101834253

31747/

31747/



M17928

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	welMOMec
Call	
No.	W0530
	1897
	519E

With the Author's compliments.

~~725~~



ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DE LA FIÈVRE JAUNE

PAR LE D^r J. SANARELLI

Directeur de l'Institut d'Hygiène expérimentale à l'Université de Montévidéo.

PREMIER MÉMOIRE

I

RÉSUMÉ DE NOS CONNAISSANCES SUR LA PATHOGÉNIE DE LA FIÈVRE JAUNE¹

La fièvre jaune est une maladie dont la nature spécifique est reconnue depuis longtemps, mais sur laquelle nos connaissances étiologiques et pathogéniques sont encore insuffisantes. Ce n'est pas faute de remarquables contributions scientifiques. La littérature, sur ce sujet, est très abondante, mais elle n'a jamais pu encore interpréter d'une manière satisfaisante les plus simples observations de la clinique, de l'anatomie pathologique et de l'épidémiologie.

Ceci est dû à différentes causes, dont voici les deux principales : 1^o la symptomatologie extrêmement obscure, compliquée et protéiforme du tableau morbide; 2^o l'échec des tentatives nombreuses, faites pour découvrir l'agent spécifique.

Le tableau clinique de la fièvre jaune présente un ensemble de symptômes des plus variés qui s'accompagnent plus ou moins régulièrement, et qui peuvent se résumer dans le type nosologique suivant, divisé d'ordinaire en trois périodes.

1^{re} période. — Après une incubation dont la durée varie de 2 à 4 jours, apparaissent les premiers symptômes, qui sont généralement subits et violents. Le malade, ordinairement pendant le sommeil, est pris d'un frisson

1. Synonymie : *typhus icteroides* (lat.), *typhus amaril* (franç.), *fièvre amarilla*, *vomito negro* (esp.), *febre amarella* (port.).

plus ou moins intense, suivi d'une élévation rapide de la température (40°-41° c.).

Quelquefois cependant, les symptômes prémonitoires n'ont rien de caractéristique; ce sont les signes habituels des maladies infectieuses, aiguës, graves; céphalée, douleur intraorbitaire, lassitude générale, douleurs musculaires, douleur épigastrique, nausées, vomissements et surtout rachialgie intense.

En quelques heures, l'aspect général du patient devient très grave: la peau est tantôt sèche, tantôt couverte de sueur; la face rougit, les yeux s'injectent, les pupilles se dilatent et le regard devient brillant et aluri comme celui d'un homme ivre.

Une insomnie pénible et une agitation indéfinissable, angoisseuse, persistante, surviennent accompagnées toujours d'une rachialgie spasmodique, — le *coup de barre* des auteurs français, — et d'une oppression épigastrique si gênante qu'elle jette le malade dans un abattement extrême, physique et moral.

Une intolérance gastrique opiniâtre, accompagnée de nausées et d'une soif ardente, précède de peu les désordres des fonctions digestives, qui se traduisent d'abord par des vomissements alimentaires, puis muqueux et enfin bilieux. La diarrhée se présente rarement et la constipation est la règle. La langue est pâteuse et rouge sur les bords, les gencives tuméfiées et saignantes, la muqueuse du voile du palais et du pharynx congestionnée et enflammée. Les urines deviennent rares, très colorées et légèrement albumineuses.

Tous ces symptômes persistent et s'aggravent dans les deux ou trois premiers jours, pendant lesquels la température atteint son maximum qui est de 40°-41°, avec de très faibles rémissions.

C'est alors qu'apparaît ordinairement l'ictère, ainsi que ce qu'on appelle le *vomitonegro*, lequel est dû aux fréquentes hémorragies gastriques.

2^e période. — Vers le cinquième jour, il se produit un changement surprenant de tous les symptômes: la fièvre cesse; la céphalalgie, la rachialgie et la myalgie disparaissent en même temps que la soif et la congestion des muqueuses et de la peau, qui redevient douce et fraîche.

Le patient éprouve une sensation de bien-être insolite, redevient gai et reprend l'espoir d'une prochaine guérison. Cependant la sensibilité épigastrique caractéristique et le vomissement ne disparaissent pas tout à fait, de sorte que si le malade, après ce stade de rémission qui peut durer de quelques heures à deux jours, n'entre pas franchement en convalescence, il passe à la 3^e période.

3^e période. — Elle est caractérisée, en général, par l'élévation de la température et par une aggravation rapide de tous les symptômes.

La sensibilité gastrique et les vomissements augmentent, l'ictère devient plus intense, le pouls est filiforme et la peau est le siège de transpirations extrêmement fétides.

Le malade est en proie à un abattement profond qui le rend inconscient; a figure se décompose, des hémorragies incessantes se déclarent au nez; aux intestins, aux oreilles, aux conjonctives; aux organes génitaux, etc.; la

bouche est le siège d'une stomatite intense et l'anurie s'annonce avec d'horribles douleurs lombaires.

En même temps les vomissements de sang épuisent le patient qui bientôt tombe dans le délire, auquel fait suite un collapsus croissant et irréparable, spécialement caractérisé par l'abaissement de la température et l'affaiblissement du pouls.

Enfin le hoquet survient, le vomissement est presque continu, le malade s'assoupit et meurt dans le coma ou en convulsions du cinquième au septième jour de la maladie, en présentant un tableau final des plus épouvantables.

Tel est à peu près le type clinique ordinaire de la fièvre jaune; néanmoins, comme il arrive dans toutes les maladies infectieuses, ce type est susceptible de variations si infinies et de complications si diverses qu'on peut dire que la fièvre jaune n'est jamais identique à elle-même.

Les *variations* les plus fréquentes et les plus remarquables qu'il convient de signaler, pour mieux comprendre certains faits que nous aurons à étudier bientôt, sont les suivantes : 1° Il est impossible de fixer un type thermique *spécifique* de la fièvre jaune; 2° l'*ictère* peut se manifester dès le début, mais il peut n'apparaître que pendant la convalescence et quelquefois très tard; 3° le *vomito* peut être précoce ou tardif, et, au lieu de devenir hémorragique, il peut rester bilieux pendant toute la maladie; 4° la mort, au lieu d'arriver du 5^e au 7^e jour, peut survenir dans les 48 heures (forme foudroyante), ou au contraire tarder jusqu'au 10^e ou 12^e jour.

Les *complications* les plus remarquables de la fièvre jaune sont : la dysenterie, les parotidites, les abcès et les éruptions furonculeuses qui apparaissent le plus souvent dans la dernière période de la maladie ou au début de la convalescence.

Les *rechutes* sont toujours graves et elles peuvent se manifester longtemps après le début de la convalescence. J'ai connu un cas où la rechute s'est produite après un mois.

Les *récidives* sont rares. Elles sont plus fréquentes après une attaque légère qu'après une grave, ce qui permet d'établir que, la guérison obtenue, l'homme acquiert lentement son immunité et reste, du moins pour un certain temps, parfaitement vacciné.

Au point de vue des *lésions anatomiques*, la fièvre jaune peut être considérée comme le type des *maladies stéatogènes*, parce que ce sont les lésions dégénératives qui y dominent.

En effet, voici les résultats de l'autopsie :

1° Dans les *centres nerveux* : des hyperhémies, des infiltrations séreuses, une congestion violente et des hémorragies des méninges et de la couche superficielle des organes cérébro-spinaux, avec un *maximum* dans la portion dorso lombaire de la moelle épinière, fait qui est rattaché par tout le monde à la *rachialgie*, un des symptômes initiaux et les plus caractéristiques de la fièvre jaune ;

2° Dans l'*appareil respiratoire* : ecchymoses des plèvres et des poumons, et parfois catarrhe aigu de la trachée et des bronches ;

3° Dans l'*appareil circulatoire* : dégénérescence graisseuse du myocarde, péricardite séreuse ou hémorragie ;

4° Dans l'*appareil digestif* : l'*estomac* avec les signes d'une gastrite aiguë plus ou moins intense ; l'*intestin* avec sa muqueuse tantôt normale, tantôt hyperhémisée et même ulcérée dans les cas de longue durée ; le *foie* avec une dégénérescence graisseuse plus ou moins intense et générale, comparable souvent à celle qu'on observe dans l'empoisonnement par le phosphore ou par l'arsenic, et qui produit dans l'organe cet aspect si caractéristique qu'on a appelé de *feuille morte*, *vieux cuir*, *peau de chamois*, etc. ;

5° Les *ganglions mésentériques* sont tantôt tuméfiés, tantôt présentant leur volume, leur aspect et leur consistance normaux ;

6° Dans l'*appareil urinaire* : des néphrites aiguës plus ou moins graves avec dégénération graisseuse des épithéliums rénaux ; la *vessie*, presque toujours contractée, parfois congestionnée et contenant une petite quantité d'urine, habituellement albumineuse, rarement hémorragique ;

7° La *rate* est peu atteinte dans la fièvre jaune : elle garde presque toujours son volume normal, ne présentant une légère augmentation de volume que lorsque la maladie dépasse le huitième jour. Ce fait acquiert une certaine importance diagnostique, car il sert à établir une distinction radicale entre la fièvre jaune et tout le groupe des fièvres paludéennes ;

8° En ce qui concerne le *sang*, en plus de la considérable dissolution globulaire et la variabilité de sa richesse en *urée*, (de 0,05 jusqu'à 3,87 0/0), l'attention est principalement attirée par les hémorragies qui, par leur fréquence, leur gravité, et la multiplicité des voies par où elles se produisent, constituent un fait caractéristique de la fièvre jaune. Ces hémorragies peuvent

avoir lieu : *a*) par les solutions de continuité ou par les surfaces de la peau simplement dépouillée de l'épiderme; *b*) dans l'épaisseur de la peau intacte (pétéchies, pourpre, plaques violacées, etc); *c*) dans le tissu sous-cutané et intramusculaire; *d*) dans l'épaisseur et à la surface des muqueuses externes (muqueuses oculopalpébrale, auriculaire, pharyngo-buccale, linguale, gingivale, nasale, etc.); *e*) dans l'épaisseur et à la surface de la muqueuse gastro-intestinale (déjections et vomissements noirs, forme hémorragique la plus caractéristique de la fièvre jaune); *f*) par les muqueuses urétrales, vésicales (très rare); *g*) dans l'épaisseur et à la surface des séreuses, des méninges cérébro-spinales et des divers organes parenchymateux.

En résumé, il n'existe donc aucune lésion véritablement pathognomonique de la fièvre jaune. La même tendance, si prononcée, à la dégénération graisseuse et à l'hématolyse, se retrouve dans bien d'autres maladies (empoisonnement par le phosphore, par l'arsenic, par l'alcool, fièvre typhoïde, typhus intermittent, scorbut, etc.). Il convient de remarquer encore que les mêmes altérations catarrhales de la muqueuse gastro-intestinale, les érosions de la muqueuse gastrique, l'hyperhémie des méninges et de certains parenchymes, bien que présentant dans la fièvre jaune une importance spéciale, ne sont pas du tout particulières à cette maladie, puisqu'on les observe dans beaucoup d'autres états morbides, tantôt comme lésions initiales, tantôt comme lésions secondaires.

Malgré cela, les altérations de la fièvre jaune donnent bien, par leur ensemble, comme le dit M. *Jaccoud*, « un critérium anatomique plus net et mieux défini que la plupart des maladies infectieuses ».

Quel est le processus et l'agent pathogénique d'une forme morbide aussi grave et aussi compliquée ?

A une époque bien reculée, une opinion très accréditée parmi les médecins attribuait la fièvre jaune aux influences malariques.

Peu à peu, on finit par admettre l'existence de quelque microbe spécifique, à la recherche duquel se sont fatigués vainement plusieurs bactériologistes.

Il serait absolument oiseux de discuter ici les résultats de ces études, dont la plupart sont négatives et fausses, et même quelquefois fantastiques et paradoxales.

Le D^r C. Sternberg¹, de Baltimore, auteur de la contribution étiologique la plus récente, la plus riche et la plus méthodique qu'on connaisse jusqu'à présent, déclare que le microbe spécifique de la fièvre jaune est encore à trouver, et il affirme qu'on doit reprendre *ab initio* toute la question.

Néanmoins, d'accord avec la plupart des auteurs, et en se basant non seulement sur les résultats négatifs fournis par l'examen bactériologique des viscères et du sang, mais encore sur le siège des principales manifestations morbides, M. Sternberg pense qu'il s'agit très probablement d'une infection locale, siégeant principalement dans l'*estomac*. C'est là que l'agent infectieux, encore inconnu, élaborerait ces substances toxiques, dont l'absorption par le sang donnerait lieu aux symptômes généraux caractéristiques de la fièvre jaune.

II

RECHERCHE ET ISOLEMENT DU MICROBE SPÉCIFIQUE DE LA FIÈVRE JAUNE DU MALADE ET DU CADAVRE

Mes premières recherches remontent au mois de février 1896. Ayant été appelé par l'Université de la République de l'Uruguay pour établir et diriger l'Institut d'hygiène expérimentale de Montévideo, un de mes principaux soins fut d'installer un petit laboratoire dans le Lazaret de l'île de Flores, située dans le fleuve « Rio de la Plata », à quelques lieues de Montévideo.

Dans ce lazaret, on voit tous les ans, pendant la saison d'été, quelques cas de fièvre jaune, chez des individus arrivant sur des bateaux marchands, de Rio-Janeiro ou de Santos, où d'ordinaire le typhus ictéroïde règne d'une façon plus ou moins intense, à l'état endémique.

Mon dessein était donc de commencer par des recherches d'orientation au lazaret de l'île de Flores avant de me rendre à Rio-Janeiro pour y travailler sur des matériaux plus abondants.

A l'île de Flores, grâce au bienveillant concours du D^r Dovincenzi, médecin du lazaret, j'ai pu étudier soigneusement les trois cas suivants, dont deux suivis de mort.

1. *Report on the etiology and prevention of Yellow Fever*. Washington, 1890

PREMIÈRE OBSERVATION : *James Murray*, de Manchester (Angleterre), âgé de 17 ans, garçon à bord du bateau marchand *Aymestrey*.

Arrivant du cap de Bonne-Espérance, il s'arrêta environ 30 jours à Rio-Janeiro, descendant à terre à plusieurs reprises. Il tomba malade pendant le voyage de Rio-Janeiro à Montévidéo, le 20 février, et mourut à l'île de Flores le 26 du même mois, à 8 heures du soir, c'est-à-dire après 6 jours de maladie.

Pendant la maladie il eut un seul vomissement noir abondant et trois grandes entérorragies le jour même de la mort.

Autopsie (faite dix-huit heures après la mort).

Aspect extérieur : rigidité cadavérique peu accentuée, couleur de la peau jaune clair, taches hypostatiques aux parties déclives.

Crâne : fortes adhérences entre la voûte crânienne et les méninges, qui apparaissent œdémateuses et congestionnées; la masse encéphalique et la moelle épinière présentent une couleur ictérique assez marquée.

Thorax : anciennes adhérences dans la cavité pleurale droite; fortes hypostases pulmonaires; cœur pâle et flasque; cavité péricardique contenant une sérosité de couleur fauve.

Abdomen : l'estomac rempli de gaz contient une assez grande quantité de liquide foncé, couleur rouge café, à réaction acide; la muqueuse très congestionnée présente de larges ecchymoses et des érosions épithéliales; les *intestins*, dilatés par les gaz, contiennent une grande quantité de matière foncée visqueuse; l'intestin *grêle* est peu modifié, mais le *côlon* et le *gros intestin* se présentent congestionnés et avec des érosions qui en quelques points atteignent même la tunique musculaire. La réaction du liquide contenu dans le duodénum et dans le grêle est neutre; celle du côlon est acide. Quelques ganglions du mésentère sont hypertrophiés; le *foie* semble un peu réduit de volume et présente une couleur jaune marquée, due à une évidente dégénération graisseuse; le parenchyme est très friable et presque exsangue; la vésicule biliaire, en apparence saine, contient environ 30 c. c. de liquide vert; le cholédoque est libre; la *rate* pèse 250 grammes, elle est flasque mais d'aspect normal; les *reins* sont fortement congestionnés; la *vessie* est contractée et contient un peu d'urine claire mais albumineuse.

Diagnostic anatomique : fièvre jaune.

Recherches microscopiques. — Me trouvant pour la première fois en présence d'une maladie dont les lésions anatomiques avaient leur siège principal dans l'appareil digestif, je dirigeai vers celui-ci mes premières investigations microscopiques. En voici le résultat.

Estomac : le liquide qu'il contient est rougeâtre, et dans un verre conique déposé un extrait couleur lie de vin, que surnage un liquide rouge foncé. L'examen du dépôt démontre la présence d'une énorme quantité de pigment sanguin, de gouttes de graisse, de grands amas de cellules épithéliales complètement dégénérées en graisse, et de microbes.

Intestin grêle : le liquide qu'il contient est couleur café, sans traces de sang rutilant; l'examen microscopique révèle la présence d'un pigment amorphe (sang décomposé), de globules blancs, de cellules épithéliales et de microbes. *Gros intestin* : le contenu en est à réaction alcaline et présente

une couleur terre de Sienne brûlée. Le tube intestinal est la portion où les lésions de la muqueuse semblent s'être manifestées avec le plus d'intensité. A l'examen microscopique, on n'y trouve aucune trace de résidu alimentaire, et toute la masse brunâtre est formée d'immenses grumeaux de pigment jaunâtre, au milieu desquels on voit de grandes quantités de leucocytes, des cellules épithéliales complètement dégénérées, réunies en grands lambeaux et colorées en jaune, des globules rouges plus ou moins altérés et des microbes.

L'examen du *sang* ne révèle rien d'intéressant, en dehors d'une profonde altération de toutes les hématies.

Recherches bactériologiques. — Avec le sang, les humeurs et tous les viscères, je fais une grande quantité de cultures dans des milieux nutritifs variés et, après un long et patient travail de sélection, je parviens à isoler en cultures pures sept variétés microbiennes, qu'une étude ultérieure m'a permis d'identifier avec les espèces suivantes, classées par ordre de fréquence.

1° *Proteus vulgaris*; 2° *Coli-bacille*; 3° un *bacille fluidifiant*; 4° un *diplocoque fluidifiant*; 5° *Bacille pseudo-typhique*, qui présente tous les principaux caractères morphologiques et biologiques du vrai bacille d'Eberth; 6° *Bacille pyocyanique*; 7° *Bacille chromogène*.

Après une étude détaillée de ces sept espèces microbiennes, surtout de l'espèce n° 5, je fus convaincu qu'on ne pouvait attribuer à aucune d'elles une signification étiologique quelconque dans la fièvre jaune, et, par conséquent, je les considérai, surtout le *proteus* et le *colibacille*, comme les agents d'une infection mixte secondaire.

OBSERVATION II. — *Carl Jensen*, de Bergen (Norvège), âgé de 23 ans, mécanicien à bord du bateau marchand *Munin*.

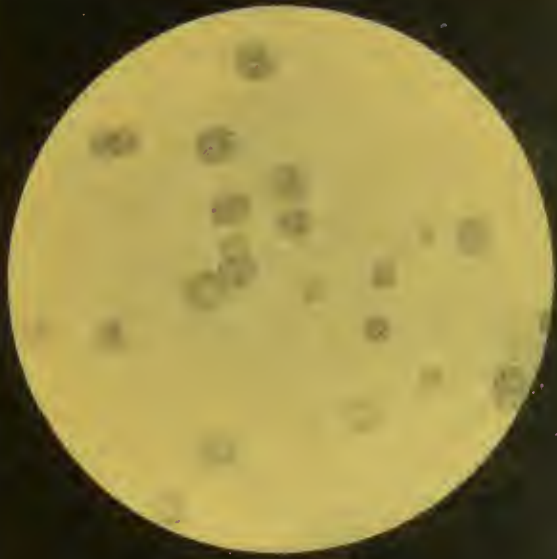
Il tomba malade le 20 mars, deux jours après avoir quitté le port de Rio-Janeiro, où il était resté sept jours, mais sans descendre à terre. Le *Munin* s'était approvisionné à Rio, d'eau, de légumes, de viande et de lest.

La maladie débuta par un frisson intense qui dura deux heures.

Le lendemain se manifestèrent la céphalée, la rachialgie et les vomissements bilieux, qui durèrent tout le troisième jour. Le quatrième jour, il survint une rémission telle de tous les symptômes morbides, que le malade tout à fait maître de lui, se considéra comme guéri. Mais le cinquième jour, il fut pris de vomissements de sang abondants et répétés, l'anurie se déclara et la nuit survint le délire.

Transporté le sixième jour à l'hôpital du lazaret, il présentait déjà un ictère intense, l'haleine fétide, la langue saburrale et ulcérée, le pouls filiforme et irrégulier, la température axillaire à 37° 5.

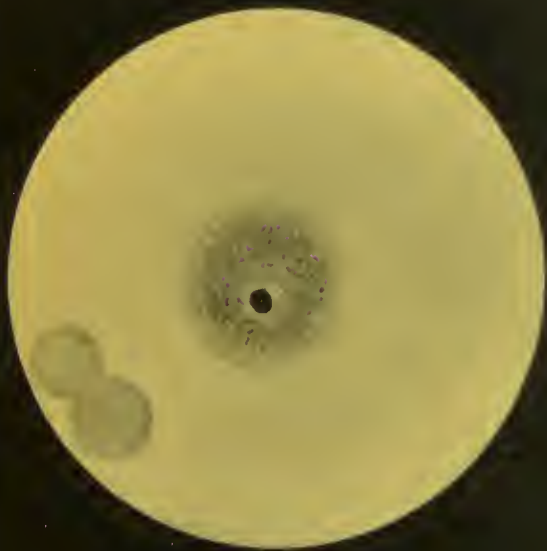
Je pratiquai une incision aseptique à l'extrémité d'un doigt, et je recueilli plusieurs gouttes de sang que j'ensemence dans le bouillon et à la surface de différents milieux nutritifs.



1.



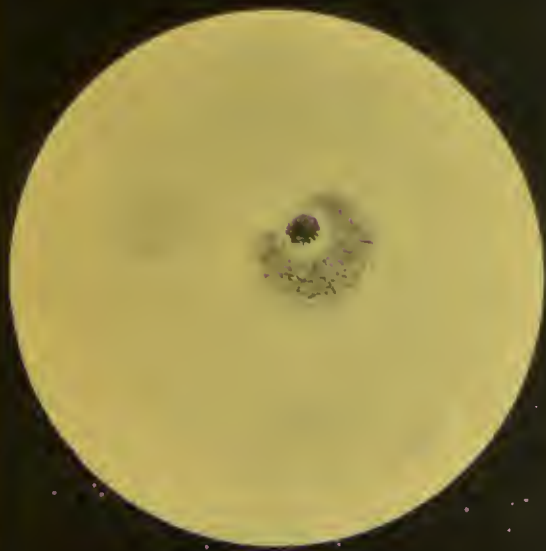
2.



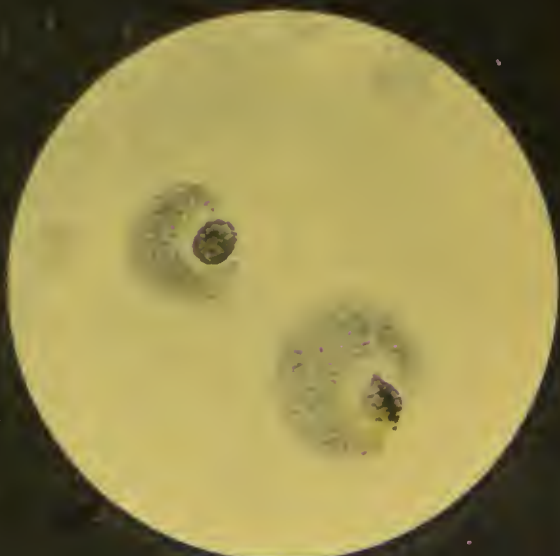
3.



4.



5.



6.



un 8
téri

A sept heures du matin du septième jour (26 mars), le patient succomba dans le coma.

Autopsie (faite 2 heures après la mort).

Aspect extérieur : cadavre encore chaud ; peau tachée par places, de couleur jaune serin ; zones hypostatiques étendues dans toutes les parties déclives.

Crâne : masse céphalique d'aspect normal, œdème méningé de couleur ictérique.

Thorax : *poumons* normaux avec hyperhémie et léger catarrhe de la trachée et des grosses bronchès ; *cœur* normal contenant du sang en grandé quantité encore liquide ; *péricarde* avec une petite quantité de transudation séreuse, jaunâtre.

Abdomen : *estomac* rempli de gaz, fortement congestionné et contenant une petite quantité de liquide rougeâtre ; *intestin grêle* presque vide, quelque peu congestionné et offrant sur plusieurs points des déchirures épithéliales.

Ganglions du mésentère : normaux.

Foie de volume et de consistance normaux, de couleur jaune et riche en sang. La vésicule biliaire contient un c. c. d'un liquide verdâtre, assez visqueux, mais le conduit cholédoque est complètement libre.

Rate quelque peu augmentée de volume, de couleur foncée, dure et résistante au toucher.

Reins avec les signes anatomiques d'une néphrite aiguë très intense.

Vessie très contractée, presque cachée derrière le pubis, contient 100 c. c. d'urine trouble, albumineuse et hématurique.

Diagnose anatomique : fièvre jaune.

Analyse chimique du sang : richesse en urée = 3,35 0/00¹.

Recherches bactériologiques : Je prépare de nombreuses cultures de tous les tissus, de toutes les humeurs et de toutes les cavités du cadavre, dans les milieux nutritifs les plus variés.

Le résultat de l'étude des colonies et de leur isolement, faite dans le laboratoire même de l'île de Flores, pendant 18 jours consécutifs, fut le suivant. Du sang, extrait du doigt du malade la veille de sa mort, ainsi que du sang du cadavre, de la rate, du foie, des poumons, de l'urine et de la bile, j'isole en culture pure et en certaine quantité un bacille, qui, de prime abord, me paraît présenter des caractères intéressants et dignes d'attention,

1. Le procédé analytique employé habituellement dans toutes mes recherches pour la détermination de l'urée du sang, est le suivant :

Une fois obtenu l'extrait alcoolique du sang, je l'évapore jusqu'à siccité et je reprends avec de l'alcool absolu et froid. Dès que l'extrait alcoolique est évaporé, je le redissous dans l'eau et le précipite avec du sous-acétate de plomb ; je filtre et élimine l'excès de plomb avec un courant de H₂S ; je refilt pour enlever le PbS et concentre le liquide au bain-marie, jusqu'à peu de centimètres cubes. Ensuite, je dose l'urée avec l'hypobromite. (Voyez : *Encyclop. Chim. de Frémy*. Tom. IX, II sec., page 175.)

et que les études ultérieures m'ont fait d'abord soupçonner, puis considérer comme l'agent spécifique de la fièvre jaune.

Ce microbe se trouvait, dans les reins et dans les sécrétions de la trachée et des bronches seulement, associé au *coli-bacille*.

Je ne pus parvenir à l'isoler d'aucune des nombreuses cultures en plaque faites avec le contenu gastro-intestinal, où plusieurs variétés de colibacilles dominaient seules à l'état de pureté absolue.

Une étude rapide et attentive des propriétés biologiques et morphologiques de ce microbe me l'ayant bientôt signalé comme une espèce tout à fait nouvelle, caractéristique et intéressante, je voulus profiter des conditions exceptionnellement favorables où je me trouvais, pour découvrir le nouveau microbe dans le canal digestif, et le distinguer des coli-bacilles qui y étaient presque en culture pure.

Mais toutes mes recherches furent infructueuses, bien que les conditions de pénétration m'aient paru des plus favorables. Je conclus de cet échec que le microbe de la fièvre jaune n'a certainement pas son *habitat* favori dans le tube digestif.

Nous verrons plus tard comment cette première découverte s'accorde parfaitement avec la théorie pathogénique de la fièvre jaune, qui a pris peu à peu corps avec les résultats de mes recherches.

OBSERVATION III. — *Rasmus Hille*, de Bergen (Norvège), âgé de 32 ans, matelot du même bateau marchand *Munin*.

Il tomba malade le même jour que son camarade, présentant à peu près les mêmes phénomènes morbides, avec cette seule différence que le vomissement se maintint bilieux et que, par suite, il n'y eut pas de gastrorragie.

Il débarqua dans l'île de Flores le sixième jour de la maladie, avec des symptômes généraux bien atténués et une température axillaire de 38°0.

Le jour suivant (26 mars), à 8 heures du matin, la température était 37°8; le patient se plaignait cependant de céphalalgie, rachialgie et des douleurs épigastriques.

Je pratique une petite saignée à l'extrémité d'un doigt. — Je recueille aseptiquement de l'urine, et je fais des cultures très nombreuses avec les excréments.

Les cultures pratiquées avec le sang furent complètement stériles; celles de l'urine, qui était très albumineuse, donnèrent deux variétés de *coli-bacille* et un gros *coccus*; celles des déjections donnèrent le *coli-bacille* et une grosse bactérie fluidifiante.

Le jour suivant, le malade était tout à fait apyrétique, et entra en pleine convalescence.

Ces constatations faites à l'île de Flores, et trois mois d'études à Montévidéo m'ayant confirmé dans l'idée que j'avais en main le microbe spécifique, je résolus de me rendre à Rio-Janeiro même, pour y trouver des matériaux d'étude plus abondants. J'avais déjà, à ce moment, pour faire la diagnose rapide de mon bacille, que je désignerai provisoirement sous le nom de *bacille ictéroïde*, un procédé très simple que je décrirai plus loin, qui permet de le retrouver dans les cadavres, où il est rare, et d'ordinaire mêlé à bien d'autres espèces microbiennes, en particulier au *coli-bacille*, avec lequel il est très facile de le confondre.

En outre, j'ai toujours procédé par ensemencements dans du bouillon avec 2 0/0 de lactose, additionné de carbonate de chaux. Le *bacille ictéroïde* attaque faiblement la lactose, et ne produit cependant pas une fermentation nette, ce qui le distingue immédiatement du *coli-bacille*. Il faut seulement se méfier de son mélange fréquent avec le *streptocoque*. Ni le *bacille ictéroïde* ni le *streptocoque*, cultivés séparément dans les bouillons *Perdrix*, ne produisent une fermentation apparente, tandis que, réunis, ils dégagent d'abondantes bulles d'acide carbonique.

C'est grâce à cette technique que j'ai pu, à Rio, recueillir en peu de temps d'abondants documents, que j'ai ensuite étudiés avec plus de loisir, dès mon retour à Montévidéo.

Au moment de mon arrivée à Rio-Janeiro, le 9 juin de l'année dernière, l'épidémie de fièvre jaune était en rapide déclin. Grâce à l'inoubliable courtoisie de M. le docteur *C. Seidt*, directeur de l'hôpital Saint-Sébastien, je pus immédiatement installer mon laboratoire de voyage dans cet établissement réservé aux malades de fièvre jaune. Avec le concours bienveillant de MM. les docteurs *Fr. Fajardo* et *M. Couto*, j'ai pu, en juin et juillet, étudier soigneusement, au point de vue clinique, bactériologique et anatomo-pathologique, 10 malades de fièvre jaune typique.

De ces dix, un seul guérit après avoir été dans des conditions très graves; voici son observation :

OBSERVATION IV. — *Alexandre Krackevitch*, âgé de 44 ans, menuisier, de Varsovie (Pologne), demeurant à Rio-Janeiro depuis 5 ans et demi.

Il entre à l'hôpital Saint-Sébastien le 10 juin, présentant déjà depuis 4 jours les symptômes de la fièvre jaune, avec une température de 39°, 6',

albuminurie, gastralgie et rachialgie. Le 11, vomissements muqueux, et fréquentes épistaxis, pendant que le pouls baissait de plus en plus. Malgré cela, la température présentait, le 12, une grande rémission, et redevenait normale le 13.

Mais le même jour apparaît le *vomito-negro* abondant et l'anurie commence; le 14, la température remonte à 37°,8', la petite quantité d'urine est fortement albumineuse et le malade présente du délire.

Je pratique une petite saignée aseptique au bout d'un doigt et je fais plusieurs cultures du sang; je pratique aussi une ponction exploratrice du foie et j'en retire une petite quantité de sue hépatique avec lequel je fais plusieurs ensemencements: toutes ces cultures restent stériles.

Le jour suivant (15), le patient est complètement anurique, en proie à un violent délire, pendant que la température oscille entre 37°,4 et 37°,1.

Je pratique de nouveau des piqûres au bout du doigt et au foie, et je fais des cultures variées avec des tubes de gélose ensemencés de sue hépatique: j'obtiens quelques colonies appartenant à deux espèces microbiennes dont l'une, très rare, est le *b. ictéroïde*.

Le 16, le délire diminue et l'urine reparait: les jours suivants, l'amélioration s'accroît; le 19, l'ictère général apparaît; le 26, l'urine n'est plus albumineuse; le patient quitte l'hôpital, complètement guéri.

OBSERVATION V. — *Silverio J. Lopez*, Portugais, âgé de 22 ans, habitant Rio-Janeiro depuis 8 mois.

Le 12 juin, il est pris de frissons, de rachialgie et de céphalée. Il entre le 14 à l'hôpital.

Le 15, commencent le *vomito negro* et l'anurie; le 16, une légère amélioration de tous les symptômes se produit; mais, vers le soir du 17, les conditions s'aggravent de nouveau et le patient meurt presque subitement à 11 heures de la nuit, après une maladie d'environ 5 jours.

Autopsie: faite 8 heures après la mort, peau de couleur jaune diffuse.

Thorax: abondant exsudat, séreux, jaunâtre, dans le *péricarde*; dégénération graisseuse du *cœur*; *poumons* normaux.

Abdomen: *estomac* avec les lésions de la gastrite aiguë et contenant du liquide sanguinolent; *intestins* un peu hyperhémisés; *foie* couleur feuille morte; *vésicule biliaire* presque vide; *rate* un peu tuméfiée; *reins* néphrétiques; *vessie* contractée et contenant une très petite quantité d'urine albumineuse.

Recherches bactériologiques: je prépare une grande quantité de cultures sur gélose, gélatine et bouillon lactosé. Dans tous ces milieux nutritifs beaucoup d'espèces microbiennes, bactéries *coliformes*, *streptocoques*. Le rein seul présente en outre plusieurs colonies du *b. ictéroïde*.

Analyse chimique du sang: urée = 1,35 0/00.

OBSERVATION VI. — *Romeu Ferreira*, noir, de Saint-Paul (Brésil), âgé de 44 ans, habitant Rio depuis 5 mois.

Le 14 juin, il présenta les premiers symptômes; mais si légers qu'il ne vint à l'hôpital que le 16 à 9 heures 30 du soir, avec une température de 37°,7. Le lendemain (17), l'état semble s'améliorer: la température

axillaire était de 37°, 0. La nuit du 17 au 18, il dormit tranquillement; mais, vers le jour, la température monta à 39°, 1. A 4 heures du matin, l'enfant eut soif et se leva pour boire un verre d'eau : à peine avait-il mis le pied par terre qu'il fut pris d'un abondant *vomitonegro*, se replia sur lui-même et tomba mort, comme foudroyé, après 4 jours de maladie.

Autopsie : (faite 3 heures après la mort), couleur ictérique marquée aux sclérotiques.

Thorax : dégénération graisseuse du *myocarde*; *poumons* normaux.

Abdomen : *estomac* congestionné et rempli de sang; *intestins* normaux, *foie* hypertrophié et d'une couleur jaune caractéristique; *rate* un peu augmentée de volume; *reins* congestionnés; *vessie* fortement contractée et vide; *ganglions lymphatiques* du mésentère énormément hypertrophiés.

Analyse chimique du sang : urée = 1,16 0/00.

Recherches bactériologiques : les nombreuses cultures, pratiquées avec le sang, avec tous les organes et le contenu gastrique et intestinal, donnèrent pour résultat la présence d'une seule variété de *coli-bacille*, en quantité extraordinaire : pas d'autre espèce microbiene.

OBSERVATION VII. — *Emmanuel Dominici*, Italien, âgé de 8 ans, habitant Rio-Janeiro depuis 4 ans; entre à l'hôpital très malade, le 17 juin, à 4 heures de l'après-midi, avec une température de 39°, 5 et avec *vomito negro*.

Pendant la nuit, il entre en coma et meurt à 8 heures du matin, avec une température de 36°, 2.

Autopsie : (faite immédiatement après la mort).

Thorax : *cœur* graisseux; abondant liquide *péricardique* de couleur jaune; *catarrhe* broncho-trachéal; *poumons* normaux.

Abdomen : *estomac* congestionné, avec plusieurs taches ecchymotiques et contenant une petite quantité de liquide brunâtre; *intestins* diarrhéiques; *foie* augmenté de volume, de couleur feuille morte; *rate* d'aspect normal; *reins* congestionnés; *vessie* remplie d'urine albumineuse.

Recherches bactériologiques. — Avec tous les tissus, cultures très pures et extraordinairement abondantes de *streptocoques*; seules, les cultures de l'urine et de la bile restèrent stériles. Le contenu de l'estomac et de l'intestin, donna, comme toujours, des cultures presque pures de *cotibacilles*, avec plusieurs *streptocoques* et quelque gros *diplocoques* fluidifiants.

Analyse chimique du sang : urée 2,50 0/00.

Si je n'avais pas été préparé par mes recherches précédentes à cette apparente surprise, j'aurais été désappointé par le résultat bactériologique dans ce cas. En effet, sans la diagnose clinique et anatomique de fièvre jaune, cet enfant aurait pu être considéré logiquement comme étant mort d'une véritable *septicémie streptococcique*, de même que le petit nègre de l'observation précédente pouvait être considéré, d'après le résultat bactériologique, comme ayant succombé à une *septicémie coli-bacillaire*.

Dans ces deux cas, il fut donc impossible de trouver trace du *b. ictéroïde*.

OBSERVATION VIII. — *Sadi Jarbar*, Arabe, ouvrier, âgé de 28 ans. Reçu à l'hôpital Saint-Sébastien, le 17 juin, dans des conditions générales graves : entérorrhagies abondantes, figure congestionnée, langue saburrale. Le 18, beaucoup d'albumine dans l'urine. Le 19, délire avec température axillaire de 37°,7 : urine rare et pouls faible. J'ensemence le sang du doigt dans des tubes de gélose et de bouillon.

A 4 heures de l'après-midi du même jour, je fais deux ponctions exploratrices avec la grosse aiguille d'une canule aseptique dans la région hépatique.

Par la première je retire une petite quantité de suc hépatique que je sème sur plusieurs tubes de gélose ; par la seconde, je tombe dans la vésicule biliaire et j'en extrais 40 c. c. de bile très fluide, de couleur vert foncé, que je sème aussi dans différents milieux nutritifs. Le matin suivant, après un séjour d'environ 48 heures dans l'étuve à 37°, tous les bouillons étaient troubles et les cultures sur gélose inclinée donnaient le résultat suivant : les ensemencements du sang présentaient quelques rares colonies isolées ; ceux du suc hépatique présentaient environ 50 colonies pour chaque goutte de sucensemencé ; les cultures de la bile présentaient une quantité innombrable de colonies.

Toutes ces colonies se trouvaient à l'état de pureté absolue et, le soir du même jour, je les avais déjà diagnostiquées comme appartenant au *b. ictéroïde*.

Cependant le malade commençait à présenter une légère amélioration, et le 20, le délire s'était presque calmé. Mais, le 21, se manifestèrent d'abondantes décharges diarrhéiques, accompagnées d'un état adynamique général et d'anurie ; le 22, la diarrhée prit le caractère dysentérique et le patient mourut à 9 h. 30 le lendemain matin.

A l'exception du premier jour de son entrée à l'hôpital, pendant lequel la température du malade oscille entre 37°,7 et 37°,2, elle fut toujours au-dessous de la normale, ainsi qu'il résulte du tableau suivant.

	17	18	19	20	21	22	23
Matin	37.7	36.8	36.2	37.8	35.4	35.0	34.9
Soir	37.2	36.4	36.3	36.0	35.8	35.5	»

Autopsie : (faite 2 heures après la mort). Légère couleur ictérique générale.

Thorax : absence d'exsudat péricardique ; cœur flasque et dégénéré ; le sang encore liquide et chaud se coagule dans la pipette, laissant en liberté un liquide séreux, de couleur jaune intense ; peu de mucosité broncho-trachéale ; poumons sains.

Abdomen : estomac congestionné et presque vide ; intestins avec les lésions d'une entérite desquamative aiguë, contenant un liquide muqueux, jaunâtre ; foie de dimensions normales, légèrement jaune, couleur feuille morte foncée, et très congestionné ; vésicule biliaire remplie de bile fluide : rate flasque,

mais d'aspect normal; reins néphritiques; vessie fortement contractée et contenant quelques gouttes d'urine trouble, floconneuse et albumineuse.

Analyse chimique du sang : urée 3,65 0/00.

Recherches bactériologiques. — Quoique, dans ce cas, la diagnose bactériologique eût été déjà établie pendant la vie, je pratiquai avec le cadavre, comme d'ordinaire, une grande quantité de cultures.

Les résultats furent les suivants : des mucosités trachéales, du sang, du foie, de la bile, de la rate, des reins et de l'urine, j'obtins en culture presque pure une grande quantité de *b. ictéroïde*, associé à une égale quantité de *staphylococcus aureus*.

Des mucosités trachéales, j'isolai en outre le *coli-bacille* et une *torule*.

Les cultures du contenu gastrique et intestinal, comme toujours, ne donnèrent autre chose que le *coli-bacille* à l'état de pureté.

Il faut remarquer que dans ce cas, l'examen bactériologique pratiqué pendant la vie, permet d'isoler le *bacille ictéroïde* en culture pure, tandis que celui pratiqué après la mort établit l'existence d'une infection mixte.

OBSERVATION IX. — *Anloine Ferreira*, Portugais, ouvrier, âgé de 21 ans. Habitant Rio-Janeiro depuis quinze jours.

Le 15 juin il entre à l'hôpital avec de fortes douleurs sur différentes parties du corps, surtout à l'épigastre, beaucoup d'albumine dans l'urine et la langue très rouge. La température est à 39°,4. Le lendemain, 18, la température oscille entre 38°,4 et 37°,8, mais les vomissements bilieux deviennent de plus en plus fréquents; le 19 surviennent de fortes gastrorrhagies et des hémoptysies, et la température oscille entre 37°,0 et 37°,5.

Le 20, apparaissent le délire et le premier *vomitonegro* : le thermomètre marque 37°,5, anurie absolue depuis 24 heures.

Je pratique une petite saignée aseptique au bout du doigt et une ponction exploratrice du foie, mais toutes les cultures restent stériles.

Le patient meurt à minuit, le 21, après plusieurs accès d'urémie, avec température axillaire de 36°,5.

Autopsie (faite 8 heures après la mort).

Thorax : cœur flasque avec un peu de liquide péricardique; léger *calarrhe* broncho-trachéal; *poumons* normaux.

Abdomen : estomac rempli de sang noirâtre, avec muqueuse excessivement congestionnée et tuméfiée; *intestins* congestionnés; *foie* exsangue et couleur feuille morte; *rate* flasque et un peu tuméfiée; *reins* néphritiques; *vessie* contenant une abondante quantité d'urine albumineuse; *ganglions lymphatiques* du mésentère normaux.

Analyse chimique du sang : urée = 2.63 0/00.

Recherches bactériologiques. — La plupart des cultures de tous les viscères et du sang, faites sur des milieux solides, restent stériles. Seules les cultures au bouillon-lactose, largementensemencées avec du sang, du foie, de la rate et des reins, me donnent un même bacille, très petit. D'un seul tube de gélose, parmi les six semés avec le matériel recueilli du rein, je parviens à obtenir en culture pure le *b. ictéroïde*; les autres restent absolument stériles.

OBSERVATION X. — *Caroline Pires*, Portugaise, âgée de 39 ans.
Habitant Rio-Janeiro depuis 5 mois.

Elle tombe malade le 15 juin et est reçue à l'hôpital, le 19, dans un état très grave, présentant déjà l'ictère, le *vomito*, la fièvre (38°,0) et des douleurs généralisées.

Le 20 surviennent l'adynamie et le délire; suit le *vomito*, et la température axillaire est à 39°,0. A quatre heures de l'après-midi du même jour, je retire aseptiquement du sang d'un doigt, et je l'ensemence sur plusieurs milieux nutritifs; je fais la même chose avec un peu de suc hépatique. Toutes ces cultures restent stériles.

La malade meurt en coma le 21, à trois heures du matin, après 6 jours de maladie, complètement anurique et avec une température de 37°,0.

Autopsie (faite 6 heures après la mort).

Thorax: léger *catarrhe* bronchique, avec congestion *pulmonaire*, une petite quantité de liquide couleur jaune dans le *péricarde*.

Abdomen: *estomac* congestionné, contenant un peu de liquide brunâtre; *intestins* normaux; *foie* feuille morte; *rate* petite, normale; *reins* congestionnés; *vessie* contractée et presque vide.

Analyse chimique du sang: urée = 1,75 0/00.

Recherches bactériologiques. — Plus compliquées et plus difficiles que toutes les autres, à cause de la multitude des espèces rencontrées, elles n'ont donné aucun résultat quant à la découverte du *bacille ictéroïde*.

Ce fait est d'autant plus remarquable qu'à peine 12 heures avant la mort, les cultures, pratiquées avec le sang et le suc hépatique, étaient restées stériles.

Cela prouve que les infections mixtes secondaires firent irruption dans l'organisme et s'y développèrent avec une rapidité exceptionnelle, peu d'heures avant la mort. Elles en ont peut-être été la cause immédiate.

OBSERVATION XI. — *Augusta Lehman*, de la Pologne russe, domestique, âgée de 25 ans. Habitant Rio-Janeiro depuis 11 jours.

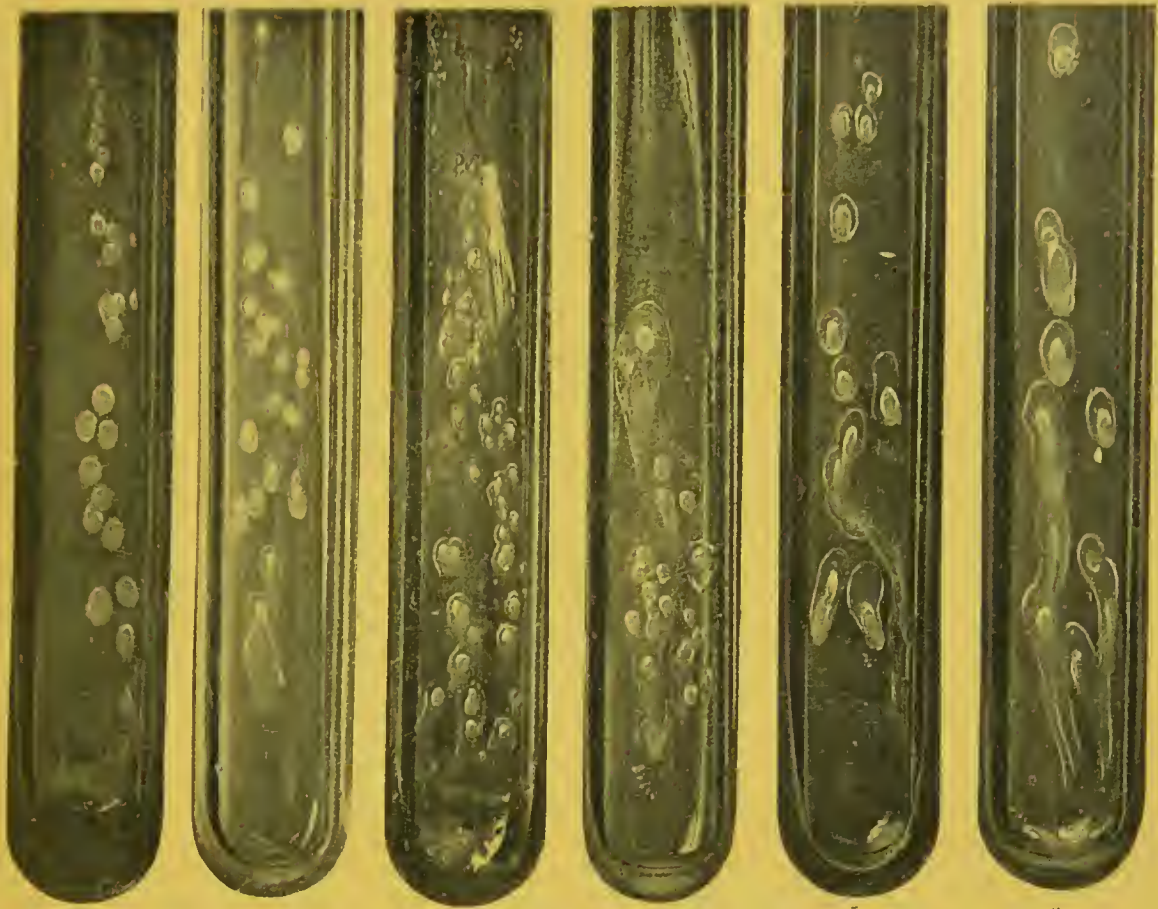
Le 21 juin, après 3 jours de maladie, elle est amenée à l'hôpital en état très grave.

Elle présente le *vomito*, la langue hémorragique, le délire, diminution de l'urine avec beaucoup d'albumine, et 40° de température.

Après son entrée à l'hôpital, la température commence à baisser sans interruption; le 22, le hoquet continu et une céphalalgie intolérable surviennent; entre le 23 et le 24, apparaissent l'anurie, le pouls irrégulier, le délire, et la température descend à 35°. Il se manifeste une tuméfaction correspondant à la région parotidienne gauche (parotidite aiguë). Le 25, la température remonte un instant à 37°,7', mais l'état général reste invariable; le 26, la température redescend à 35°, et, à 4 heures de l'après-midi, la patiente meurt en état comateux, après 7 jours de maladie.

Autopsie: (faite immédiatement après la mort). Couleur jaune citron intense de toute la peau.

Thorax: léger *catarrhe* bronchique diffus, avec les *poumons* un peu œdémateux; *cœur* flasque avec peu de liquide dans le *péricarde*.



1

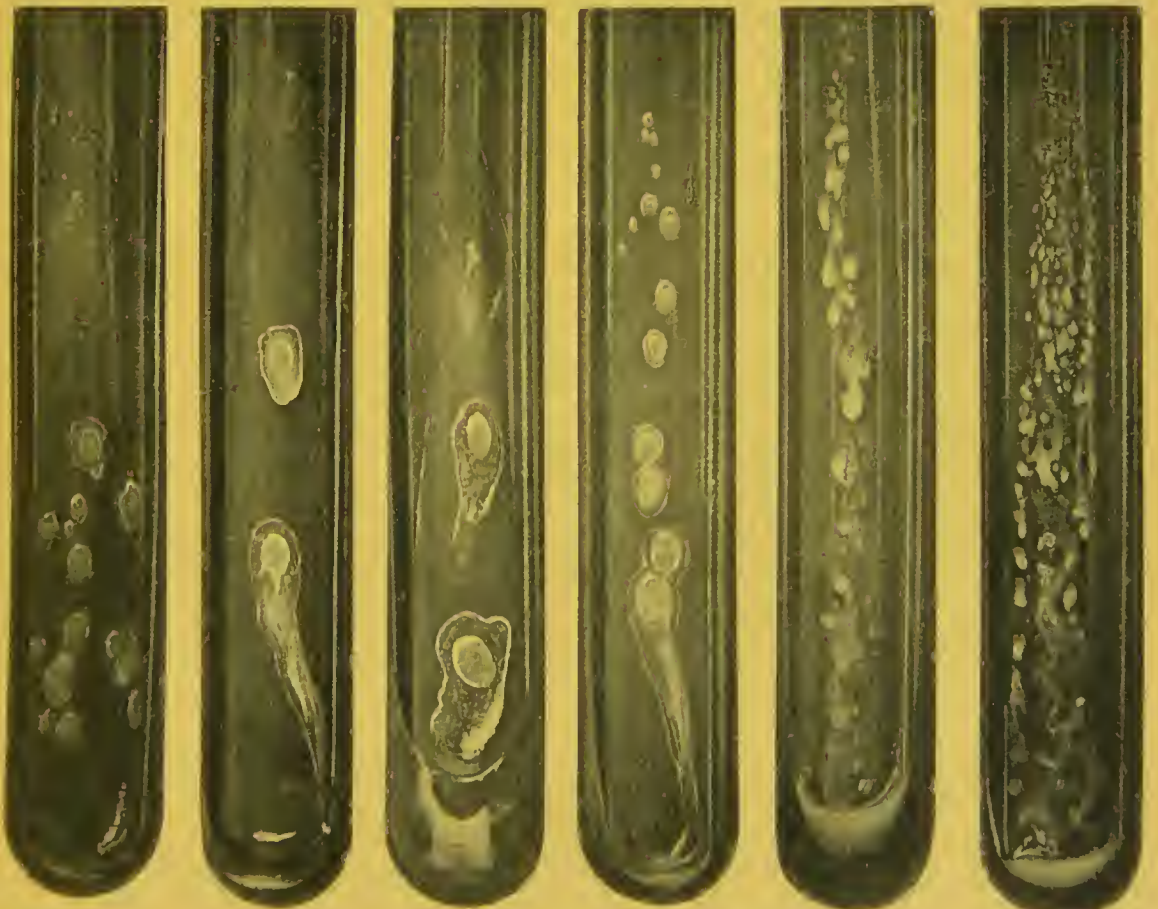
2

3

4

5

6



7

8

9

10

11

12

Abdomen : estomac congestionné contenant du sang noirâtre ; *intestins* presque normaux ; *foie* couleur jaune cire, compact, exsangue ; *vésicule biliaire* remplie de bile dense, filante, couleur vert-bouteille ; *rate* petite et normale ; *reins* ayant l'aspect de la néphrite aigue ; *vessie* contractée et contenant quelques gouttes d'urine trouble et albumineuse.

Analyse chimique du sang : urée = 4,58 0/00.

Recherches bactériologiques. — Toutes les cultures exécutées avec le sang, la rate, les reins, la bile, le liquide péricardique, ou restent stériles, ou donnent du *staphylocoque doré*. De l'urine on isole le *staphylocoque doré* et le *colibacille*. Les recherches bactériologiques pratiquées avec le *foie* ont présenté un intérêt exceptionnel. En effet, les nombreux ensemencements restèrent tous stériles à l'exception d'un seul, fait avec 3 c. c. de suc hépatique dans du bouillon lactosé.

J'y trouve un bacille que sa forme en massue me fait prendre pour le *b. ictéroïde*, qui présente en effet souvent, surtout lors de ses premiers passages dans le bouillon, et après quelques jours de culture, une tendance marquée à prendre des formes dégénératives : mais je ne pus réussir d'abord à le transporter sur ses milieux nutritifs ordinaires. C'est seulement à mon retour à Montévidéo, qu'après avoir épuisé, sans aucun résultat, mes moyens de recherche, j'inoculai toute la culture originaire, en partie sous la peau et en partie dans la veine auriculaire d'un petit lapin, auquel, en outre, je pratiquai l'inoculation sous-cutanée de 1 centimètre cube d'une forte toxine de *coli-bacille*, que je répétai deux jours de suite. Le sixième jour, le lapin mourut par infection mixte de *bacille ictéroïde*, que je pus isoler en culture pure, et de *staphylocoque doré*.

Les cultures pratiquées avec le suc parotidien du cadavre, donnèrent à l'état de pureté le même *staphylocoque doré*. Les mucosités trachéales contenaient aussi le *staphylocoque doré* et le *coli-bacille*. Dans ce cas donc, il y avait eu intoxication générale, déterminée par un nombre relativement très réduit de microbes spécifiques, et qui avait favorisé une invasion secondaire de *staphylocoque doré*.

OBSERVATION XII. — *Paul Barreiro*, Espagnol, ouvrier, âgé de 27 ans. Habitant Rio-Janeiro depuis 14 mois.

Il fut reçu à l'hôpital le 1^{er} juillet, après 10 jours de maladie et avec les symptômes suivants : céphalalgie, photophobie, gastralgie et hépatalgie, albumine dans les urines, langue saburrale, pouls irrégulier, vomissements muqueux verdâtres, et température axillaire de 38^o,5. Pas de changement jusqu'à la mort, survenue le 3 juillet, à 3 heures 15 minutes du matin, avec une température de 39^o,3 et après 12 jours de maladie environ.

Autopsie : (faite 6 heures après la mort). Peau avec de vastes suffusions sanguines et de larges zones couleur jaune intense, spécialement à la figure, au cou et à la poitrine.

Thorax : un peu de liquide dans le péricarde ; *cœur* flasque contenant du sang très foncé, encore fluide ; *trachée* extraordinairement congestionnée ; la muqueuse présente une couleur rouge vin dans toute son épaisseur et elle est recouverte d'un léger exsudat catarrhal.

Abdomen : l'estomac est congestionné et contient une petite quantité de matière biliaire ; les *intestins* sont presque normaux : le *foie* est très résistant, compact, exsangne, presque dur, de couleur jaune vif ; la *vésicule biliaire* contient une bile tellement épaisse qu'à grand'peine elle put être aspirée avec les pipettes Pasteur ordinaires ; la *rate* est très grosse, congestionnée et friable ; les reins sont néphritiques ; la *vessie* contient un peu d'urine trouble et albumineuse.

Analyse chimique du sang : urée = 4,49 0/00.

Recherches bactériologiques. — Les nombreuses cultures faites avec un abondant matériel extrait du sang, du foie, de la bile, de la rate et de l'urine, restèrent tout à fait stériles ; des reins j'isolai diverses colonies d'un bacille semblable à celui du choléra des poules et très pathogène pour les lapins.

Seulement deux tubes de gélose, ensemencés avec du sang du cœur, présentèrent dans le liquide de condensation, le développement d'une culture diffuse, peu abondante, constituée par des bacilles identiques à ceux de la fièvre jaune, mais dont l'accroissement s'arrêta bientôt.

Il ne me fut pas possible d'obtenir à Rio-Janeiro des passages successifs de ces dernières cultures, et ce fût seulement après mon retour à Montévidéo, grâce à un artifice analogue à celui employé dans le cas précédent, que je pus identifier le microbe, si péniblement isolé, avec celui de la fièvre jaune.

OBSERVATION XIII. — *Emmanuel Rodriguez de Carvalho*, Portugais, ouvrier, âgé de 17 ans. Habitant Rio Janeiro depuis 20 jours.

Il est reçu à l'hôpital le 1^{er} juillet, à 9 heures du matin, avec une température de 37°,7, étant déjà au quatrième jour d'une maladie qui présente tous les symptômes de la fièvre jaune, c'est-à-dire : céphalalgie, langue saburrale, rachialgie, vomissement bilieux, douleur épigastrique et albumine dans les urines.

Le soir, la température monte à 38°,6 ; le lendemain apparaît le *vomito*, mais le patient urine encore très bien (950 gr. d'urine en 12 heures), sa température oscillant entre 37°,3 et 37°,4. Le 3 juillet, tous les symptômes s'aggravent, l'anurie commence (100 gr. d'urine en 17 heures), et il survient du sub-délire accompagné de tous les symptômes urémiques, tandis que le *vomito* s'arrête.

On pratique le cathétérisme vésical, mais sans trouver d'urine dans la vessie ; la température se maintient toujours entre 37°,3 et 37°,2.

Le matin du 4, le malade entre en délire et présente une hypothermie de 36° : grâce à un nouveau cathétérisme, on extrait une certaine quantité d'urine contenant beaucoup d'albumine ; mais bientôt la respiration devient dyspnéique, la température descend rapidement, et le malade meurt à cinq heures de l'après-midi après 8 jours de maladie.

Autopsie : (faite immédiatement après la mort). Couleur généralisée jaune paille, avec de nombreuses taches rougeâtres distribuées en différentes parties du corps.

Thorax : cœur flasque, contenant du sang encore fluide ; abondant exsudat muco-hémorragique le long du canal respiratoire ; tissu pulmonaire sain

Abdomen : estomac congestionné et ecchymotique, presque vide ; *intestins* d'aspect normal ; *foie* exsangue, compact, dur, de couleur jaune vif ; *vésicule biliaire* contenant un peu de bile, fluide et noirâtre ; *rate* un peu augmentée de volume, congestionnée, flasque et friable ; *reins* néphritiques ; *vessie* contenant environ 100 gr. d'urine, claire, mais albumineuse.

Analyse chimique du sang : urée = 1,26 0/00.

Recherches bactériologiques. — Les cultures, pratiquées, comme toujours, en grand nombre et largement, donnèrent les résultats suivants : du *sang* on obtint quelques colonies de *colibacille* et de *staphylocoque blanc* ; du *foie*, diverses colonies de *colibacille* ; de la *bile*, aucune ; de l'*urine*, plusieurs colonies de *staphylocoque doré*, *blanc*, et de *coli-bacille* ; des *mucosilés trachéales* une quantité innombrable de colonies colibacillaires et d'une bactérie capsulée. La recherche du *b. ictéroïde* resta donc négative dans ce cas.

Par des procédés appropriés, il a donc été possible d'isoler en grande quantité, de cadavres de sujets morts de fièvre jaune, un microbe spécial, avec des caractères nouveaux, bien définis et tels qu'ils le rendent facile à reconnaître entre tous les autres observés et décrits jusqu'à présent.

Ce résultat positif n'a été obtenu, dans nos recherches, que 7 fois sur 12 cas (on doit éliminer le cas de l'observ. III puisqu'il s'agit d'un convalescent).

Dans quelques cas plus rares, on peut aussi isoler le microbe spécifique pendant la vie.

Les raisons qui expliquent pourquoi l'isolement du microbe spécifique ne peut se faire dans tous les cas de fièvre jaune sont faciles à comprendre :

1° Le *b. ictéroïde*, au commencement et pendant la maladie, se multiplie très peu dans l'organisme humain, et il suffit (comme nous le démontrerons dans un travail ultérieur) d'une petite quantité de *toxine* pour provoquer chez l'homme le tableau complet et très grave de la maladie.

En second lieu, il semble que la toxine, soit directement, soit indirectement, par l'intermédiaire des lésions profondes qu'elle détermine surtout dans les muqueuses digestives et dans le foie, facilite extraordinairement la production d'infections secondaires de toute nature.

Ces infections secondaires prennent souvent le type de véritables septicémies à *coli-bacille*, à *streptocoque*, à *staphylocoque*, etc., capables de tuer par elles-mêmes le patient, et il est à supposer qu'il en a été ainsi dans les observ. VI, VII, XI et XIII.

Enfin, il s'agit quelquefois d'associations mixtes tellement multiples que, non seulement elles attaquent ou même chassent les microbes spécifiques qui, comme nous le verrons ailleurs, sont très sensibles aux phénomènes d'antagonisme, mais elles peuvent aussi, surtout dans la période agonique, transformer le malade en une véritable culture de presque toutes les espèces microbiennes intestinales, ainsi que cela est peut-être arrivé dans les observ. I et X.

En tout cas, elles rendent toujours difficile la recherche du microbe spécifique, puisque ce dernier ne se trouve jamais seul dans l'organisme.

En effet, même dans les observ. II, VIII, IX et XI, qui peuvent être considérées comme les plus pures au point de vue bactériologique, on a toujours constaté dans le parenchyme rénal la présence du *coli-bacille*, du *staphylocoque doré* et d'autres microbes indéterminés.

Cette tendance aux invasions microbiennes secondaires dans la fièvre jaune est si prononcée que, comme nous le verrons plus tard, elle peut s'observer, non seulement dans les affections expérimentales chez les animaux, mais dans les intoxications expérimentales obtenues chez l'homme.

On doit donc en conclure que, sauf quelques cas rares, comme celui des observ. II, VIII, dans lesquels le *b. ictéroïde* a été trouvé dans l'organisme en grande quantité et à l'état de pureté relative, la recherche et l'isolement du microbe de la fièvre jaune présentent en général des difficultés techniques bien supérieures à celles que nous sommes habitués à rencontrer dans les autres maladies aiguës.

Enfin, nos recherches ayant démontré que le *b. ictéroïde* se trouve dans le sang circulant et à l'intérieur des tissus, et qu'on n'arrive jamais à le mettre en évidence dans le contenu gastro-intestinal, on doit en déduire que, contrairement à ce qu'on suppose aujourd'hui, le virus de la fièvre jaune ne réside pas dans le tube digestif, et que son poison s'absorbe peut-être à travers les parois intestinales, mais est fabriqué à l'intérieur des organes et dans le sang même.

Les recherches expérimentales ultérieures nous ont démontré, en effet, que l'important cortège de phénomènes intestinaux de la fièvre jaune est dû exclusivement aux propriétés vomitives,

nécrosantes, et hémorragipares, de la toxine spécifique, fabriquée et circulant dans l'organisme.

III

RECHERCHE DU MICROBE DE LA FIÈVRE JAUNE DANS LES TISSUS ET DESCRIPTION DES PRINCIPALES LÉSIONS ANATOMIQUES PRODUITES CHEZ L'HOMME PAR L'INFECTION AMARILE

La complication bactériologique des cas de fièvre jaune doit nous mettre en défiance contre les microbes déjà trouvés et les lésions organiques déjà décrites dans cette maladie. Rien ne dit que ces lésions n'appartiennent pas, en tout ou en partie, à des microbes qui n'ont rien de spécifique.

Par conséquent, ces recherches doivent être refaites, et, pour présenter quelque sécurité, elles ne doivent porter que sur des organes qui contiennent le *b. ictéroïde* en certaine quantité et seul; ces conditions ne sont pas faciles à trouver. Je ne les ai rencontrées que dans l'observ. II, où le *bacille ictéroïde* était abondant et à l'état de pureté absolue; seul, le rein contenait quelques rares colonies de *coli-bacilles*.

Les organes de ce cadavre, fixés d'abord dans du sublimé et puis durcis dans l'alcool, sont ceux qui m'ont servi à la recherche des microbes dans les tissus. Pour l'étude des lésions histologiques, je me suis servi de tissus convenablement fixés dans le liquide de Flemming.

Dans la rapide description qui va suivre, je ne prétends naturellement pas entreprendre l'histo-pathologie de cette maladie, mais seulement mettre bien en relief la nature et le siège anatomique de ses lésions le plus sûrement spécifiques, afin que ces connaissances puissent servir pour apprécier les résultats de mes études ultérieures sur la pathologie comparée du *bacille ictéroïde*.

Les organes qui, dans la fièvre jaune, fournissent le contingent anatomo-pathologique le plus intéressant, sont, en premier lieu, le foie, puis les reins, ensuite le tube digestif et en dernier lieu la rate.

Commençons par l'étude du *foie*.

Dans presque tous les cas, le foie est d'un volume à peu près normal et conserve sa consistance habituelle; par exception, cette consistance est un peu augmentée.

Sa couleur est jaunâtre, comparable au cuir neuf, au café au lait, à la gomme-gutte, à la feuille morte, etc. Dans certains cas, on voit des taches livides, rougeâtres ou ardoisées, surtout lorsqu'il y a de la congestion veineuse.

À la coupe, il sort toujours une petite quantité de sang, mais seulement des gros vaisseaux, car le tissu est anémié, pâle et presque desséché, comme s'il avait subi un commencement de cuisson.

Un examen soigneux démontre immédiatement une stase sanguine dans les vaisseaux périlobulaires, qui pourrait faire croire tout d'abord à cette lésion connue sous le nom de *foie noir muscade*; malgré cela, une différence capitale sépare ces deux états; dans le *foie muscade*, la stase existe dans les veines centrales, tandis qu'ici la partie jaunâtre correspond au centre du lobule et la congestion aux veines périphériques.

C'est ce qui constitue cette lésion caractéristique de l'hépatite infectieuse qu'*Hanot* a appelé d'une expression heureuse : *foie noir muscade interverti*.

Au point de vue histologique, les lésions vasculaires et cellulaires sont celles qui nous intéressent.

Les vaisseaux : on observe à la coupe que les veines périlobulaires, appartenant au système de la veine-porte, se présentent distendues et remplies de sang, au milieu duquel on trouve beaucoup d'amas irréguliers de pigment disposés en blocs. Souvent la *veine porte* présente l'endothélium épaissi, gonflé, desquamé ou rempli de granulations graisseuses : la paroi est aussi épaissie, elle contient des noyaux embryonnaires, et, dans son épaisseur, l'on observe presque toujours un haut degré d'infiltration leucocytaire.

Les *capillaires* présentent de fréquentes et profondes altérations distribuées irrégulièrement dans le tissu hépatique.

D'ordinaire leur revêtement endothélial est gonflé, trouble; le noyau de beaucoup de cellules endothéliales ne se laisse plus colorer, ce qui indique un état de nécrose de la cellule elle-même.

Sur quelques points, en effet, les capillaires se trouvent très dilatés et remplis de sang; sur d'autres, ils apparaissent à peu près détruits, ce qui amène la rupture des parois, et, par suite, des infiltrations hémorragiques, très étendues et fréquentes, qui occupent une portion du lobule ou des lobules entiers. En d'autres

parties enfin, il est facile de relever l'ischémie et presque la disparition des trabécules capillaires, qu'on peut attribuer à la compression exagérée des éléments cellulaires et à la dislocation plus ou moins accentuée de la *travée hépatique*, qui se vérifie sur sur des zones très étendues du parenchyme.

Les lésions des *cellules hépatiques* constituent le fait anatomique et histologique le plus saillant de l'intoxication. Il n'y a guère que dans l'empoisonnement par le phosphore, que les éléments du *foie sain* se détruisent avec autant de rapidité.

Ce qui frappe avant tout, lorsqu'on observe à un faible grossissement la coupe d'un foie malade, colorée avec de l'hématoxyline ou du carmin, c'est l'existence de foyers multiples d'infiltration leucocytaire, et de nombreuses zones où la *travée hépatique* caractéristique a disparu, et où l'élément de l'organe est déformé, comprimé, émietté ou dégénéré en une masse informe de résidus nucléaires, de globules sanguins, de pigment et de granules gras.

Quant au *protoplasma*, le fait commun, c'est sa *dégénérescence grasseuse*, qui est plus ou moins intense, selon les différentes parties du parenchyme, mais qui atteint en même temps et presque sans exception tous les éléments cellulaires. Elle est bien visible aussi à l'état frais, surtout si l'on a soin de dissocier la pulpe hépatique dans le chlorure de sodium, additionné d'une goutte de solution osmique.

Dans les sections fixées avec du liquide de Flemming, elle présente, en certains cas et sur quelques points, une telle intensité qu'il n'est plus possible de distinguer la structure du tissu qu'on a sous les yeux.

En effet, les gouttelettes de graisse, colorées à l'acide osmique, ne se trouvent pas toujours dans l'intérieur du protoplasma cellulaire, mais très souvent, et peut-être par l'effet même de sa destruction, elles deviennent libres, se distribuent irrégulièrement parmi les autres éléments comme une myriade de granulations noires, ou se réunissent et constituent de grosses taches noires, aussi grandes parfois que la cellule hépatique elle-même.

Lorsque le processus dégénératif est arrivé à ce degré d'intensité, l'étude des fines altérations histologiques du tissu hépatique devient impossible dans les pièces fixées avec l'acide

osmique; c'est pourquoi il est préférable de pratiquer des coupes sur les pièces fixées dans du sublimé et durcies dans l'alcool.

Ces sections se colorent avec de l'hématoxyline, ou mieux encore par la méthode *Martinotti*, safranine et acide chromique. (Voir : *Zeitschr. für Wiss. Mikrosk.* 1887. Bd IV, p. 326.)

Le premier examen de la préparation montre alors immédiatement, outre les altérations d'ensemble décrites plus haut, les fines lésions histologiques inhérentes à la cellule hépatique.

Celle-ci se montre toujours avec son protoplasma trouble, granuleux, tuméfié, infiltré souvent de pigment jaune brun ou jaune verdâtre, et d'un aspect trabéculaire plus ou moins développé, qui traduit le degré de métamorphose adipeuse subie par la cellule.

En plusieurs points, la *travée hépatique* est presque désagrégée et un certain nombre de cellules se trouvent atrophiées.

Quant aux *noyaux*, on peut dire d'une manière générale qu'ils sont moins colorables que d'ordinaire, et que même, en certains cas, où ils restent parfaitement et nettement visibles dans leurs contours, ils ne se colorent pas du tout. Il serait difficile de déterminer jusqu'à quel point ces faits peuvent entrer dans le domaine de la nécrose cellulaire, ou si on doit les considérer plutôt comme l'expression d'une nécrose hyaline ou par coagulation.

Je n'ai jamais trouvé de noyaux présentant des modifications de karyokinèse. Il est vrai que très souvent on trouve des noyaux un peu plus volumineux que les autres, à contenu clair et homogène, avec un peu de chromatine, rejetée d'ordinaire sur la périphérie; mais, évidemment, la modification subie par ces noyaux doit plutôt être considérée comme un phénomène d'*hydropisie cellulaire*, que comme un indice de karyokinèse.

Outre ces noyaux hydropiques, on trouve en grande quantité des noyaux bien plus petits qu'à l'état normal, presque atrophiés, mais sur la signification morphologique desquels il est difficile de se prononcer.

Arrivons à présent au microbe. Nous savons combien sa recherche est difficile, même quand il n'y a pas d'infections secondaires. MM. Gibier, Sternberg, etc., n'ont parfois rien trouvé sur des cadavres. Pour me garder contre cette éventualité, je commençai, dès mes premières autopsies d'orientation,



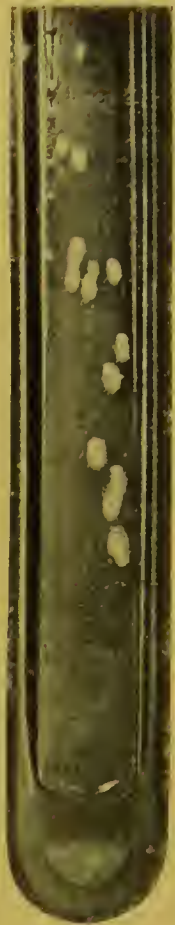
1



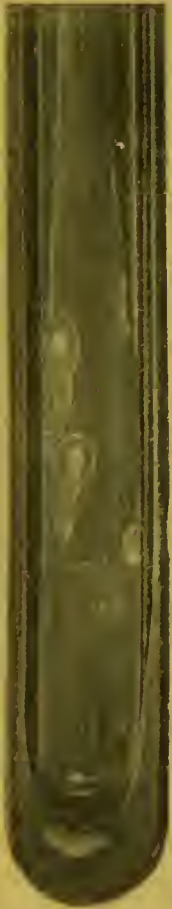
2



3



4



5



6



7



8



non seulement à fixer et à conserver tous les organes en différents milieux, mais aussi à mettre pendant 12 heures, dans l'étuve à 37°, de gros fragments de tissu hépatique, préalablement lavés à l'extérieur avec du sublimé, et suspendus par un fil dans une chambre humide, dans le but de favoriser artificiellement la multiplication des microbes qui s'y seraient trouvés en quantité trop faible pour pouvoir être isolés ou recherchés avec succès au moyen du microscope.

Cette précaution, comme nous le verrons plus tard, m'a été, en effet, d'une grande utilité, car elle m'a permis d'établir exactement le siège et la voie de diffusion du *b. ictéroïde*, surtout dans le parenchyme hépatique.

Dans cet organe, les microbes ne se trouvent pas en quantité bien abondante, et il faut examiner attentivement et longuement les préparations colorées par la méthode *Nicolle*, pour pouvoir les trouver dans quelque anse capillaire, où on les observe toujours réunis en groupes plus ou moins nombreux.

Cette tendance à se réunir en groupes dans l'intérieur des vaisseaux constitue une disposition caractéristique du *bac. ictéroïde*, dans toutes ses localisations sur les parenchyms des divers organes.

En effet, en dehors du foie, on la voit se reproduire dans la rate, dans les intestins, etc., où l'on trouve très rarement des microbes complètement isolés.

Ceci fait supposer immédiatement que la fièvre jaune est une infection du sang, et que la multiplication des microbes spécifiques se fait de préférence dans l'intérieur des capillaires, surtout au niveau de leurs sinuosités et leurs bifurcations, où les microbes trouvent plus facilement le moyen de se fixer et de coloniser.

Une démonstration très nette de ce fait nous est fournie par l'examen des coupes de foie resté dans l'étuve à 37° pendant 12 heures.

Il est clair que dans ces fragments il se fait *post mortem* une abondante prolifération des microbes spécifiques, exactement comme il arrive dans la pulpe splénique des typhiques, à laquelle on fait subir le même traitement, toutes les fois qu'on veut rendre plus faciles la recherche et l'isolement du bacille d'Eberth.

En effet, si l'on examine les sections de ce foie à un faible

grossissement, on voit des sinuosités capillaires, remplies de microbes formant des amas tellement denses que, par leur ensemble, ils reproduisent la forme des capillaires eux-mêmes ou plus exactement celle de leurs bifurcations, au niveau desquelles semble s'effectuer, comme j'ai déjà dit, la colonisation et la prolifération métastatique des germes.

L'aspect que ceux-ci prennent dans les tissus est identique à celui qu'on observe dans les cultures, sauf que leur protoplasma n'est pas toujours fortement et uniformément coloré en bleu, mais présente une structure un peu granuleuse et transparente, surtout dans les parties les plus centrales.

On trouve néanmoins, dans le foie resté à l'étuve, des microbes isolés entre les cellules et éloignés des petits foyers endovasculaires.

Ceci confirme encore davantage l'idée déjà exprimée, que la profonde stéatose de toutes les cellules hépatiques doit être attribuée à l'action directe, non des microbes, mais d'un poison très actif fabriqué par eux.

Après le foie, l'organe qui, dans la fièvre jaune, est le plus gravement et le plus souvent atteint, est sans doute le *rein*.

Les caractères microscopiques sont toujours ceux de la néphrite aiguë parenchymateuse ou hémorragique.

Au point de vue histologique, les glomérules et l'épithélium des canalicules urinaires sont le siège de l'affection.

Les altérations du glomérule ne diffèrent pas de celles qu'on est habitué à trouver dans la glomérulo-néphrite infectieuse commune. L'espace capsulaire contient presque toujours de la sécrétion albumineuse, déjà coagulée et d'aspect granuleux, contenant souvent des éléments épithéliaux nécrosés, des masses sphériques hyalines et des globules sanguins. Les vaisseaux des glomérules sont extraordinairement hyperhémisés et présentent souvent l'endothélium dégénéré en graisse ou desquamé.

Quant à l'épithélium des canalicules urinaires, il se montre en plusieurs points complètement trouble, granuleux, dégénéré ou nécrosé; les noyaux sont d'aspect normal, mais ils ont souvent perdu la faculté de se colorer; l'intérieur des canalicules urinaires contient fréquemment des masses coagulées, des cylindres hyalins et granuleux produits par de l'albumine exsudée.

Le tissu connectif interlobulaire participe peu au processus, mais parfois il se trouve œdémateux ou infiltré; les vaisseaux sanguins interlobulaires apparaissent en général hyperhémisés et, sur quelques points, dilatés, affaiblis et parfois déchirés.

Les microbes sont aussi rares que dans le foie; néanmoins, on peut toujours arriver à trouver quelque petit foyer métastatique en rapport, habituellement, avec une section vasculaire, et absolument identique à ceux que nous avons décrits dans le parenchyme hépatique.

La *rate* n'est que légèrement atteinte dans la fièvre jaune. Le plus souvent, elle est de volume normal; rarement elle se trouve un peu augmentée; c'est aussi ce qui arrive dans la diphtérie. En outre, cette petite augmentation n'a aucun rapport avec la coexistence d'une infection mixte, à laquelle on pourrait, *a priori*, l'attribuer.

Dans l'observ. II, où la rate présentait à l'état de pureté le *b. ictéroïde*, l'organe était un peu augmenté et, d'autre part, l'interrogatoire du malade excluait tout antécédent de paludisme.

Dans d'autres cas, au contraire (observ. I, VII, VIII, X, XI), où il y avait des infections mixtes ou de véritables septicémies à streptocoque, la rate se trouva tout à fait normale. C'est sans doute que la toxine ictérique, à elle seule, ne peut amener de gonflement, et que les infections secondaires sont trop tardives pour amener une réaction dans le système lymphatique.

En effet, j'ai vu que la légère tuméfaction qui s'observe parfois dans la rate est due, en grande partie, aux hémorragies parenchymateuses de la pulpe splénique.

Ces hémorragies interstitielles sont fort communes dans la fièvre jaune, et parfois elles prennent des proportions si vastes qu'on ne distingue plus ni les lacunes veineuses de la pulpe, ni le réticulum adénoïde, tandis que, sous le microscope, apparaissent de larges zones hémorragiques, au milieu desquelles on trouve des masses amorphes hyalines, qui semblent être des produits de coagulation.

En ce qui concerne les vaisseaux, on relève souvent une infiltration leucocytaire très manifeste autour des gaines artérielles et dans les gaines lymphatiques qui accompagnent les gros rameaux artériels.

Dans les éléments de la pulpe, je n'ai observé ni formes de karyokinèse ni altérations nucléaires qui méritent de fixer l'attention.

Les follicules, quand on réussit à les retrouver dans le parenchyme, ne paraissent pas altérés.

La coloration des microbes spécifiques dans le tissu splénique n'a été pratiquée par moi que dans la rate appartenant au cas n° II, qui contenait le microbe spécifique à l'état d'absolue pureté.

Leur recherche n'est pas difficile; ils se trouvent en effet relativement très répandus, surtout dans les foyers hémorragiques parenchymateux où on les observe, comme dans les autres organes, réunis en petits groupes plus ou moins nombreux, ayant le même caractère déjà décrit plus haut.

Enfin, les lésions du tube *gastro-intestinal* mériteraient un examen spécial au point de vue histologique, puisque c'est l'organe qui attire de préférence l'attention. Nous nous en occuperons brièvement, et seulement de ce qui pourra aider à l'interprétation ultérieure des fonctions toxiques du poison ictérique.

En effet, après avoir exclu, en nous basant sur le résultat de nos recherches bactériologiques, l'idée dominante relative au *siège gastrique*¹ du virus de la fièvre jaune et en avoir signalé la présence dans le sang circulant, il est certain qu'on doit chercher la cause des lésions symptomalogiques de la muqueuse digestive dans un processus inflammatoire hémotogène.

L'estomac n'est pas gravement altéré dans tous les cas de fièvre jaune. Comme nous l'avons déjà établi en étudiant le mécanisme d'une autre maladie spécifique à lésions intestinales — la fièvre typhoïde² — ces lésions peuvent se manifester avec plus ou moins d'intensité, selon la sensibilité de la muqueuse à l'action du poison spécifique.

Très probablement, le même fait se vérifie dans la fièvre jaune, puisque, à côté des cas où le tube digestif est profondément altéré, on en observe d'autres qui, cliniquement et anato-

1. Cette idée, qui paraît être acceptée presque sans discussion par les auteurs les plus sérieux qui se sont occupés de la fièvre jaune (*Sternberg, Gibier, Jones, etc.*), a été soutenue de nouveau, même récemment, par un distingué savant brésilien, le Dr *J.-B. de Lacerda*. (Voir : *Os rins na febre amarella. Rio-Janeiro, 1896, p. 6.*)

2. Voir : *Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale. 3^e Mémoire. (Annales de l'Inst. Pasteur, 1894, page 353.)*

miquement, peuvent se développer avec des symptômes morbides gastro-intestinaux relativement très légers, à tel point que le même *vomito* (gastrorragie), qui peut être considéré comme un symptôme caractéristique, peut parfois manquer totalement et être remplacé, pendant tout le cours de la maladie, par des vomissements bilieux, semblables à ceux qu'on observe dans les fièvres bilieuses paludéennes communes.

Les principales altérations histologiques, relevées dans les sections d'estomacs profondément altérés, comme, par exemple, dans ceux des observ. I et V, sont les suivantes : la surface de la muqueuse est recouverte d'une abondante couche formée de mucosité, de cellules épithéliales en dégénérescence muqueuse, de globules rouges et de leucocytes.

L'épithélium cylindrique des conduits excréteurs des glandes gastriques est absent ou frappé, à différents degrés, de métamorphose muqueuse. L'épithélium des glandes pepsinifères présente des altérations atteignant, le plus souvent, les cellules *adélomorphes* qui sont enflées, troubles, dégénérées ou réduites en amas granuleux ; tandis que les cellules *délomorphes* (de revêtement) paraissent plus résistants et conservent leur aspect et leur situation normale.

Mais ce qui domine surtout à l'examen histologique de la muqueuse gastrique, ce sont les lésions vasculaires.

En effet, les vaisseaux de la sous-muqueuse et le réseau capillaire qui emprisonne toutes les glandes gastriques se présentent extraordinairement surchargés de sang ; le tissu connectif interglandulaire est le siège d'infiltrations lymphatiques et d'hémorragies nombreuses et abondantes.

Dans ces derniers temps, on a voulu établir l'existence d'une grave dégénérescence grasseuse des vaisseaux capillaires de l'estomac, cherchant à expliquer ainsi la facile rupture et la fréquence des gastrorragies dans les dernières périodes de la fièvre jaune.

Bien que mes observations ne se basent que sur un petit nombre de cas, je crois cependant pouvoir affirmer que cette dégénérescence grasseuse des capillaires de l'estomac n'est ni constante ni aussi grave qu'on voudrait le faire croire.

Il n'est pas difficile, d'ailleurs, d'expliquer la genèse des hémorragies capillaires qui caractérisent le tableau morbide de

la fièvre jaune, par des propriétés hémorragipares, déjà découvertes et étudiées pour certains microbes (*coli-bacille*, *streptocoque*, *pyocyaneus*, *bac. typhique*, etc.).

Nous verrons, en effet, que la propriété de déterminer des congestions vasculaires et des hémorragies est un caractère saillant du poison fabriqué par le *bacille ictéroïde*.

En outre, étant admis que la dernière période de la fièvre jaune est presque constamment caractérisée par l'invasion de l'organisme par le *coli-bacille*, le *streptocoque*, etc., il est clair que l'action de tous ces microbes éminemment hémorragipares doit souvent s'accumuler et déterminer, selon l'activité des poisons et la résistance des organes, des manifestations hémorragiques d'intensité diverse dans les muqueuses en général, et dans la gastrique en particulier.

IV

MORPHOLOGIE ET BIOLOGIE DU BACILLE ICTÉROÏDE. — DIAGNOSE BACTÉRIOLOGIQUE RAPIDE DU MÊME BACILLE

Le *bacille ictéroïde* se cultive facilement dans tous les milieux nutritifs artificiels communs, solides et liquides, dans lesquels il se présente sous l'aspect d'un bâtonnet aux pointes arrondies, le plus souvent réuni en couples, d'une longueur de 2 à 4 μ et en général deux fois plus long que large. Cependant cette forme varie dans de certaines limites, suivant le milieu nutritif, l'âge, etc.

Il se colore facilement avec tous les liquides colorants ordinaires, mais il ne résiste pas à la méthode de Gram.

La coloration des cils, par la méthode de *Nicolle-Morax*, démontre la présence de cils vibratiles longs et nombreux (4-8).

Il est anaérobie facultatif. Avec la méthode de *Legal-Weyl*, on n'obtient pas la réaction *bleue* de l'indol; avec la méthode de *Kitasato*, on la voit apparaître très faible.

1° CULTURES SUR PLAQUES DE GÉLATINE. — Le développement en colonies distinctes, à la surface ou dans l'épaisseur des plaques de gélatine, constitue pour le *bacille ictéroïde* un élément diagnostique d'une grande valeur.

Si on maintient les cultures à la température d'environ 20°,

on voit déjà, après 24 heures, et à un faible grossissement, des colonies punctiformes ayant l'aspect et les dimensions des leucocytes du sang. Elles sont, en effet, arrondies, transparentes, incolores, sans noyau, et constituées par une granulation très fine et brillante. Elles ne fluidifient jamais la gélatine.

Lorsqu'elles sont très nombreuses et très rapprochées, elles cessent de croître; mais ne conservent pas leur aspect, et le plus souvent, après 6 ou 7 jours, elles commencent à devenir opaques et finissent par se transformer en autant de points noirs, tout à fait impénétrables à la lumière.

Si, au contraire, les colonies se développent en surface et un peu éloignées les unes des autres, elles continuent à augmenter de volume et deviennent sphériques, en gardant toujours leur aspect brillant et granuleux.

Peu à peu commence presque toujours à apparaître un noyau plus ou moins foncé, plus ou moins grand, central ou périphérique, mais toujours entouré d'un halo clair, d'où partent de fines granulations qui s'irradient vers la périphérie, où elles disparaissent régulièrement, en une très délicate et élégante nuance.

Arrivée à ce point, c'est-à-dire vers le 5^e jour, la colonie présente un aspect tellement caractéristique que, une fois connu, on ne peut l'oublier.

Observées à l'œil nu, les colonies apparaissent, à la lumière directe, avec un aspect laiteux, sans irisation, et à la lumière réfléchie, d'une couleur gris cire.

Par transparence et à cause de sa parfaite opacité, on distingue très bien et à l'œil nu le petit noyau.

Souvent, les colonies ne forment pas de sphères régulières; bien au contraire, elles sont déprimées d'un côté où se forme une espèce de hile contenant le noyau; dans ces cas, la colonie prend un aspect réniforme très caractéristique.

Dans des cas exceptionnels, la surface de la colonie n'est pas constituée par ces granulations fines, uniformes et brillantes que nous avons décrites plus haut, mais elle prend une élégante disposition radiaire et ondulée qui, divergeant du centre, finit par s'effacer régulièrement à la périphérie en une très légère et imperceptible nuance.

L'aspect de ces colonies radiolées atypiques est si différente

de l'aspect commun décrit plus haut, qu'il faut le bien connaître, pour éviter les erreurs de diagnostic possibles et même faciles.

Même ce petit centre germinatif, opaque, auquel nous donnons vulgairement le nom de *noyau* de la colonie, ne conserve pas toujours la forme sphérique; il prend très souvent, surtout lorsque sa situation correspond à la dépression d'une colonie réniforme, la forme d'une sphère située au milieu d'un cercle (telle que la figure connue de la planète Saturne), et ressort d'une manière particulière par son aspect noir. Il est rare de trouver des colonies sans noyau ou ayant deux noyaux périphériques.

Mais, quelle que soit la forme prise par la colonie pendant son développement, il est de règle qu'elle ne conserve pas longtemps l'aspect indiqué.

A mesure qu'elle vieillit, c'est-à-dire à partir du 5^e ou 6^e jour, l'aspect brillant de sa granulation commence peu à peu à se troubler, devient opaque, lance des reflets noirâtres et finit par devenir tout à fait noir, gardant seulement une petite zone ronde et transparente au milieu de laquelle se dessine encore le petit noyau avec une parfaite netteté.

Quand il s'agit de colonies développées dans l'épaisseur de la gélatine plutôt qu'à sa surface, l'opacité survient beaucoup plus vite, et, observées à un faible grossissement, elles apparaissent comme de petites sphères de couleur noire, comparables à des gouttes d'encre.

Cette tendance spéciale des colonies à l'opacité plus ou moins complète, constitue un autre élément important pour reconnaître sur gélatine le *bacille ictéroïde*, au milieu d'autres microbes qui se seraient accidentellement développés à côté de lui.

Toutefois, il faut remarquer à cet égard que les colonies qui se développent dans la gélatine ne présentent pas toujours le type morphologique fondamental ci-dessus décrit.

Dans certaines plaques de gélatine où, soit par l'effet de la température, soit pour d'autres causes, le développement des colonies s'effectuait fort tardivement et avec une certaine difficulté, j'ai vu assez fréquemment ces dernières présenter, dès le commencement, des formes complètement atypiques, tant par l'aspect que par la couleur.



1.



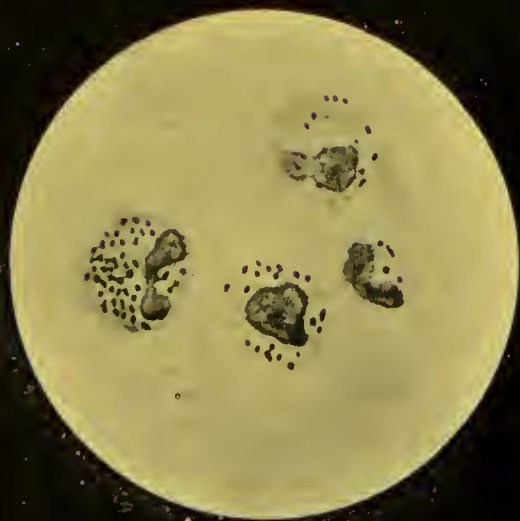
2.



3.



4.



5.



6.



Ces formes atypiques apparaissent aussi quelquefois dans certaines cultures qui se sont développées normalement, ou lorsqu'elles commencent à vieillir¹.

Dans ce dernier cas, après environ 8-10-20 jours de vie, les colonies commencent à éprouver une lente et graduelle transformation, prennent une teinte jaunâtre ou brunâtre, disposent leur surface par couches ou anneaux concentriques, formant des dessins en rosette, en gazon, en losange, et laissent apparaître des noyaux étoilés, des entrelacements réticulaires; en un mot, elles donnent lieu à une série de formes tout à fait étranges, qu'il est impossible de décrire en détail.

Ce pléomorphisme pourrait amener des confusions faciles, en particulier avec les nombreuses variétés du *coli-bacille*. C'est pourquoi j'ai cherché quelques caractères différentiels, susceptibles d'être appliqués rapidement, et que voici résumés :

1° Le développement du *bacille ictéroïde* sur les plaques de gélatine doit s'obtenir à une température supérieure à 20° C;

2° Lorsque, pour une cause quelconque, le développement régulier des colonies à la surface de la gélatine ne commence pas à s'effectuer après les premières 36-48 heures, on doit s'attendre à un développement atypique tardif;

3° Ce pléomorphisme tardif du *bac. ictéroïde* se distingue du pléomorphisme présenté par les colonies du *coli-bacille*, en ce que celui-ci a lieu constamment et en conditions normales. J'ai suivi, à travers plusieurs générations sur de la gélatine, cinq variétés de *coli-bacille* isolées de l'estomac et de l'intestin de sujets morts de fièvre jaune. Elles présentaient, au début, des formes peu distinctes les unes des autres; mais déjà, dès les premières générations, parurent des colonies pléomorphes et tout à fait différentes des types primitifs. Ces colonies nouvelles furent successivement transportées sur d'autres plaques, et, à chaque

1. Je crois devoir remarquer ici que cette description morphologique date de mes premières observations. Mes études ultérieures m'ont démontré que la *vie de laboratoire* produit des changements, parfois très profonds, dans la physionomie initiale des colonies développées sur plaques de gélatine.

Des recherches ultérieures permettront d'établir jusqu'où peut aller ce *pléomorphisme de laboratoire*.

Actuellement je crois que la description morphologique que je viens de donner est, à la rigueur, seulement applicable aux microbes récemment isolés du malade de fièvre jaune ou de son cadavre.

nouvelle génération, il se reproduit des figures toujours nouvelles;

4° Un caractère invariable, différentiel des colonies sur gélatine du *bacille ictéroïde* de celles du *coli-bacille*, résulte de ce que les premières sont toujours *incolores* et deviennent peu à peu opaques, sans avoir jamais pris cette couleur *brunâtre châtain*, plus ou moins intense, qui caractérise indistinctement toutes les colonies *coli-bacillaires*, même dans la première période de leur développement.

Cet élément différentiel servira naturellement dans les diagnostics hâtifs, car si l'on attend que les colonies du *bacille ictéroïde*, poussées à la surface de la gélatine, aient atteint leur complet développement, en prenant cet aspect sphérique ou réniforme, à noyau incolore ou noirâtre et finement granuleux, décrit plus haut, aucune confusion n'est plus possible avec les formes bien connues de *cratère*, de *feuille de vigne*, de *mer de glace*, etc., présentées par les innombrables variétés du *coli-bacille*.

Du reste, nous verrons plus tard que, contrairement à ce qui s'observe pour le choléra, pour la fièvre typhoïde et plusieurs autres maladies infectieuses, la culture sur plaque de gélatine n'est pas le meilleur procédé pour établir exactement la diagnose bactériologique du *bacille ictéroïde*.

2° CULTURES SUR LA GÉLATINE SOLIDIFIÉE. — a) Les cultures obtenues par piqûre n'offrent rien de vraiment caractéristique. A la surface et autour du trajet de la piqûre, le *bacille ictéroïde* se développe lentement, sous forme d'un petit disque, presque transparent comme une goutte de mucosité, et avec peu de tendance à s'étendre.

Quelquefois le développement en surface reste complètement rudimentaire ou manque totalement. Le trajet profond du fil de platine apparaît au contraire nettement, sous forme d'un ruban, constitué par de très fines sphères opaques, qui ne confluent jamais et se présentent plus grandes et plus distinctes sur les bords et à l'extrémité inférieure de la ligne de piqûre.

b) La culture en strie est extrêmement caractéristique, mais dans certaines conditions seulement. Si l'ensemencement est copieux, le développement s'effectue sur toute la surface, sous

forme d'une fine couche plus ou moins irisée, mais qui ne présente rien de remarquable.

Lorsque, au contraire, l'ensemencement est pauvre en microbes, fait par exemple avec une trace de sang ou un peu de suc viscéral d'un animal infecté, les colonies sont isolées et apparaissent, après quelques jours, comme de petites perles d'aspect blanc laiteux, sans aucune irisation. Dès que ces petites perles ont atteint un certain degré d'accroissement, elles peuvent s'arrêter et rester stationnaires pour toujours.

Mais, le plus souvent, surtout si les colonies se trouvent assez isolées les unes des autres, un phénomène se produit que nous décrirons plus en détail à propos des cultures sur gélose; c'est-à-dire que les colonies continuent à se développer, *coulant* vers les parties déclives, et donnant lieu à la formation de plusieurs traits sinueux qui s'entre-croisent et s'unissent en plusieurs points, descendant vers le fond du tube, comme autant de petites rigoles de blanche cire brillante.

Dans ce cas, la culture prend un aspect si particulier qu'il n'est pas possible de le décrire.

Ces petites rigoles d'aspect cireux, confluant vers le bas, forment peu à peu, au fond du tube, un petit dépôt de substance blanche et luisante. Avec le temps il se manifeste en outre, sur plusieurs points du chemin parcouru par ces rigoles, des *veines transparentes* qui contrastent singulièrement avec l'opacité laiteuse de la masse fondamentale, et font supposer que la fine pellicule externe opaque s'est fendue en quelques points pour laisser voir la masse sous-jacente, d'aspect de cire et d'une transparence parfaite.

3° CULTURES SUR GÉLOSE. — Contrairement à ce qui se vérifie pour la plupart des microbes pathogènes connus, la culture sur gélose représente pour le *bacille ictéroïde* un moyen diagnostique de premier ordre, mais seulement dans certaines conditions, que nous allons établir tout de suite.

Si avec l'anse de platine ou avec l'extrémité d'une pipette Pasteur, contenant un peu de sang ou un peu de suc splénique ou hépatique, d'un cadavre ou d'un homme chez qui il n'y a pas eu d'abondantes infections secondaires, on pratique des ensemencements en strie à la surface d'un tube de gélose solidifiée obliquement, et si l'on place ensuite ce tube dans l'étuve à 37° C,

on observe après 12-24 heures l'apparition de plusieurs colonies disséminées à la surface du milieu nutritif et plus ou moins éloignées entre elles, suivant la quantité ou le contenu microbien du matériel ensemencé.

Ces colonies n'offrent rien de remarquable. Elles sont arrondies, d'aspect grisâtre, un peu irisées, transparentes, à surface lisse, uniforme, et à marges régulières.

En laissant encore la culture dans l'étuve, les colonies continuent à croître quelque peu de la même manière, jusqu'à ce que, arrivées à un certain point, elles restent stationnaires comme celles de n'importe quelle autre espèce microbienne.

Mais si, après s'être développées, pendant 12-24 heures ou même davantage, dans l'étuve à 37°, on transporte ces cultures à la température ambiante de 20°-28°, l'accroissement successif des colonies s'effectue d'une manière tellement différente de la première qu'on est forcé de le remarquer tout de suite. En effet, après les premières 8-10 heures, on observe, autour des colonies primitives développées dans l'étuve, la formation d'un *bourrelet*, qui se distingue immédiatement par son aspect saillant, blanc opaque, à reflets nacrés, et contraste d'une manière très nette avec la partie centrale qui restetoujours plate, irisée et transparente.

Ce phénomène est si net qu'on peut l'observer même à la lumière artificielle, et, une fois connu, il laisse une impression si bien définie que, *pour distinguer immédiatement et à l'œil nu une colonie du bacille ictéroïde, au milieu de toutes les autres colonies microbiennes décrites jusqu'à présent, il suffit d'une simple inspection superficielle.*

En laissant toujours la culture à la température ambiante, le *bourrelet nacré* continue à se développer, gardant toujours le même aspect. Il grossit, devient plus proéminent et finit par entourer la colonie centrale primitive d'une sorte de bord ondulé, régulier et faisant fortement saillie.

Une fois arrivées à cette phase du développement, les colonies prennent un aspect vraiment curieux qu'on pourrait comparer à un *sceau de cire à cacheter*, dont la partie centrale, déprimée, transparente, lisse, légèrement irisée et parfaitement circulaire, est représentée par la colonie qui s'y est développée à la température de l'étuve, tandis que le *bourrelet* extérieur, très

proéminent, d'une opacité brillante et nacrée, et à contours un peu ondulés, est formé par la seconde phase du développement qui s'est effectuée à la température ambiante.

Quand les colonies se développent très loin les unes des autres, chacune d'elles croît indépendamment et forme son propre *sceau* distinct; si, au contraire, le matérielensemencé a été abondant, et si les colonies se développent à l'étuve, bien rapprochées, les *bourrelets* externes, développés tout de suite à la température ambiante, finissent bientôt par se réunir, et alors l'aspect de la culture tout entière prend un caractère excessivement curieux. Il semble qu'à la surface de la gélose on ait coulé une haute couche de paraffine opaque et qu'ensuite, avec un petit sceau circulaire, on ait pratiqué autant d'empreintes profondes, qu'il y avait de primitives colonies transparentes, circulaires, développées à l'étuve.

Les jours suivants, ce bord extérieur de la culture continue encore à se développer si la température ambiante se conserve favorable entre 20°-22°, et, si les colonies sont séparées entre elles, on observe la manifestation d'un autre caractère biologique intéressant.

Le *bourrelet nacré*, après avoir formé une espèce de cratère autour de la petite colonie développée à l'étuve, continue à croître en se dirigeant vers les parties déclives du milieu nutritif, où il tombe lentement sous forme d'un petit ruisseau de térébenthine de Venise.

Si, dans son parcours, ce ruisseau en rencontre d'autres, ils confluent et finissent par former une espèce de filet à mailles irrégulières, qui se dirigent vers le fond, en laissant derrière eux les empreintes profondes des petites colonies développées primitivement à l'étuve.

Mais, arrivées au 10^e jour, les cultures commencent à changer complètement d'aspect.

Tous les *bourrelets*, tous les ruisselets qui coulaient vers le bas, en somme toute cette partie de la culture qui s'était développée à la température ambiante, prenant cet aspect opaque nacré, déjà décrit, et s'élevant fortement au-dessus du niveau des primitives colonies développées à l'étuve, commence peu à peu à s'aplatir, presque à se *liquéfier*, à devenir transparente et, enfin, disparaît presque entièrement, en laissant seulement à

sa place une pellicule très fine et transparente qui en montre les contours passés et en garde l'empreinte.

Tandis que cette étrange métamorphose s'opère dans la partie de la culture développée à la température ambiante, les petites colonies circulaires primitives, développées à 37°, deviennent un peu plus opaques, mais restent invariables dans leur forme. Et comme les riches bourrelets externes, aussi bien que les ruisselets qui en sont nés, se sont transformés en une très subtile pellicule transparente, l'aspect final de la culture est comparable à un petit « archipel », où les îles émergentes à la surface seraient représentées précisément par les mêmes colonies développées les premières 24 heures à l'étuve à 37°, et la *surface de l'eau* par la subtile couche résiduelle de la partie développée à la température ambiante.

Comme il est facile de remarquer, on a alors une figure complètement inverse de celle que nous avons décrite aux premiers jours du développement.

En effet si, après avoirensemencé le tube de gélose, on le maintient à la température ambiante au lieu de celle de l'étuve, on voit se produire un phénomène opposé à celui qui vient d'être décrit. Les colonies qui apparaissent successivement à la surface de la gélose ne sont pas identiques à celles qui se développent à l'étuve, mais elles paraissent autant de gouttes de lait, à surface luisante, et très relevées. Si la culture est toujours maintenue à la même température, ces gouttes finissent par *couler* dans les parties déclives, et par se réunir sans présenter rien de caractéristique. Inversement, si, dès que la petite goutte d'aspect laiteux se manifeste, on porte la culture à l'étuve, elle apparaît immédiatement entourée d'un nouveau *bourrelet*, qui, au contraire de celui que nous avons décrit comme se développant à basse température, est plat, transparent et irisé, de sorte que la colonie, au lieu de présenter comme dans le premier cas la forme d'un cratère ou d'un *sceau de cire à cacheter*, présente celle d'un bouton à noyau central proéminent sur la zone périphérique.

Il est superflu de répéter que, pour la vérification de ces détails morphologiques, il faut toujours employer la gélose solidifiée obliquement en tubes, et semer le matériel en petite quantité, de manière à obtenir le développement des colonies le plus loin possible les unes des autres.

L'ensemencement d'un matériel abondant, en déterminant en effet le développement de beaucoup de colonies qui confluent rapidement, empêche l'apparition ultérieure du *bourrelet* caractéristique. Néanmoins, on observe parfois cette apparition même autour des cultures confluentes, sous l'aspect d'un fin ruban brillant et opaque qui en suit et délimite les contours extérieurs, à la surface du milieu nutritif.

Comme on le comprend facilement, ces caractères morphologiques présentés par le *bacille ictéroïde* sont entièrement originaux, et ils peuvent être utilisés dans la pratique comme *moyen rapide et sûr pour sa diagnose bactériologique*.

Dans ce but, on doit recommander avant tout la dilution la plus complète du matériel d'ensemencement, que celui-ci soit pur ou infecté par la présence de germes de différente nature.

Après avoir exécuté la dilution dans un tube de bouillon stérile, on pratiquera l'ensemencement du matériel, en passant successivement l'anse même de platine à la surface de plusieurs tubes de gélose, ainsi que l'on fait couramment pour le diagnostic bactériologique de la diphtérie ¹.

Le diagnostic bactériologique de la fièvre jaune peut donc être établi en 24-25 heures au plus et sans microscope. Il suffit de constater l'apparition du *bourrelet* caractéristique.

Le seul inconvénient qu'elle offre au point de vue pratique, c'est qu'on n'est pas sûr d'obtenir dans tous les cas, du malade ou du cadavre, un matériel qui contienne le microbe spécifique.

4° CULTURES SUR LE SÉRUM SOLIDIFIÉ. — Ce milieu nutritif est peu propice au développement du *b. ictéroïde*. L'ensemencement effectué avec une anse chargée d'une culture en bouillon, donne

1. Dans mes recherches ultérieures, je me suis aperçu que lorsque les cultures ont passé pendant plusieurs mois à travers des animaux, une partie des colonies qui se développent sur la gélose ne peut plus former son *bourrelet nacré* caractéristique.

Dans ce cas, c'est seulement un petit nombre d'entre elles qui présente l'aspect décrit plus haut.

Afin de maintenir autant que possible aux colonies ictéroïdes le caractère primitif qu'on observe toujours lorsqu'on les isole des malades ou des cadavres, j'ai l'habitude de cultiver, et d'employer toujours dans les passages successifs, les colonies qui se manifestent avec leur aspect typique complet. Ceci confirme toujours davantage l'extraordinaire tendance au pléomorphisme, manifestée par le *bacille ictéroïde* sur tous les milieux nutritifs artificiels.

En outre, ce pléomorphisme indique qu'on ne peut pas encore considérer comme définitivement achevée l'étude morphologique du microbe de la fièvre jaune.

lieu à la production d'une petite couche luisante, très transparente et à peine visible. L'accroissement est rapide, mais comme il s'arrête après 24 heures, la culture qui en résulte est très mesquine.

Quand on fait l'ensemencement avec un matériel peu abondant, les colonies qui se développent isolément apparaissent comme autant de gouttelettes de rosée, semi-transparentes et à peine perceptibles.

Les préparations colorées des microbes développés sur sérum confirment la mauvaise réputation de ce milieu nutritif. En effet on y observe des formes plus petites qu'à l'ordinaire, arrondies et semblables aux microcoques isolés ou accouplés.

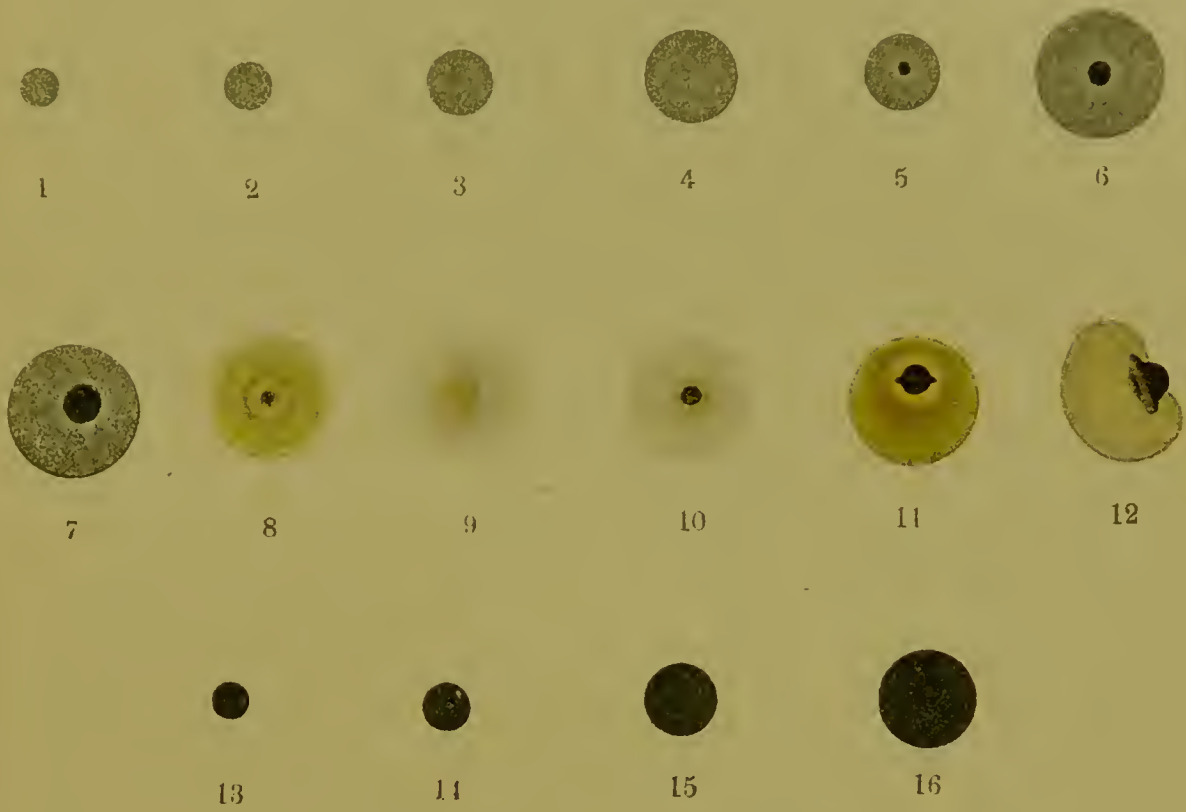
5° CULTURES SUR POMMES DE TERRE. — La pomme de terre ne se prête pas non plus bien à la culture du *bac. ictéroïde*. Celui-ci se développe en surface, sous forme d'une fine pellicule transparente, glacée, complètement invisible et qui reste bientôt stationnaire et inaltérée pendant plusieurs mois, sans jamais devenir foncée, comme cela arrive dans la culture *classique* du bacille typhique.

6° CULTURES EN BOUILLON DE VIANDE. — Le bouillon simple de *Löffler* n'est pas un des meilleurs milieux nutritifs pour le microbe de la fièvre jaune, surtout quand il est récemment isolé du cadavre, ou provient d'une vieille culture sur gélose. Dans les deux cas, les cultures sont toujours peu abondantes et montrent, même après 24 heures, des formes d'involution, représentées par des renflements terminant en forme de massues. C'est ce qui se passe aussi, comme on sait, avec le vibron cholérique.

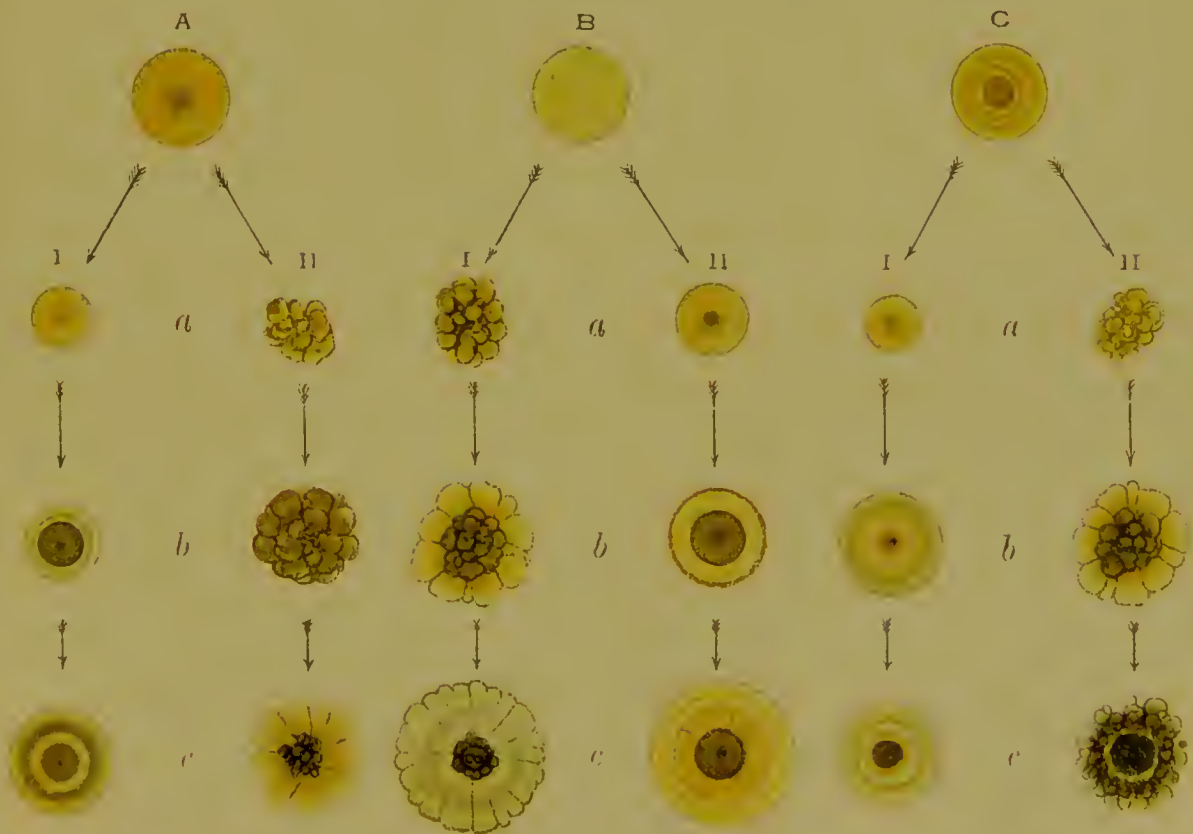
Lorsque le *bac. ictéroïde* s'est définitivement habitué à vivre sur des milieux nutritifs artificiels, la culture en bouillon s'obtient régulièrement et elle se traduit par un aspect trouble, bien appréciable, sans pellicules ni dépôts floconneux. Elle ne se fait pas bien au-dessous de 14°-16° C.

Les microbes se multiplient dès le début sous une forme régulière et un peu plus longue que sur gélose; mais, après 5 ou 6 jours, ils commencent à présenter des formes d'involution. Les cellules s'allongent, s'enflent aux pôles, présentent des nodosités, des fragmentations, des dégénération vacuolaires, etc., jusqu'à ce que, vers le 8° jour, on n'y trouve plus que des figures bizarres, absolument méconnaissables.

BACILLUS ICTEROIDES



BACILLUS COLI COMMUNIS





7° CULTURES DANS LE LAIT. — Le développement du *bac. ictéroïde* s'obtient facilement dans le lait, sans qu'il se produise, même après plusieurs semaines, de coagulation de la caséine. Toutefois ce fait, comme nous verrons plus loin, ne signifie pas que le microbe de la fièvre jaune soit incapable d'attaquer le sucre de lait et de produire de l'acide lactique.

8° CULTURES EN BOUILLON DE VIANDE AVEC LACTOSE A 2 0/0 ET CaCO_3 . — C'est le meilleur milieu nutritif liquide pour le *bac. ictéroïde*, qui s'y développe rapidement et en abondance, sans cependant y déterminer ni pellicules, ni dépôts floconneux, ni aucune fermentation apparente du sucre.

9° CULTURES EN BOUILLON DE VIANDE AVEC GLUCOSE A 2 0/0. — On obtient dans ce milieu une culture assez parfaite, mais il se fait en même temps une fermentation active de la glucose avec une abondante production de gaz.

10° CULTURES EN BOUILLON DE VIANDE AVEC SACCHAROSE A 2 0/0. — Culture abondante, sans fermentation visible du sucre. L'addition de craie amène un commencement de fermentation.

11° CULTURES SUR GÉLOSE AU TOURNESOL. — Dans ce milieu, le *bac. ictéroïde* se développe comme sur de la gélose ordinaire, seulement, à partir du 2^e ou 3^e jour, la couleur bleue du milieu commence peu à peu à tourner au rouge. Cela témoigne que le *bac. ictéroïde*, qui ne fait pas fermenter les bouillons lactosés, attaque cependant légèrement le sucre de lait.

12° CULTURES SUR GÉLATINE DE POMMES DE TERRE. — Acidité naturelle. Aucun développement, qu'on ajoute ou non de l'iodure de potassium.

13° CULTURES SUR GÉLOSE ELSNER. — Acidité naturelle avec du bouillon de pommes de terre, sulfate de quinine à 1 0/0 et acétate de barium à 0,25 0/0. Développement très lent et limité, à partir de 24 heures.

14° CULTURES DANS LE BOUILLON PARIETTI. — Le *bac. ictéroïde* peut se développer dans le bouillon de viande, en tolérant jusqu'à 9 gouttes (par 10 c. c. de bouillon) du mélange acide Parietti (eau 100, ac. phénique 5, ac. chlorhydrique 4).

15° CULTURES DANS LE LIQUIDE DE PASTEUR. — Eau 100, sucre candi 10, tartrate d'ammoniaque 0,50, phosphate de potasse 0,10. Développement peu abondant. Les microbes y conservent cependant leurs caractères morphologiques.

16° CULTURES DANS L'INFUSION DE FOIN. — Développement presque imperceptible. Les microbes s'y multiplient très peu, en présentant des formes atypiques.

V

PATHOLOGIE COMPARÉE DE L'INFECTION

Le microbe spécifique de la fièvre jaune est pathogène pour la plupart des animaux domestiques.

Comme matériel d'inoculation, dans toutes mes expériences, j'ai injecté les cultures de 24 heures dans du bouillon contenant de la lactose à 20/0 et du carbonate de chaux. Dans ce bouillon le développement du *bac. ictéroïde* est beaucoup plus rapide et plus abondant que dans le bouillon simple. L'addition du carbonate calcique sert à maintenir le milieu neutre et à révéler immédiatement la présence de contaminations microbiennes possibles, dues surtout au *colibacille*, au *staphylocoque* et au *streptocoque*.

En effet, dans les bouillons lactosés, les premiers manifestent immédiatement une fermentation active. Les streptocoques qui, isolés, ne donnent pas non plus de fermentation en donnent une assez active en présence du *bac. ictéroïde*.

La pathologie comparée du *bac. ictéroïde* se trouve résumée dans l'exposé succinct des expériences suivantes.

A. L'INFECTION AMARILE CHEZ LES SOURIS (*MUS MUSCULUS ALBINUS*). — Ces petits animaux sont extrêmement sensibles à l'action de doses très petites du virus ictéroïde. Quelques gouttes injectées sous la peau les tuent régulièrement, après une maladie de 3-5 jours.

Les symptômes présentés durant cette période n'ont rien de caractéristique : 24 heures après l'injection, l'animal commence à perdre son habituelle vivacité, devient triste et se retire dans un coin de sa cage ; il présente ensuite une sécrétion catarrhale des paupières, ferme les yeux, se refroidit et meurt.

Le tableau anatomo-pathologique est le suivant : le *foie* présente des taches blanchâtres tout à fait semblables aux *taches anémiques* bien connues de *Hanot*. En rapport avec ces taches, les cellules hépatiques, examinées à l'état frais, montrent une dégénérescence granulaire intense ; la *rate* est énormément

tuméfiée et hémorragique, et atteint parfois 3-4 fois le volume normal; les *reins* se montrent aussi très congestionnés et avec l'aspect de la glomérulo-néphrite.

Les cultures démontrent la présence de quantités innombrables de microbes, aussi bien dans le sang que dans les organes. On peut les observer en quantité dans le sang et dans la rate, même à un simple examen microscopique direct, après une coloration préalable quelconque.

Il s'agit donc d'une véritable infection septicémique, qui se manifeste après 5 jours de maladie.

Les cultures des cavités séreuses montrent un nombre de microbes parfois très insignifiant, et en tout cas bien inférieur à celui qu'on trouve dans le sang ou dans le parenchyme des organes.

B. L'INFECTION AMARILE CHEZ LES COBAYES — Le cobaye est un animal assez sensible au *bacille ictéroïde*.

L'infection peut s'obtenir indifféremment par voie sous-cutanée, péritonéale, intraveineuse ou intratrachéale.

La durée de la maladie ainsi que le résultat anatomique et bactériologique varient suivant la voie par laquelle l'infection se produit.

1° *Infection sous-cutanée*. — La dose mortelle minima ne peut se fixer. J'emploie ordinairement la dose de 0,5 cm. c. d'un bouillon-culture de 24 heures, mais les résultats ne varient guère qu'on emploie 5 cm. c. ou 0,1 cm. c.

La fièvre jaune expérimentale des cobayes est une maladie cyclique, qui ne peut être influencée, généralement, par la dose du virus inoculé.

Cette maladie dure en moyenne de 5 à 8 jours, mais la plupart des décès arrivent au plus tard le 7^e jour de maladie. Par exception, cependant, les cobayes peuvent mourir après les premières 48 heures ou seulement après 15, 20 et 30 jours. Mais, comme j'ai déjà dit, cela ne dépend pas de la quantité de la culture inoculée, mais bien des conditions spéciales de résistance de l'animal; car, dans les nombreuses séries de recherches effectuées dans le but de résoudre définitivement ce point controversé, j'ai vu mourir au 6^e ou 7^e jour, et même avant, des cobayes inoculés avec 0,1, 0,2, 1,0 cm. c., etc., et survivre jusqu'au 14^e ou 16^e jour des cobayes inoculés avec 0,5, et 2,0 cm. c.

Les phénomènes qu'on relève durant la maladie sont la fièvre et l'amaigrissement.

En effet, 24 heures après l'injection du virus, la température rectale du cobaye, qui est normalement de 38°-39° C., monte à 39°,6,-40°,8, et on observe une diminution du poids de 20-30 grammes et plus. Les jours suivants, la température monte jusqu'à 41°-41°,5 ; le poids continue à diminuer irrégulièrement, mais presque sans interruption jusqu'à la mort qui a lieu habituellement, comme je l'ai déjà dit, entre le 5^e et le 8^e jour, précédée de quelque décharge diarrhéique.

Le résultat anatomique est le suivant : le point d'injection présente parfois un œdème hémorragique ou une vaste infiltration d'aspect légèrement purulent ; les *ganglions lymphatiques* axillaires sont augmentés de volume et extraordinairement congestionnés ; à l'ouverture de la *cavité thoracique*, les *poumons* se présentent en conditions normales, parfois parsemés de petites taches ecchymotiques, et, dans les cas de très longue durée, les cavités pleurales et le péricarde se trouvent remplis d'un exsudat citrin ou hémorragique. Le muscle cardiaque est normal ; sous le sternum, la *glande thymus*, surtout dans les cas de très longue durée, apparaît fortement hypertrophiée, d'aspect pâle, presque blanc jaunâtre, purulent.

À l'ouverture de la cavité abdominale, le *péritoine* apparaît presque toujours un peu congestionné, mais, seulement dans les cas un peu chroniques, on y rencontre une petite quantité d'exsudat, d'ordinaire dense et parfois si riche en éléments lymphoïdes, qu'il a l'aspect d'un liquide lactescent ; le *foie* est toujours congestionné, mais d'aspect normal. Dans les cas chroniques seulement, c'est-à-dire lorsque l'animal vient à mourir après plusieurs jours, le foie se présente évidemment dégénéré, gris pâle et avec l'aspect noix muscade. Dans un cobaye mort après deux mois et demi, à la suite d'une seconde injection de virus, 25 grammes de substance hépatique donnèrent 1 gr. 3 de substance grasse. Néanmoins, la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques n'atteint jamais chez le cobaye cet aspect que nous avons décrit chez l'homme et que nous retrouverons plus loin chez d'autres d'animaux.

Chez les cobayes, la cellule hépatique est très résistante à l'action du poison ictérique, lequel produit au plus un trouble

granuleux du protoplasme et des phénomènes de nécrose cellulaire, très rarement suivis d'un processus se terminant par une dégénérescence adipeuse.

L'hypertrophie de la *rate* constitue le fait constant et le plus caractéristique de l'infection amarile chez les cobayes, Elle est toujours très prononcée : la *rate* atteint parfois 4-5 fois le volume normal. Dans ce cas, l'organe est rouge brunâtre, peu résistant, très riche en pulpe et facilement friable.

Le degré de cette hypertrophie dépend surtout de la durée de la maladie. Dans les cas exceptionnels d'une durée de 3 ou 4 jours, la tuméfaction splénique est peu prononcée; dans ceux qui dépassent le terme ordinaire extrême de 8 jours, elle est toujours plus marquée, et parfois extraordinaire.

Si la maladie a une longue durée (cas chroniques), la *rate* apparaît plus pâle que d'habitude : le processus inflammatoire finit par donner lieu aux altérations persistantes bien connues, représentées par l'hyperplasie de la pulpe, des trabécules, des parois vasculaires, etc.

Après la *rate*, l'organe qui appelle le plus fréquemment l'attention chez les cobayes, c'est le *rein*. Le tissu rénal du cobaye ne réagit pas contre le poison amaril avec la même intensité que celui de l'homme ou d'autres animaux. Cependant, dans les cas aigus comme dans les chroniques, cet organe se trouve toujours un peu altéré chez les cobayes.

Dans les cas aigus, il s'agit surtout de processus congestifs; dans les cas chroniques, on a évidemment affaire à une altération glomérulaire, reconnaissable même à l'œil nu.

En ce qui regarde l'*urine*, la recherche de l'albumine ne donne pas chez les cobayes des résultats dignes d'attention. Rarement, j'ai pu en démontrer la présence, en employant la preuve de l'anneau, dans des cas qui avaient duré 16-20 jours. Une seule fois, j'ai pu la révéler en très petites traces dans l'urine d'un cobaye mort après 6 jours de maladie.

Quant à l'*appareil digestif* du cobaye, contrairement à tout ce que j'ai pu établir pour le poison typhique et à l'opposé de tout ce qui se vérifie chez l'homme et chez le chien, il paraît très résistant à l'action du poison amaril. En effet, dans la plupart des autopsies pratiquées sur des animaux morts par infection sous-cutanée (et qui s'élèvent déjà à plusieurs milliers), j'ai rencontré

le tube intestinal presque tout à fait normal, sauf une légère distension ou un état congestif général, plus ou moins marqué, et qui est commun à toutes les infections expérimentales. Seulement dans quelques cas, très aigus (mort survenue après 36-48 heures), j'ai pu observer dans le tube digestif tous les signes d'une gastroentérite aiguë, de larges portions de l'intestin grêle se trouvant remplies de sang.

Mais ce qui représente le fait le plus saillant de l'infection amarile expérimentale chez les cobayes, c'est moins le tableau des altérations morbides, que le résultat bactériologique.

En effet, quiconque considère *à priori* la longue marche cyclique de cette infection chez les cobayes, se trouve plus porté à considérer le processus morbide comme une intoxication que comme une infection commune.

Néanmoins les cultures, faites avec le sang et les viscères des cobayes qui meurent après la période habituelle de 6-8 jours, démontrent une abondance extraordinaire de microbes répandus dans tout l'organisme, surtout dans la rate. Les cobayes meurent donc d'infection à forme septicémique.

A mesure que la mort s'éloigne du terme ordinaire indiqué plus haut, les microbes trouvés à l'autopsie deviennent moins abondants.

Ils commencent à diminuer, puis à disparaître, d'abord du sang circulant, où ils sont toujours moins abondants même dans les formes aiguës, ensuite des reins et enfin du foie.

La rate est l'organe où l'on trouve toujours des microbes, même après une longue maladie. Seulement, dans quelques cas d'une durée exceptionnelle (40-50 jours), l'animal peut mourir d'intoxication et de cachexie, et le cadavre se présenter stérile.

Après avoir établi le fait assez curieux d'une septicémie qui tue les animaux après une maladie fébrile de 7 jours, il restait à étudier la façon de se comporter des microbes inoculés dans l'organisme pendant cette période cyclique.

Dans ce but, j'ai inoculé, en même temps, plusieurs séries de cobayes, que je sacrifiais de 12 en 12 heures, en pratiquant des cultures comparatives du sang et des viscères, jusqu'au moment où la *période cyclique* terminée, ils commençaient à succomber spontanément.

De cette façon, j'ai pu vérifier l'ordre suivant de faits : après

12 heures, les microbes inoculés sous la peau apparaissent déjà dans la rate d'une façon constante; ce n'est qu'en cultivant de grandes quantités de sang dans des milieux liquides qu'on peut obtenir alors des cultures positives.

Après 24 heures, on obtient des cultures positives même avec le foie.

Du 2^e au 5^e jour inclusivement, sauf des exceptions, les cultures restent complètement stériles, ou montrent la présence de quelques rares microbes et seulement dans la rate. Au 6^e jour, il se fait une brusque invasion générale des microbes dans le sang et les organes, ayant toujours son siège principal dans la rate, de telle sorte qu'au 7^e jour, c'est-à-dire lorsque la mort arrive spontanément, la multiplication générale et abondante des microbes prend le type d'une véritable septicémie.

Cette façon de se comporter des microbes ictéroïdes, dans l'organisme des cobayes pendant la maladie que nous avons décrite, mérite de fixer toute notre attention, non seulement parce que, comme nous verrons plus loin, le même fait se répète aussi chez les lapins et les singes, mais parce que ce type infectieux, expérimental, présente beaucoup d'analogies avec celui qui se vérifie spontanément chez l'homme,

Un dernier fait curieux de l'infection sous-cutanée chez les cobayes, c'est l'absence complète ou l'extrême rareté des microbes dans les cavités séreuses.

En effet, même dans les cas de développement très rapide, les cavités pleurales et péritonéales restent le plus souvent stériles ou donnent lieu à de rares colonies, l'examen microscopique du liquide péritonéal montre parfois la présence de grands phagocytes remplis de microbes, sans que ceux-ci puissent se rencontrer à l'état libre.

Cela contraste singulièrement avec le résultat de la plupart des infections expérimentales, surtout de celles qui sont dues au *colibacille* ou au *bacille typhique*, lesquels, comme on le sait, quel qu'en soit le mode de pénétration dans l'organisme, trouvent toujours, surtout dans la cavité péritonéale, un milieu électivement favorable à leur localisation et à leur multiplication.

2^o *Infection péritonéale.* — Ce mode d'infection chez les cobayes ne présente d'intérêt qu'en tant qu'il établit un fait que nous utiliserons bientôt, et qui est en rapport avec tout ce que

nous venons de dire relativement aux localisations séreuses du *bacille ictéroïde*, et avec ce que nous avons signalé à propos de l'infection chez les souris blanches.

En ce qui regarde la durée de la maladie, la voie péritonéale l'abrège un peu. Le plus souvent les cobayes meurent en 4 jours, présentant un amaigrissement considérable et un abondant exsudat séro-fibrineux du péritoine. Pour tout le reste, le résultat anatomo-pathologique est identique à celui qu'on trouve chez les cobayes tués par infection sous-cutanée.

Par exception et indépendamment de la dose du virus (qui fut une fois de 10 c. c.!), la mort peut arriver à la fin du terme ordinaire, c'est-à-dire 6-7 jours.

En ce cas, l'exsudation péritonéale est d'ordinaire hémorragique et les lésions des viscères sont beaucoup plus accentuées; le *thymus* est extraordinairement hypertrophié, la *rate* est très volumineuse, les *reins* sont enflammés et l'*urine* peut présenter de l'albumine, des corpuscules gras et même des spermatozoïdes.

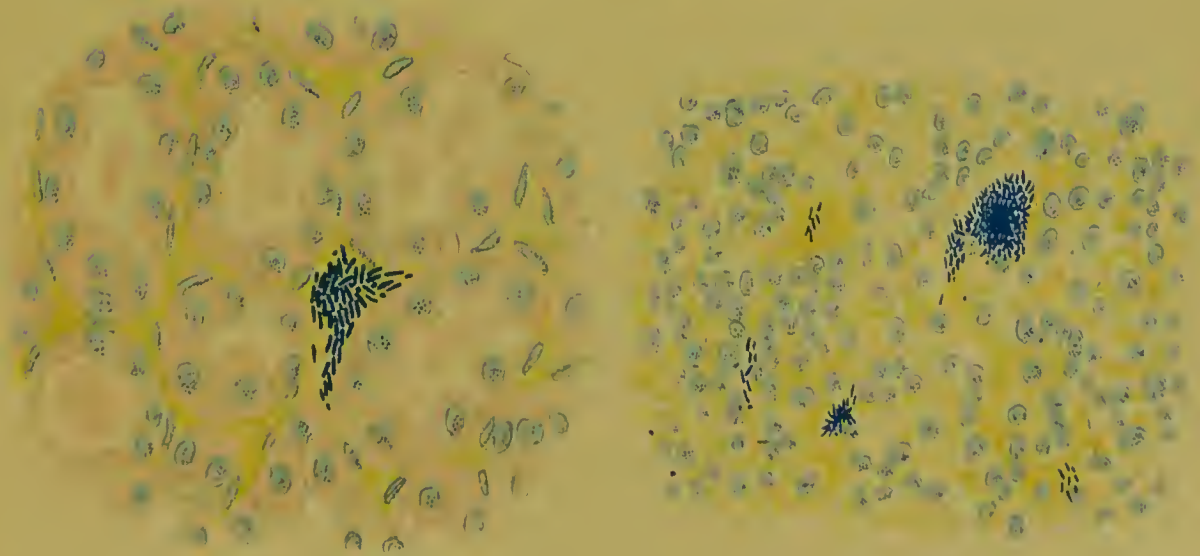
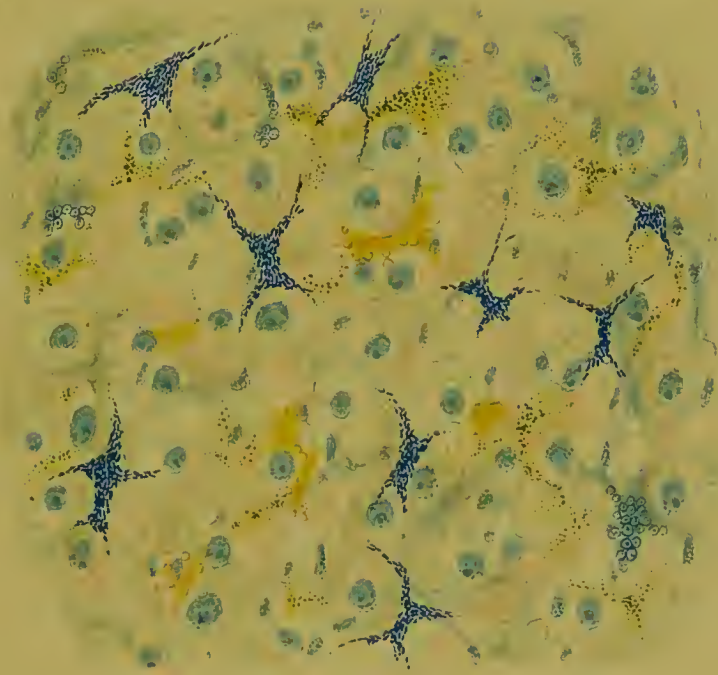
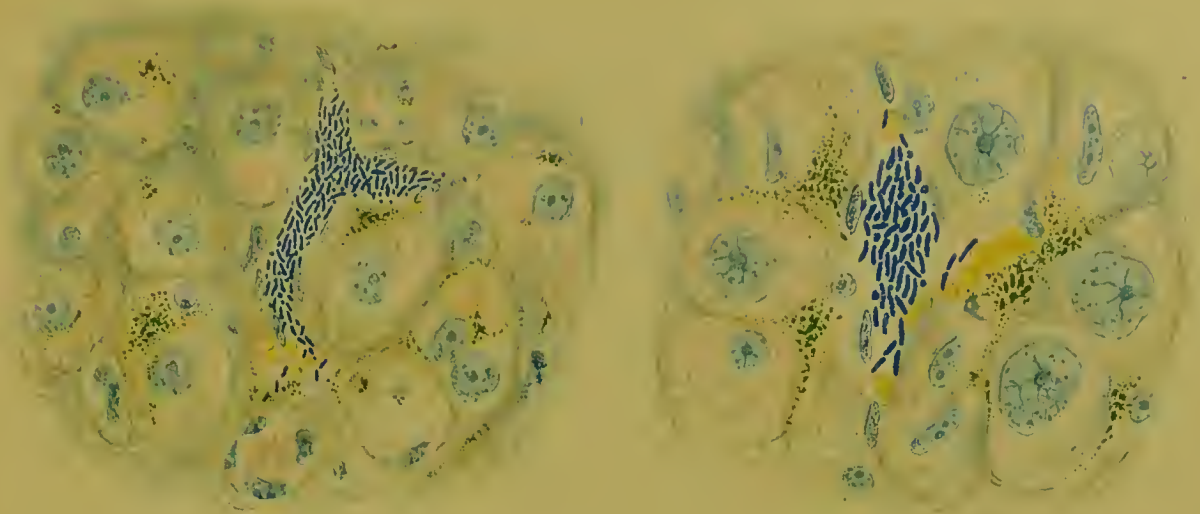
L'infection est toujours générale et à type septicémique comme dans tous les autres cas, mais le point intéressant est que la sécrétion péritonéale, quelle qu'en soit la nature, présente une quantité très faible de microbes, nullement en rapport avec leur nombre si abondant dans tout le reste de l'organisme.

En outre, l'examen microscopique de la sécrétion péritonéale démontre bien rarement la présence de bacilles libres : ils se trouvent tous généralement dans l'intérieur des leucocytes polynucléaires.

Cela nous amène à établir que *le bacille ictéroïde, même dans les cas où, après avoir vaincu la résistance naturelle de l'organisme, il produit une infection générale, a toujours de la peine à vivre et à se multiplier dans les grandes cavités séreuses.*

3° *Infection intraveineuse.* — L'injection du virus dans les veines, de même que l'infection péritonéale, abrège parfois la durée de la maladie. Quant aux lésions anatomiques et à l'action des microbes dans l'organisme, le résultat en est identique à celui qu'on obtient au moyen des injections sous-cutanées.

4° *Infection par les voies respiratoires.* — Ce mode de contagion offre, même au point de vue pratique, un certain intérêt,





puisqu'e, comme on le sait, il reste encore à établir quelle est en réalité la voie de pénétration du virus dans l'organisme humain.

Je produis l'infection en injectant directement dans la trachée, après la trachéotomie, une goutte de bouillon-culture de 24 heures.

La mort de l'animal survient, règle générale, au bout de 16 à 48 heures. Dans les cas les plus rapides, on trouve à l'autopsie une pneumonie lobulaire bilatérale, avec congestion intense de la plus grande partie du poumon, et exsudat séreux ou légèrement hémorragique dans la plèvre. Le péritoine contient d'ordinaire un peu de sécrétion citrine, le foie et la rate sont congestionnés, les intestins sont diarrhéiques et présentent une entérite desquamative.

Le recherche bactériologique est *négative le plus souvent*. Rarement, on trouve quelques microbes dans l'exsudat pleural et dans la rate.

Lorsque les cobayes meurent après deux jours, le résultat anatomique est *absolument négatif* : il n'y a pas trace de processus inflammatoires dans les poumons; on ne trouve même pas la moindre altération dans les viscères; même la rate garde son aspect normal.

L'examen bactériologique démontre seulement la présence de petites quantités de microbes dans les poumons *en apparence sains* et, comme toujours, dans *la rate*.

Donc, dans les cas d'infection chez les cobayes par la voie respiratoire, le *processus morbide a moins le type ordinaire d'une infection générale, que celui d'une véritable intoxication*.

On ne peut laisser passer inaperçues les analogies qui lient étroitement ce résultat à ceux qu'on obtient souvent dans la fièvre jaune humaine, lorsqu'on trouve le cadavre absolument stérile ou simplement contaminé par quelques microbes d'infections secondaires.

Quelle qu'e soit la voie de pénétration du virus et la durée de la maladie chez les cobayes, celle-ci se développe toujours sans infections secondaires. Les cultures qu'on obtient à l'autopsie sont complètement pures.

En ce qui regarde la virulence des microbes, je dirai en général que le *bac. ictéroïde* conserve assez bien et longtemps sa virulence dans les cultures artificielles.

Des cobayes qui meurent dans la période cyclique ordinaire, on retire un virus doué d'une activité toujours constante.

Dans les cultures provenant des cas où la mort est survenue exceptionnellement en 2 ou 3 jours, on n'observe aucune augmentation de la virulence ordinaire. Injectées à d'autres cobayes, elles reproduisent invariablement la période cyclique ordinaire de la maladie.

J'ai observé parfois que la mort survenait en 36-48 heures après des injections de cultures provenant de chats et de singes.

Mais ce fait n'est pas constant, et, en outre, cette augmentation de virulence est tout à fait transitoire : au 2^e passage, tout revient à son état normal. Je n'ai pas réussi à obtenir chez les cobayes une maladie à marche très aiguë et constante.

En résumé, la maladie déterminée chez les cobayes par le *bac. ictéroïde* présente les caractères principaux et constants suivants : adénites axillaires et inguinales et lésions hépatiques dégénératives dans les cas chroniques. On rencontre plus rarement des entérites, des néphrites et de l'albuminurie ; et plus rarement encore des épanchements hémorragiques dans les séreuses.

Le tableau bactériologique est celui d'une *infection* dans les cas où la pénétration du virus a été faite par voie sous-cutanée, intraveineuse ou péritonéale, et celui d'une *intoxication* dans les cas d'infection par les voies respiratoires.

C. L'INFECTION AMARILE CHEZ LES LAPINS. — Le lapin peut être considéré comme l'animal de choix pour l'infection amarile expérimentale. Il est doué d'une sensibilité plus grande que celle de tout autre animal de laboratoire, et il a sur les cobayes eux-mêmes les avantages suivants : il meurt toujours dans une période fixe, ne présente jamais la maladie chronique, quelle que soit la dose de virus employée, et peut être tué régulièrement en 48 heures par injection intraveineuse.

Il est utile de faire remarquer à cet égard que, pour les expériences sur les lapins, il n'est pas indifférent d'employer des cultures provenant des cobayes ou réciproquement.

En général, le virus passé à travers les cobayes, tout en se conservant très actif pour ces derniers, s'atténue un peu pour le lapin, et réciproquement, le virus passé par les lapins s'atténue pour les cobayes. Cependant, il ne s'agit pas là d'un fait constant.

Une double série de recherches instituées dans le but d'établir l'importance de ce fait m'a donné les résultats que je résume dans le tableau suivant.

Le virus des lapins provenait de 67 passages successifs et non interrompus, obtenus par injection intraveineuse.

Le virus des cobayes provenait d'une série indéterminée de passages successifs obtenus toujours de cobaye à cobaye, depuis le commencement de mes travaux.

Les injections furent exécutées par voie sous-cutanée.

VIRUS PASSÉ A TRAVERS LES LAPINS

	Dose de la culture inoculée.	Mort après :		Dose de la culture inoculée.	Mort après :
Lapin 1°	0,1 c. c.	48 heures	Cobaye 1°	0,1 c. c.	22 jours
» 2°	0,2 »	7 jours	» 2°	0,2 »	17 »
» 3°	0,5 »	5 »	» 3°	0,5 »	23 »
» 4°	1,0 »	5 »	» 4°	1,0 »	10 »
» 5°	2,0 »	5 »	» 5°	2,0 »	5 »

VIRUS PASSÉ A TRAVERS LES COBAYES

	Dose de la culture inoculée.	Mort après :		Dose de la culture inoculée.	Mort après :
Lapin 1°	0,1 c. c.	3 jours	Cobaye 1°	0,1 c. c.	3 jours
» 2°	0,2 »	8 »	» 2°	0,2 »	7 »
» 3°	0,5 »	7 »	» 3°	0,5 »	10 »
» 4°	1,0 »	8 »	» 4°	0,0 »	5 »
» 5°	2,0 »	8 »	» 5°	2,0 »	6 »

Malgré les grandes oscillations dans les résultats de ces expériences, ce qui arrive très souvent dans l'infection amarile expérimentale, il se dégage pourtant de l'ensemble le fait que je viens de signaler : *Les cultures passées par les lapins sont pour ces animaux beaucoup plus actives que les cultures passées par les cobayes, et réciproquement.* L'atténuation du virus qui provient des passages à travers des animaux d'espèces différentes, devient bien plus manifeste chez les cobayes que chez les lapins, parce que ces derniers, comme je l'ai déjà dit, sont aussi beaucoup plus sensibles que les premiers à l'infection amarile.

Il est probable que, sur les tableaux ci-dessus, on ne manquera pas de relever une particularité réellement curieuse. Dans les deux séries des lapins et dans la dernière des cobayes, ce sont les plus petites doses de virus qui ont tué dans le plus court espace de temps.

C'est un fait que j'ai eu l'occasion de vérifier plusieurs fois dans d'autres séries de recherches, mais dont il m'est impossible de donner l'explication, d'autant plus qu'il ne se répète pas d'une manière constante.

L'infection expérimentale chez les lapins peut être déterminée par les mêmes voies que chez les cobayes.

1° *Infection sous-cutanée.* — La dose minima mortelle n'est pas déterminée, mais on peut la considérer comme très faible, puisqu'on obtient toujours la mort des animaux dans la même période de temps, c'est-à-dire entre 4 et 5 jours, aussi bien en injectant 0,4 c. c., que 2 c. c. Par exception, la mort peut survenir dans un espace de temps beaucoup plus court.

Les phénomènes objectifs présentés dans le cours de la maladie n'ont rien d'intéressant.

L'animal a des hyperhémies et une diminution constante du poids du corps, mais il reste avec le même aspect et bien portant, même lorsque les microbes se trouvent en quantité dans le sang. Le processus biologique de l'infection chez les lapins est à peu près le même que chez les cobayes, avec cette seule différence que l'invasion générale des microbes dans l'organisme se fait longtemps avant la mort.

En effet, en sacrifiant de 12 en 12 heures des lapins inoculés en même temps avec une dose de 0,5 c. c. de bouillon-culture, voici ce qu'on observe : pendant les premières 24 heures, tous les organes se trouvent stériles, mais, à partir de la 36^e heure, les cultures du sang et du foie sont positives et celles de la rate montrent le *b. ictéroïde* en quantité innombrable; au 3^e jour, tout l'organisme est déjà envahi, la rate est déjà hypertrophiée et farcie de microbes. Il est facile d'obtenir aussi d'abondantes cultures du sang circulant, même 24 heures avant la mort, en tirant de la veine auriculaire quelques gouttes au moyen d'une pipette effilée.

Le résultat anatomique est le suivant : hypertrophie considérable des ganglions axillaires et inguinaux, surtout de ceux

qui correspondent au côté de l'inoculation; dans la cavité thoracique, la glande *thymus* apparaît ordinairement hypertrophiée et congestionnée; les poumons sont intacts. A l'ouverture de la cavité abdominale, les *masses intestinales* se montrent énormément distendues et diarrhéiques, et on trouve parfois dans la cavité abdominale une certaine quantité de liquide hémorragique. La *rate* est toujours hypertrophiée et présente, chez les lapins comme chez les cobayes, le caractère constant et presque spécifique de l'infection amarile.

Le degré de cette tuméfaction splénique n'est pas toujours identique, mais la rate présente à peu près le même aspect que la rate pneumococcique : elle est de couleur rouge brun, tuméfiée, consistante, et sèche à la coupe. L'examen histologique des coupes fixées à l'alcool ou au liquide de Flemming, démontre une infiltration hémorragique énorme de tout le tissu splénique, en particulier sous la capsule; les éléments propres de la rate se trouvent désagrégés ou réunis en tout petits groupes, au milieu d'une grande étendue de sang extravasé. Les microbes s'y rencontrent en abondance, mais ils sont réunis, comme chez l'homme, en petits amas compacts, situés au milieu des amas sanguins.

Le *foie* est toujours très congestionné et de couleur foncée. A l'examen histologique (fixation au liquide de Flemming et coloration par la méthode Martinotti), on voit de suite une énorme congestion vasculaire de tout l'organe; les veines centrales, de même que le réseau capillaire environnant, sont tellement dilatées et gorgées de sang que la travée cellulaire se trouve souvent extraordinairement comprimée et réduite. En quelques points, le protoplasma cellulaire se présente moins granuleux, presque raréfié ou contenant des vacuoles, et parfois diminué de volume; mais il garde toujours ses contours nets.

Les noyaux sont le plus souvent intacts; dans le *tissu* connectif périlobulaire, il existe toujours, à un degré variable, une infiltration leucocytaire souvent très remarquable.

Chez le lapin on observe un commencement de *stéatose* de la cellule hépatique, mais dans des proportions très limitées.

La plupart des cellules ne sont pas atteintes; mais, dans le champ du microscope, on trouve toujours de nombreux groupes de gouttes de graisse, de diverses dimensions, colorées en noir .

par l'acide osmique. Ces gouttelettes adipeuses sont situées dans le tissu hépatique sans règle fixe, tantôt en petits amas, tantôt sous forme de chaînettes ou de fines granulations irrégulièrement distribuées.

On n'observe jamais de gouttes de grandes dimensions, analogues à celles qu'on rencontre dans le foie des animaux plus grands et que nous avons décrites chez l'homme.

Les reins présentent chez les lapins, plus fréquemment que chez les cobayes, des altérations de nature inflammatoire. Les affections glomérulaires et les hémorragies de la substance corticale y sont très fréquentes. L'examen histologique montre toujours un gonflement trouble de la plupart des épithéliums, dont une grande partie se trouve très souvent en complet état nécrotique et réduite en amas informes, granuleux et sans noyau.

L'intérieur des *tubuli* se trouve considérablement réduit et parfois rempli de *détritus*, d'éléments épithéliaux et de cylindres hyalins, parfois très étendus, et contenant dans leur intérieur des cellules épithéliales.

En quelques points, ces cellules épithéliales sont tombées de la coupe et alors le cylindre prend un aspect *fenêtré*.

Les glomérules présentent parfois des anses vasculaires privées d'épithélium; mais en général elles paraissent simplement remplies de sang en excès. Les vaisseaux sanguins du tissu connectif interlobulaire sont aussi, en différents points, engorgés, présentant, le long de leur axe, des dilatactions lacuneuses dont la dimension atteint, bien des fois, le diamètre des sections des *tubuli*, et qui sont visibles même à l'œil nu, dans les pièces durcies à l'alcool, sous forme de petites raies brônâtres, qui se dirigent perpendiculairement à la partie corticale, en suivant le cours des canalicules.

Les hémorragies interstitielles étendues, accompagnées de destruction d'une grande partie de tissu rénal, ne sont donc pas rares. En ce cas, la zone hémorragique apparaît comme une couche compacte, uniforme, de fibrine coagulée, au milieu de laquelle on trouve accumulés des globules sanguins et des sections transversales entières de *tubuli* rénaux, désagrégés en bloc du reste du tissu.

En ce qui regarde la *dégénérescence graisseuse*, elle est très

peu accentuée, seulement dans le centre de quelques *tubuli* où, au milieu de détritits épithéliaux dégénérés, on observe parfois quelques granulations noires très fines.

Quant à l'*urine*, elle peut se trouver en quantité variable, parfois limpide, et parfois extrêmement riche en sédiment. La présence de l'albumine n'est pas constante.

Les résultats des recherches bactériologiques sont les suivants : les microbes se trouvent répandus dans le sang et dans les organes en quantité innombrable et à l'état de pureté absolue ; seulement, dans la cavité péritonéale, ils sont toujours très rares et en grande partie englobés par les leucocytes. Il s'agit donc d'une véritable septicémie, beaucoup plus grave que celles que nous avons décrites chez les souris et les cobayes.

Comme l'infection amarile ne prend jamais chez les lapins la forme chronique, les altérations anatomiques sont limitées à celles que nous avons décrites jusqu'ici.

2° *Infection intraveineuse*. — Elle ne diffère des précédentes que dans la durée de la maladie et l'intensité des lésions anatomiques.

En conservant le virus dans son état de plus grande activité au moyen de passages successifs, on parvient à obtenir, comme règle fixe, la mort des lapins en 48 heures, par l'injection intraveineuse (dans une veine marginale de l'oreille) de 0,1 c. c. d'une bouillon-culture de 24 heures.

La seule différence qui existe entre le résultat anatomique de l'infection par voie sous-cutanée et celui de l'infection par voie intraveineuse, est représentée par la tuméfaction de la rate, qui, dans ce dernier cas, est toujours un peu moins prononcée.

Malgré cela, on peut considérer comme fréquents les cas dans lesquels on trouve une tuméfaction splénique marquée, même dans le cas de l'infection intraveineuse. En outre, la distribution des microbes dans les tissus n'est pas celle que nous avons décrite plus haut, dans les lapins qui meurent par infection sous-cutanée. En ce cas, en effet, nous avons vu que les *bac. ictéroïdes* se réunissent en petits amas, ce qui les fait apparaître presque toujours dans les sections sous la forme de petits tas. Quand, au contraire, le lapin meurt en 48 heures par infection intraveineuse, les microbes apparaissent sur les coupes distribués

irrégulièrement parmi les tissus, où ils ne forment presque jamais de groupes nombreux.

Parfois on observe de plus l'entérite hémorragique; une seule fois j'ai observé un cas typique d'hémoglobinurie. La vessie était en ce cas complètement remplie d'urine, de couleur rouge-bordeaux; l'examen microscopique ne révéla pas la présence de globules rouges. Il s'agissait donc de pigment sanguin dissous et passé à travers le rein. Cet organe se présentait en effet, des deux côtés, gravement altéré. Il était extraordinairement congestionné, dans presque sa moitié, d'une couleur noirâtre et de consistance molle.

La constatation de ces résultats, bien qu'extrêmement rares, constitue un argument de plus à l'appui de la grande importance qu'on doit attribuer à la disposition individuelle, dans l'analyse des phénomènes morbides dus à un même virus.

3° *Infection par les voies respiratoires.* — Ce mode d'infection est sûr, mais il n'est pas aussi constant par rapport à la durée de la maladie.

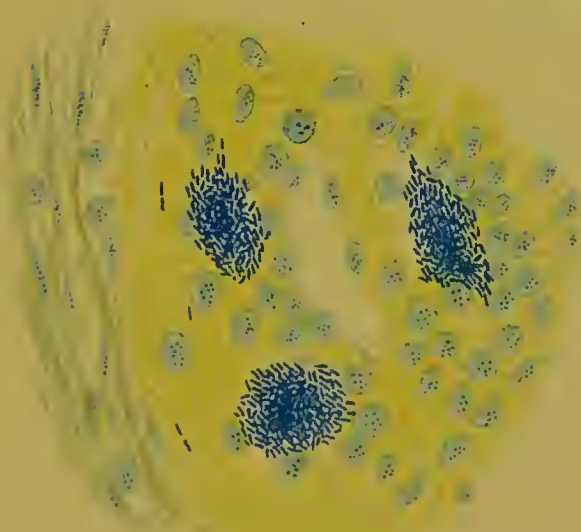
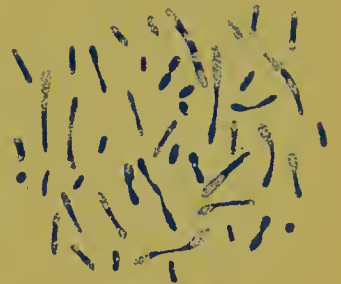
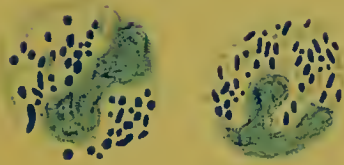
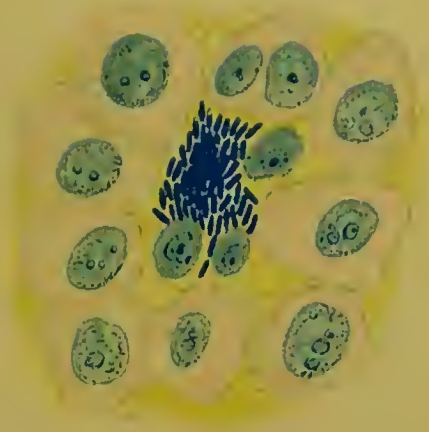
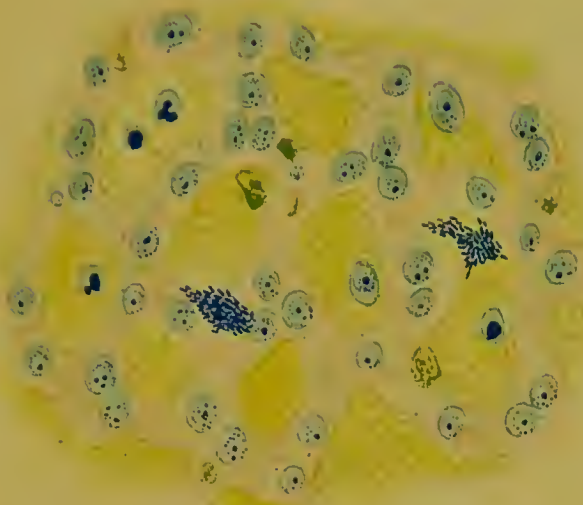
En effet, la même dose de 2 ou 3 gouttes de bouillon-culture, inoculée directement dans l'appareil bronchial, par la trachéotomie, peut tuer en 46 heures, comme en 5 ou 6 jours.

Dans le premier cas, les lésions anatomiques se limitent à de très petits foyers d'infiltration pulmonaire et à des congestions viscérales diffuses. La rate apparaît cependant déjà un peu tuméfiée et les intestins sont distendus et diarrhéiques.

Dans les cas à durée plus longue, les poumons sont œdémateux et avec de nombreux foyers de pneumonie lobulaire; parfois on observe aussi des lobes pulmonaires entiers atteints d'un vrai processus d'hépatisation rouge; les ganglions lymphatiques bronchiaux sont hypertrophiés et la tuméfaction splénique est énorme.

Le tableau bactériologique est toujours celui d'une septicémie. L'exsudat pulmonaire est riche en microbes, comme toutes les autres humeurs de l'organisme.

Les cavités séreuses, dans les cas à marche très aiguë, sont généralement tout à fait stériles; dans les cas qui se prolongent de quelques jours, elles sont envahies à leur tour par une certaine quantité de microbes, dont le nombre est bien inférieur à celui qu'on trouve dans les organes ou dans le sang circulant.





Dans ce genre d'infection, qui peut être considéré comme une des plus graves, se répète donc le fait déjà observé dans l'infection amarile des souris et des cobayes, c'est-à-dire la résistance des cavités séreuses à la localisation du *b. ictéroïde*.

En résumant donc nos résultats sur l'infection amarile expérimentale des lapins, nous trouvons comme phénomènes constants le cours cyclique de la maladie, les adénites axillaires et inguinales, l'hypertrophie de la glande thymus et la tuméfaction splénique. En outre, le virus est capable de déterminer dans les lapins : la néphrite, l'entérite, l'albuminurie et l'hémoglobiurie; enfin, parfois, il peut y manifester des propriétés hémorragipares.

D. L'INFECTION AMARILE CHEZ LES CHIENS. — Le chien est l'animal le plus avantageux, pour faire ressortir les étroites analogies anatomiques et symptomatologiques qui existent entre la fièvre jaune expérimentale et la fièvre jaune humaine.

Mais, comme sa sensibilité est moindre que celle du cobaye et du lapin, l'injection du virus doit être pratiquée par voie intraveineuse et à dose plus élevée, impossible à indiquer d'avance pour chaque cas, car elle est influencée par la grandeur, l'âge et la race de l'animal.

Cependant, une fois le processus infectieux déterminé, il se manifeste et se développe avec une violence de symptômes et une complication de lésions telles qu'il rappelle le tableau clinique et anatomique de la fièvre jaune chez l'homme.

Il est impossible de tracer un tableau morbide général, comme nous l'avons fait pour les cobayes et les lapins, chez lesquels la maladie revêt un type presque constant. Chez les chiens, les résultats des expériences varient presque d'un cas à l'autre. Les seules exceptions sont celles où la mort survient par septicémie très aiguë en 12-24 heures. Il vaut donc mieux rapporter quelques expériences parmi les plus typiques.

EXP. I. — Chien de kg. 10,200.

12 août 1896. — Température rectale 38°,2. Injection intraveineuse de 10 c. c. d'une culture-bouillon de 24 heures.

Peu après l'injection, l'animal est pris d'un *tremblement* général : il présente le vomissement, la diarrhée et le ténésme vésical. Après une heure environ, il ne peut se tenir debout, la dyspnée se manifeste, le tremblement augmente, il se jette par terre et tombe en coma.

13 août. — L'animal garde la position du jour précédent et présente les

mêmes symptômes. La température rectale est à 39°,7; il urine beaucoup et il présente un catarrhe aigu des conjonctives et du nez. Il ne touche pas à sa nourriture.

14 août. — Le même état comateux continue, ainsi que le jeûne.

15 août. — Poids kg. 8,400; les conditions générales sont pires, l'adynamie et l'abstinence sont complètes, la diarrhée est profuse, mais l'animal réussit à avaler un peu d'eau et vomit très rarement. Il reste dans cet état pendant 9 jours, c'est-à-dire jusqu'au 21 août, où une kératite bilatérale survient : les deux cornées sont opaques et infiltrées de pus. Le même état comateux persiste, interrompu seulement par de continuel et violents accès de toux rauque. L'examen des urines démontre la présence d'une grande quantité d'albumine.

23 août. — L'animal est complètement aveugle et ne réussit pas encore à se tenir sur ses pattes; outre la kératite et la *broucho-pneumonie* il se manifeste un coryza aigu et violent, qui empêche la respiration par les narines : le chien est obligé de respirer la bouche ouverte; et, comme il se trouve étendu par terre dans un état de somnolence ininterrompu, la fermeture instinctive des mâchoires détermine à chaque instant de violente attaques d'asphyxie, suivie d'accès de dyspnée. Il commence à prendre quelques aliments.

Il sort des narines une abondante sécrétion catarrhale de couleur vert clair. Je soupçonne la présence de pigments biliaires dans le sang et je pratique une petite saignée de la jugulaire : le sérum extrait du caillot est *lactescent* et de couleur *vert olive*. Cette couleur vert olive est propre au sérum des convalescents de quelques maladies de fièvre jaune, chez lesquels l'ictère est très développé.

31 août. — Poids kg. 6,800. Temp. rectale 39°2'. L'œil droit est guéri de la kératite, mais le gauche présente encore la cornée infiltrée de pus dans sa chambre antérieure.

1^{er} septembre. — Poids kg. 7,020. La température est redevenue presque normale (38°,7), mais les conditions générales de l'animal sont toujours mauvaises. Il est toujours étendu par terre; la toux est continuelle, le catarrhe nasal plus abondant, la respiration excessivement dyspnéique, la faiblesse extrême.

Il continue dans cet état presque sans variations jusqu'au :

15 septembre. — Poids kg. 7,540. Temp. rectale 38°,5. Les articulations des membres antérieurs sont tuméfiées, enflammées et douloureuses. L'examen des urines démontre toujours l'existence de grandes quantités d'albumine. Enfin, les conditions générales ne paraissent s'améliorer que vers le 28 septembre, c'est-à-dire 46 jours après le commencement de la maladie.

Peu à peu le chien commence à se remuer et à se nourrir plus abondamment; il n'a plus de fièvre et les yeux sont complètement guéris. Les tuméfactions articulaires persistent encore.

Le 14 octobre suivant, c'est-à-dire 63 jours après l'injection du virus et 46 jours après l'entrée en franche convalescence, je pratique une nouvelle saignée et je sépare du caillot un sérum *lactescent* (analogue à celui qui a été récemment signalé chez l'homme néphritique) mais sans pigment et

doué d'un faible pouvoir préventif chez les animaux. Le chien resta par la suite en vie et fut destiné à la vaccination.

Le 9 mars 1897, c'est-à-dire 7 mois après, il pesait kg. 14,800 et avait reçu en tout, par injections intraveineuse, 300 c.c. de culture en bouillon et plusieurs cultures sur gélose.

Exp. II. — Chien jeune de kg. 5,120.

1^{er} septembre 1896. — Temp. rectale 38°6. Injection intraveineuse d'une culture sur gélose délayée dans 1 c. c. de culture en bouillon.

Immédiatement après l'injection, le chien vomit tout le contenu de l'estomac et, après une heure environ, il tombe en profond coma.

Il meurt dans la nuit du même jour.

AUTOPSIE -- Dans la *cavité thoracique*, rien de remarquable; *cavité abdominale*, *rate* et *foie* très congestionnés; *estomac* dilaté et rempli de liquide sanguinolent; la *muqueuse gastrique* est tuméfiée et tellement congestionnée qu'elle présente la couleur *rouge vineux*, caractéristique de la gastrite aiguë générale. Tout le canal intestinal offre la muqueuse également tuméfiée, rougie et de la même couleur que la muqueuse gastrique; en plusieurs points, on observe des *ecchymoses*, et le contenu de l'intestin grêle est représenté par une énorme quantité de mucosités et de sang.

Il s'agit d'une vraie entérite hémorragique des plus graves.

Les *cultures* démontrent la présence du *b.ictéroïde* dans tous les organes et en quantités innombrables.

Exp. III. — Chien de kg. 7,800.

2 septembre 1896. — 41 heures, m. : injection intraveineuse d'une culture sur gélose, délayée dans 1 c. c. de bouillon-culture.

1 heure s. : Le chien a vomi abondamment, il est accroupi et présente une respiration accélérée et dyspnéique.

2 heures s. : Il est toujours étendu et se plaint continuellement, saisi d'un tremblement général. Les mâchoires sont ouvertes et de la langue pendante coule abondamment du liquide gastrique mêlé de sang.

Une photophobie intense se manifeste.

A. 2 h. 30, le chien continue à pousser des cris plaintifs, il est complètement abattu, allonge le cou pour respirer librement, comme s'il était menacé d'asphyxie: la diarrhée sanguine apparaît. A 2 h. 40, il meurt.

AUTOPSIE. — *Cavité thoracique* : poumons avec taches *ecchymoliques*; *cavité abdominale* : *rate* un peu congestionnée, *foie* avec de nombreuses taches jaunâtres. L'examen microscopique pratiqué à l'état frais, grâce à l'emploi de l'acide osmique, montre les cellules hépatiques déjà riches en gouttes de graisse. Les *reins* sont congestionnés; l'*estomac* présente une muqueuse extraordinairement tuméfiée et si congestionnée qu'elle a une couleur générale rouge vin très marquée; les *intestins* présentent, dans toute leur étendue, une muqueuse d'une couleur rouge écarlate, tuméfiée, recouverte d'exsudat catarrhal, et, en plusieurs points, hémorragique; les parois intestinales, observées extérieurement, ne présentent rien d'anormal.

Les *cultures* démontrent la présence de grandes quantités de *b. ictéroïdes* dans tous les organes, mais surtout dans la *rate*.

Exp. IV. — Chien de kg. 8.

3 septembre 1896. — 11 h. m. Injection intraveineuse de 5 c. c. de bouillon-culture.

1 h. s. : l'animal est triste, en proie à un frisson général et à de violents efforts de vomissement. Il a déjà rejeté tout le contenu stomacal (environ 1,000 gr. d'aliments à peine digérés).

6. h. s. : Les efforts de vomissement deviennent moins intenses, mais l'animal est complètement abattu.

4 septembre. — Les conditions générales sont meilleures, mais l'adynamie et l'abstinence des aliments n'ont pas tardé à survenir.

Les jours suivants, on ne remarque rien de nouveau dans l'état général toujours mauvais. La diminution du poids du corps est progressive et constante. Le 15 septembre, le poids est descendu à kg. 6,440, et les déjections apparaissent tachées de sang.

19 septembre. — Le poids est encore descendu à kg. 5,540 et de continues entérorragies surviennent, elles se répètent les jours suivants jusqu'au 25, où l'animal meurt, après avoir maigri jusqu'à kg. 5,040.

AUTOPSIE. — *Cavité thoracique* : les *poumons* sont normaux; le *sang* du cœur, très épais et à demi coagulé, présente une consistance et une couleur semblables au goudron de Norvège; *abdomen* : le *foie* est couleur *feuille morte* avec de très nombreuses taches d'étendue variable, couleur *jaune chamois*.

L'examen microscopique à l'état frais, avec l'acide osmique, montre non seulement *toutes les cellules hépatiques* en proie à une dégénérescence grasseuse extraordinairement intense et diffuse, mais de nombreuses et grosses gouttes de graisse complètement libres, à tel point que l'acide osmique finit par noircir presque toute la préparation; la *rate* est un peu augmentée de volume et flasque; les *reins* présentent les signes d'une néphrite grave, avec dégénérescence grasseuse diffuse, reconnaissable même à l'œil nu par l'aspect presque jaunâtre du parenchyme; la *vessie* est fortement contractée et contient quelques gouttes d'urine fortement albumineuse; l'*estomac* et les *intestins* remplis d'un liquide couleur *café*; dans les parties supérieures de l'intestin grêle, la muqueuse est recouverte d'une abondante mucosité couleur jaunâtre, mais les parois intestinales ont un aspect presque normal, à l'exception de quelques points plus ou moins atteints d'inflammation catarrhale.

Les *cultures* du sang et des viscères permettent de constater la présence d'une grande quantité du *bac. ictéroïde* mêlé de *coli-bacille*.

L'analyse chimique du sang a révélé une quantité durée égale à 4,27 0/00.

Exp. V. — Chien de kg. 3,630.

8 septembre 1896. — 10 h. m. : Injection intraveineuse d'une culture sur gélose délayée dans du bouillon.

Deux heures après l'injection, l'animal a vomi tout le contenu gastrique. A 4 h. s., il est très mal, souffre de photophobie, vomit continuellement et présente de la diarrhée sanguine : Adynamie complète.

Il meurt dans la nuit.

AUTOPSIE. — *Thorax* : congestion pulmonaire; *abdomen* : rate hypertrophiée, noire, engorgée, friable; *foie* exsangue, desséché, avec des zones de dégénérescence graisseuse et plusieurs points ecchymotiques; on observe dans *l'estomac* la muqueuse de couleur rouge vin, avec de nombreuses ecchymoses sous-muqueuses, présentant l'aspect d'une gastrite hémorragique très aiguë; tout le *canal intestinal* présente la muqueuse dans le même état, c'est-à-dire tuméfiée, de couleur rouge-vin, avec beaucoup d'ecchymoses et tous les signes de l'entérite aiguë par cyanure de potassium. Le contenu intestinal est composé d'une quantité extraordinaire de matière visqueuse, couleur chocolat avec des stries sanguines; les *reins* sont congestionnés; la vessie est contractée et vide d'urine.

Les *cultures* démontrent la présence de grandes quantités de *bacilles ictéroïdes* dans les organes, et d'une petite quantité dans le sang.

Exp. VI. — Chien de kg. 4,650.

9 septembre 1896. — A 10 h. m. Injection intraveineuse de 2 c. c. de bouillon-culture.

Quelques heures après l'injection, l'animal commence à faire des efforts de vomissements et finit par expulser tout le contenu gastrique; il reste un peu abattu et adynamique, mais, les jours suivants, il revient à peu près aux primitives conditions générales satisfaisantes, quoique la température reste à 40° environ 4 jours de suite.

Le poids du corps diminue aussi d'une manière sensible.

19 septembre. — Cependant, après 40 jours, il n'est descendu qu'à kg. 4,080; la fièvre a disparu complètement, l'état général est excellent; je pratique une seconde injection endo-veineuse de 2 c. c. de culture en bouillon.

Après cela, le poids du corps diminue de nouveau rapidement, l'état général s'aggrave, surtout l'adynamie qui s'accroît davantage et, le 24, apparaît la diarrhée sanguine. Le 26, l'animal se trouve très mal; le 27, il est étendu, immobile dans sa cage, dans un état comateux profond, interrompu seulement par des gémissements et des accès de dyspnée.

28 septembre. — La mort survient.

AUTOPSIE. — *Thorax* : poumon gauche un peu congestionné, sang du cœur, en grande partie liquide et très pâle. *Abdomen* : foie gros, sec, de couleur rouge tirant à l'orange (semblable au foie de l'empoisonnement phosphorique) avec de nombreuses taches jaunes. L'examen microscopique démontre une dégénérescence graisseuse diffuse de toutes les cellules hépatiques; la *vésicule biliaire* est intacte et contient de la bile excessivement épaisse de couleur jaune or; *rate* grosse, tuméfiée, rouge foncé, friable; les deux *reins* présentent tous les caractères macroscopiques du *gros rein blanc*; à la surface on trouve plusieurs taches hémorragiques; la section permet de voir le parenchyme blanc sale, anémié, très peu résistant; la *vessie* est fortement contractée et ce n'est qu'au moyen d'une pipette que je parvins à recueillir quelques gouttes d'urine limpide, mais qui se coagule immédiatement au contact de la chaleur; la *muqueuse gastro-intestinale* n'offre ni congestion ni hyperhémie d'aucune espèce, mais elle est tuméfiée, de cou-

leur gris sale, et atteinte d'un processus catarrhal manifeste, dont l'abondante sécrétion remplit presque complètement le canal digestif qui ne contient pas de substances alimentaires.

Les *cultures*, pratiquées avec du sang et différents organes, montrent une quantité innombrable de *bacilles ictéroïdes*.

Le sang contient 3, 15 0/00 d'urée.

Exp. VII. — Chien de kg. 3,300.

10 octobre 1896. — 9 h. m. : Injection endoveineuse de 2 c. c. de bouillon-culture.

Les premières heures suivantes, l'animal présente les symptômes ordinaires déjà indiqués dans les autres expériences, c'est-à-dire : adynamie, vomissement, ténésme vésical et diarrhée.

La température de 38°₆ monte à 40°-40°₇ et reste telle jusqu'au 13. Le 14 et le 16, elle est à 39°₇. Le 16, elle remonte à 40°. Comme le 17, elle descend à 39°₁, je pratique une nouvelle injection endoveineuse de 5 c. c. de bouillon-culture.

18 octobre 1897. — La mort arrive précédée de *vomissements sanguins* et d'entérorragies.

AUTOPSIE. — *Thorax* : rien de remarquable ; *abdomen* : le *foie* est fortement dégénéré et parsemé de taches pâles couleur *feuille morte*. L'examen microscopique à frais, avec de l'acide osmique, démontre une dégénérescence graisseuse diffuse de toutes les cellules hépatiques ; la *rate* est grossie et présente plusieurs taches d'infarctus sanguins ; les *reins* présentent les signes de la néphrite aiguë très intense ; la *vessie* est contractée et contient quelques gouttes d'urine très albumineuse ; l'*estomac* est dilaté, la muqueuse tuméfiée et de couleur rouge sang, les *intestins*, remplis de mucus blanc jaunâtre, présentent aussi la muqueuse très épaissie et de couleur rouge écarlate.

Les *cultures* démontrent l'absence de microbes dans le sang et l'urine, leur extrême rareté dans le foie et leur présence en petite quantité dans la rate.

Exp. VIII. — Chien de kg. 4,060.

15 octobre 1896. — 9 h. m. Température rectale 38°₅. Injection intra-veineuse de 5 c. c. de bouillon-culture.

Après l'injection, l'animal offre les symptômes généraux déjà décrits, mais, vers le soir, il se remet un peu.

Les jours suivants, malgré une température oscillant toujours entre 39°₇ et 40°, et une diminution constante du poids du corps, il se trouve en des conditions générales satisfaisantes.

23 octobre. — Huit jours après l'inoculation du virus, l'état du chien commence cependant à s'aggraver, présente de la diarrhée, de la somnolence, de la photophobie et du *vomissement couleur café*.

24 octobre. — Il tombe dans un état comateux profond, et meurt le 25.

AUTOPSIE. — *Thorax* : les *poumons* se présentent ecchymotiques sur quelques points ; *abdomen* : le *foie* est de couleur jaunâtre, parsemé de taches

couleur *cuir naturel*. L'examen microscopique à frais, avec de l'acide osmique, montre les cellules complètement remplies de petites et de grosses gouttes de graisse; la *rate* est petite, desséchée, consistante, avec divers amas hémorragiques; les *reins* offrent une néphrite parenchymateuse diffuse; la *vessie* est contractée et contient environ 1 c. c. d'urine très albumineuse; l'*estomac* et les *intestins* sont remplis totalement d'une grande quantité de liquide *couleur café* qui, examiné au microscope, paraît constitué de bactéries de diverses espèces, de flocons épithéliaux, de globules et de pigment sanguin. La muqueuse de l'intestin grêle, dans toute son étendue, est tuméfiée, de couleur chocolat, avec de vastes ecchymoses, et recouverte d'un vernis muqueux, épais, résistant, de couleur rouge café. En plusieurs points, les *plaques de Peyer* se montrent énormément tuméfiées, proéminentes et ulcérées; tout autour il existe une infiltration hémorragique vaste et intense.

Les cultures avec du sang et divers organes donnent pour résultat la présence du *bac. ictéroïde* mêlé au *streptocoque*. Ce dernier prédomine dans la rate et sang, mais il est en quantité inférieure dans le foie et les reins.

Le sang contient 2,46 0/00 d'urée.

L'étude histologique des lésions anatomiques a une grande importance dans la fièvre jaune expérimentale du chien, car ses résultats sont identiques à ceux de la fièvre jaune chez l'homme.

Chez le chien, comme chez l'homme, la stéatose des organes et surtout de la cellule hépatique, représente une altération spécifique et partant constante.

A l'état frais, et sur les coupes des organes fixés au liquide de Flemming, l'aspect des tissus est parfaitement identique à celui qu'on observe chez l'homme.

Le *foie* est, comme on le comprend, l'organe qui est atteint de préférence. L'altération anatomique générale qui appelle immédiatement l'attention consiste en une dilatation capillaire qui, en certains endroits, devient tellement exagérée qu'elle simule presque un tissu angiomateux. Les sections des vaisseaux prennent les formes les plus variées et les plus irrégulières et, souvent, aux points de confluence, on trouve de grandes lacunes. Les colonnes hépatiques situées entre les capillaires sont réduites, parfois, à de subtiles trabécules, constituées par des cellules fortement altérées dans la forme, le plus souvent diminuées de volume, troubles, granuleuses et, en certaines parties, complètement détruites et réduites à des amas globuleux méconnaissables. Les noyaux des cellules, en général, se colorent peu (coloration à la safranine) et se montrent très pâles, tantôt gonflés, tantôt atrophiés. Le protoplasma cellulaire est

complètement altéré, il a perdu son aspect granuleux et offre une dégénérescence grasseuse tellement grave et diffuse, qu'elle ne peut se comparer qu'à celle qu'on rencontre chez l'homme ou dans les empoisonnements par le phosphore. Toutes les cellules sont atteintes à divers degrés.

Dans quelques-unes la dégénérescence se manifeste sous forme de petites granulations noires; dans d'autres il apparaît comme de grosses gouttes de graisse qui finissent par remplir tout le réticule; dans d'autres enfin la stéatose est si complète que toute la cellule est représentée par une tache noire uniforme, à contours un peu sinueux, et souvent avec une fenêtre circulaire dans la partie centrale, qui représente le noyau presque incolore ou détruit. L'aspect de ces *cellules grasses* peut se comparer à celui de quelques cellules nerveuses colorées en noir par la méthode osmio-bichromique de Golgi.

En observant les coupes à un faible grossissement, l'intensité du processus stéatogène apparaît encore plus claire. Le tissu hépatique se montre formé comme d'un réticulum irrégulier, constitué par les éléments hépatiques, dont les mailles se présentent parfois, sur un long trajet, complètement noircies par l'acide osmique, de telle sorte que la préparation prend un aspect curieux que la planche xiv peut faire comprendre mieux que toute description.

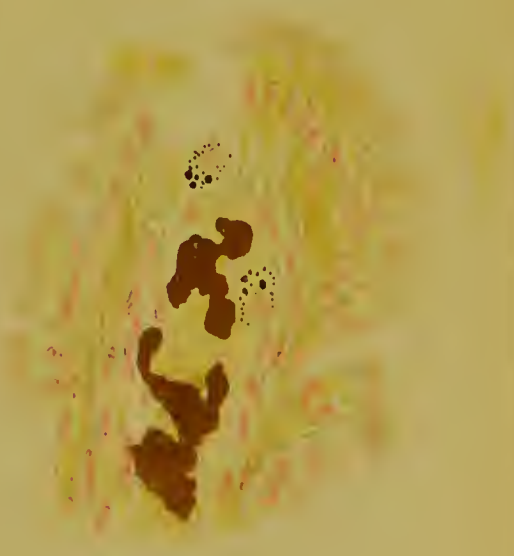
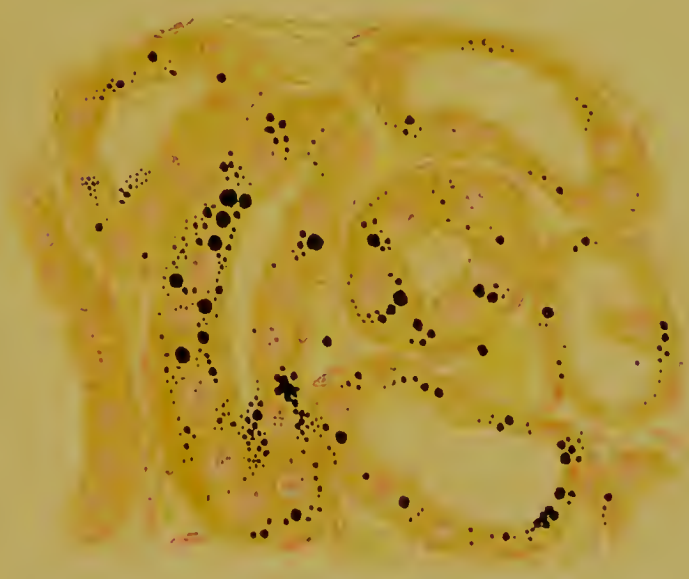
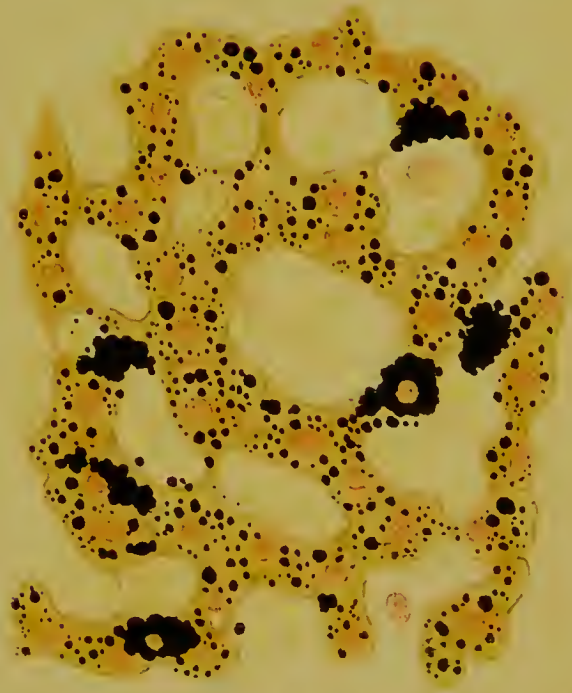
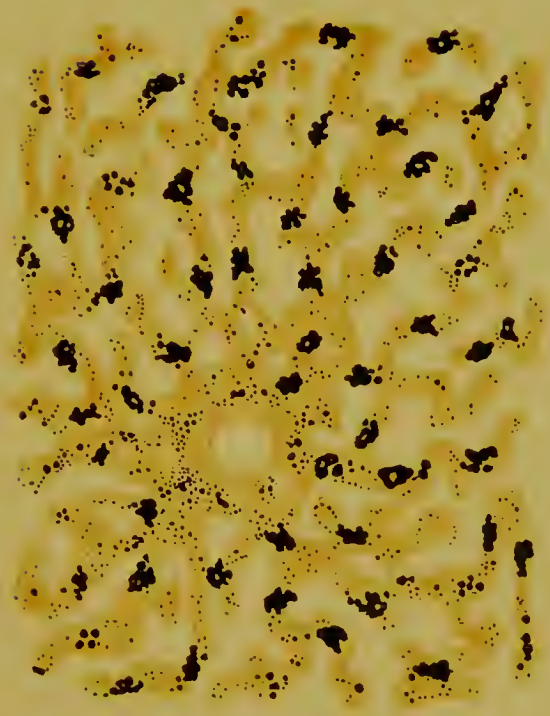
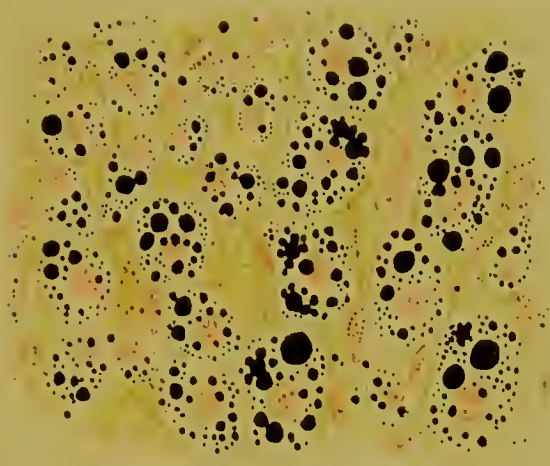
Il s'agit de séries entières de cellules hépatiques complètement transformées en un amas de substance grasseuse qui conserve parfois la forme des cellules primitives, et d'autres fois se réduit à une série de grosses gouttes de graisse.

L'analogie de ce processus stéatogène dû au *bacille ictéroïde*, avec celui qui produit l'empoisonnement phosphorique, ne pourrait être plus évidente.

Pour les pouvoir mieux comparer, j'ai déterminé chez des cobayes, des lapins et des chiens l'empoisonnement phosphorique, en introduisant le poison par la voie gastrique.

A ma grande surprise, j'ai observé que, chez les deux chiens empoisonnés avec le phosphore et morts environ 2 jours après l'administration du poison, la stéatose du foie était bien moins accentuée que celle qu'on observe dans l'infection amarile.

En effet, les gouttes de graisse étaient très rares et apparais-



saient distribuées parmi les cellules hépatiques plutôt que dans le protoplasma même.

La cellule hépatique se montre en général beaucoup plus intacte.

Après le foie, dans l'infection ictéroïde du chien, ce qui mérite d'être pris en considération, ce sont les *reins*.

Le processus dégénératif prend ici aussi des proportions très graves, bien que moins accentuées que dans le foie.

Les cellules des canalicules urinaires sont, en général, tantôt troubles et granuleuses, tantôt homogènes, tantôt en forme de grumeaux. En plusieurs parties, l'épithélium est atteint d'un véritable processus de nécrose, ce qui explique que ces parties apparaissent complètement détruites et sans noyau.

L'intérieur des canalicules urinaires contient souvent des cylindres éphitéliaux, des leucocytes, des cylindres hyalins et granuleux, formés d'albumine exsudée et de cellules détruites.

La plupart des noyaux préexistants ne peuvent plus être colorés. On observe souvent, comme dans le foie, des figures nucléaires bizarres, qu'on doit attribuer sans doute à des processus de karyolyse. La dégénérescence grasseuse n'est ni aussi grave, ni aussi généralisée que dans le foie, mais elle se manifeste en certains points tellement intense qu'on observe des sections entières de canalicules, dont l'épithélium nécrosé est parsemé d'une immense quantité de gouttes de graisse de toutes les dimensions. Dans ce cas, la dégénérescence adipeuse prend le même aspect qui a été déjà décrit par divers auteurs dans l'intoxication diphtérique grave.

Les glomérules paraissent, au contraire, bien mieux conservés; mais, comme nous l'avons déjà observé chez l'homme, la capsule contient souvent des masses hyalines et granuleuses, constituées évidemment par de l'albumine coagulée.

Le tissu connectif interlobulaire semble participer bien peu, en général, au processus toxique, bien que ses vaisseaux sanguins soient toujours énormément dilatés. En outre, sur quelques points de la préparation, on observe des infiltrations leucocytaires, intertubulaires, à foyer, reconnaissables même à un faible grossissement.

L'examen des *reins*, dans l'empoisonnement phosphorique des chiens, contrairement à ce que nous avons observé pour le

foie, montre des lésions dégénératives bien plus accentuées que celles qu'on rencontre dans l'infection ictérique. En effet, la plus grande partie de l'épithélium rénal est peu altérée, mais on y trouve quelques canalicules tellement dégénérés que, dans les coupes fixées préalablement avec de l'acide osmique, ils apparaissent comme étant complètement remplis d'une quantité inouïable de gouttes de graisse de toute dimension.

Quant à la *rate*, excepté quelques rares cellules remplies de gouttelettes de graisse, l'examen histologique n'y révèle rien qui puisse constituer un résultat important pour nos recherches.

L'examen histologique de la *muqueuse gastro-intestinale* offre un grand intérêt dans la fièvre jaune du chien, parce que, comme nous l'avons exposé, ses altérations microscopiques sont celles qui se rapprochent le plus des altérations de la fièvre jaune humaine.

Les lésions gastriques, surtout, méritent notre attention.

La surface de la muqueuse gastrique se trouve toujours, comme chez l'homme, tapissée d'un vernis formé de mucosités, d'éléments épithéliaux dégénérés et de leucocytes. L'épithélium cylindrique des vestibules glandulaires et de la surface interne de l'estomac manque sur quelques points, et il présente sur le reste des degrés plus ou moins élevés de la métamorphose muqueuse.

Chaque cellule, en effet, montre sur son bord libre un renflement sphérique terminal, qui se colore légèrement en rose par la safranine, et dont l'ensemble donne un aspect si bizarre à toute la surface de la muqueuse, que celle-ci paraît recouverte d'organes pareils aux conidies d'un *aspergillus*.

L'épithélium des glandules peptogastriques apparaît plus granuleux que d'ordinaire, et le tissu connectif interglandulaire présente les vaisseaux sanguins si extraordinairement remplis et dilatés qu'ils sont déchirés sur quelques points, donnant lieu à des infiltrations hémorragiques sous-muqueuses étendues, au milieu desquelles on trouve même de grands éléments connectifs, remplis de gouttelettes adipeuses.

La fièvre jaune expérimentale dans les chiens reproduit donc un tableau morbide qui non seulement offre, sous le point de vue symptomatologique et anatomique, les analogies les plus étroites avec la fièvre jaune de l'homme, mais nous aide encore

admirablement à interpréter certains faits qui, dans cette dernière, pouvaient être considérés comme d'une explication difficile.

En effet, en commençant par le *vomito*, qui représente le symptôme culminant de l'infection ictéroïde, nous voyons qu'il se produit chez le chien d'une manière constante, chaque fois que le poison amarilligène entre en circulation. Celui-ci agirait donc dans l'organisme comme un principe émétique très actif, comparable, par exemple, à l'apomorphine.

Quant aux *gastrorragies* et aux *entérorragies*, il semble évident qu'elles doivent leur origine aux graves altérations qui se produisent le long de toute la muqueuse du canal digestif.

En effet, cette muqueuse, toujours par l'effet du poison amarilligène circulant dans le sang, est le siège de processus, congestifs d'abord, nécrosiques ensuite, tellement graves et généraux, que la rupture consécutive des parois vasculaires explique plus que suffisamment les hémorragies ultérieures.

Il s'agit, même dans ce cas, d'une fonction éminemment hémorragipare du poison spécifique, ayant son point de prédilection sur la muqueuse gastrique, et comparable par certains côtés à celle qui a été décrite par moi et d'autres observateurs pour quelques poisons microbiques (poison typhique, pyocyanique, etc.), ou pour certains poisons du sang (cyanure de potassium, etc.).

Même l'*ictère*, qu'on ne parvient pas à provoquer chez les petits rongeurs, a pu être observé par nous chez un chien.

Il est certain que cette manifestation, si commune chez l'homme, a de la peine à se reproduire chez les animaux; mais la pathogénie de ce symptôme n'a pas été encore bien définie en pathologie. Il est à supposer qu'il est en relation avec la lésion et la dislocation consécutive des cellules qui constituent la travée hépatique et que, par conséquent, on doit le considérer comme un ictère par réabsorption.

Je dois cependant avouer qu'il m'est arrivé ce qui était déjà arrivé à d'autres investigateurs, c'est-à-dire que, aussi bien dans les sérosités que dans les urines des animaux et des individus complètement ictériques et morts de fièvre jaune, il m'a été impossible, la plupart des fois, même en employant les procédés les plus délicats, de mettre en évidence la réaction du pigment biliaire.

Cela vient peut-être corroborer l'opinion de plusieurs observateurs, d'après laquelle l'ictère de la fièvre jaune serait dû, non seulement à une suffusion biliaire, mais à la matière même du sang transformée en *hémaphéine*.

Dans le doute, je crois devoir, pour le moment, passer légèrement sur ce point, et fixer plutôt l'attention sur les altérations rénales qui prennent chez les chiens, comme chez l'homme, une part prépondérante dans le tableau morbide.

En effet, après l'élément hépatique, l'élément rénal représente chez le chien, comme chez l'homme, le point le plus vulnérable de tout l'organisme.

Les processus inflammatoires et dégénératifs y atteignent une intensité tellement grande qu'ils expliquent par eux-mêmes, d'abord l'albuminurie et ensuite l'anurie qui annonce presque toujours la mort. Celle-ci est d'ordinaire précédée, chez le chien comme chez l'homme, d'une période comateuse, plus ou moins longue, due en partie à l'intoxication urémique qui s'ajoute à l'intoxication amarile.

Le sang des chiens contient, en effet, après la mort, des quantités d'urée très élevées (4,27 — 3,15 — 2,46 0/00), et à peu près égales à celles qu'on rencontre dans les cas les plus graves de fièvre jaune chez l'homme.

Du côté anatomique, nous avons bien peu à ajouter à ce que nous avons exposé dans le résumé de nos observations histologiques.

La stéatose générale des organes, surtout du foie et des reins, établit, entre la fièvre jaune du chien et celle de l'homme, des rapports si étroits, si constants et si spécifiques, que nous pouvons en proclamer avec raison l'absolue identité.

Enfin, on doit noter l'extrême rapidité de l'action du poison ictéroïde sur la cellule hépatique, laquelle peut présenter, même en peu d'heures, une dégénérescence graisseuse prononcée (voir exp. III).

Ce qui m'a été impossible d'établir clairement dans les chiens, c'est la dose mortelle fixe, capable de produire ce processus morbide cyclique, si caractéristique et si analogue à celui de l'homme, que nous avons décrit chez les cobayes et les lapins.

Un dernier résultat qui mérite votre attention dans la fièvre jaune des chiens, c'est le *tableau bactériologique*.

Dans la plupart des cas, le *bacille ictérique* se rencontre dans le sang et dans les organes en quantité variable, mais à l'état d'absolue pureté. Quelquefois, cependant, on le trouve associé, comme chez l'homme, au *coli-bacille* ou au *streptocoque*.

Or, comme nous reviendrons en temps et lieu sur cette tendance aux invasions microbiennes secondaires, en étudiant l'intoxication amarille chez les chiens, obtenue avec les seules cultures filtrées, et que, d'ailleurs, elle ne peut être attribuée à des phénomènes *post mortem*, car les autopsies ont été exécutées peu après la mort, il faut en conclure que le poison amarilligène, soit par lui-même, soit par les altérations qu'il provoque dans les divers viscères, et surtout dans le foie, favorise les infections secondaires, qui ont peut-être leur point de départ dans le même canal digestif.

Le foie est, en effet, considéré par tout le monde comme un organe de défense contre les microbes.

Cela constitue une analogie microbiologique importante entre la fièvre jaune du chien et celle de l'homme.

En considérant donc l'ensemble des résultats qu'on obtient dans l'étude de l'infection amarille chez le chien, nous voyons qu'il est possible d'obtenir, chez cet animal, les symptômes et les lésions principales qui constituent le tableau morbide spécifique chez l'homme ¹.

E. L'INFECTION AMARILLE CHEZ LES SINGES. — Le singe m'a paru être peu favorable à l'expérimentation du virus ictéroïde. Sur sept animaux inoculés sous la peau avec 1 c. c. de bouillon-culture, trois seulement sont morts, après 8 jours de maladie. Les quatre autres, après avoir présenté une tuméfaction intense au point d'injection et un amaigrissement notable, mais sans autre symptôme caractéristique, se sont rétablis complètement.

Comme le résultat de chacune des trois expériences ayant donné un résultat positif présente quelques particularités dignes de remarque, je crois utile de les résumer brièvement.

¹ Cette phénoménologie caractéristique, provoquée par l'infection ictérique dans les chiens, trouverait une confirmation dans les intéressantes observations de quelques auteurs, qui, dans les graves épidémies de fièvre jaune, auraient observé, chez ces animaux, tous les symptômes de la maladie, y compris le vomito. (Voir : GONZALEZ, *Ueber das gelbe Fieber welches in Cadix, etc. Uebers. v. BORGES*, 1805. — IMRAY, *Edimburg med. a. surg. Journal*, vol. 33, 64, 70 (1840-48), et BLAIR, *Some account on the last yellow fever epidemic of Brit. Guiana*. London, 1858.)

Exp. I. — Singe du Paraguay (*Cebus fatuellus*), de 540 gr.

6 mai 1896. — Injection sous-cutanée de 1 c. c. de bouillon-culture de 24 heures.

Quelques heures après l'inoculation, l'animal devient triste et la température qui, normalement, oscille entre 38°,4 et 38°,8, monte à 39°,9, et le matin suivant à 40°,1.

Je remarque un amaigrissement quotidien rapide et, le 14 du même mois, c'est-à-dire le 8^e jour de maladie, l'animal meurt en coma, après une longue période d'agonie, caractérisée par le rejet du contenu gastrique et un peu d'entérorragie. Voici le résultat de l'autopsie :

Poids du cadavre : 470 gr. Rien de remarquable dans la cavité thoracique.

Abdomen : foie tuméfié, congestionné et très friable; l'examen microscopique à frais ne révèle que la présence d'une dégénérescence granulaire diffuse de toutes les cellules hépatiques; congestion et tuméfaction de la *rate* et des *reins*; *canal gastro-intestinal* presque normal, avec quelques ecchymoses de la muqueuse; une petite quantité d'urine limpide et sans albumine dans la *vessie*.

Les cultures obtenues avec le sang étaient représentées presque entièrement par le *staphylocoque doré*; celles du foie, de la rate, des reins et de l'urine, étaient mêlées de *staphylocoque doré* et de *bac. ictéroïde*, en quantités à peu près égales.

Le péricarde et le péritoine étaient stériles.

Le seul fait digne de fixer notre attention dans ce cas si peu démonstratif est l'infection mixte trouvée à l'autopsie. Il n'a pu y avoir d'infection *post mortem*, puisque l'autopsie avait été pratiquée immédiatement après la mort de l'animal : on doit en conclure que chez le singe, comme chez le chien et l'homme, l'infection ictéroïde prédispose l'organisme aux infections secondaires par les microbes pyogènes.

Exp. II. — Singe comme le précédent, de gr. 710.

1^{er} décembre 1896. — Injection sous-cutanée de 1 c. c. de bouillon-culture de 26 heures.

L'animal meurt le 7^e jour, après avoir maigri progressivement jusqu'à 580 grammes.

AUTOPSIE : faite immédiatement après la mort.

Thorax : *poumons* en partie sains et en partie fortement œdémateux; abondant exsudat séreux dans cavité pleurale droite; *cœur* flasque, presque exsangue, dégénéré. *Abdomen* : *estomac* et *intestins* remplis de liquide diarrhéique, mais d'aspect presque normal; *foie de couleur jaune, complètement exsangue, pareil à du beurre*. On observe, vers les bords seulement, un réseau très fin de couleur rouge, dessinant en une délicate arborescence les espaces interlobulaires.

L'examen à frais avec de l'acide osmique démontre une *dégénérescence graisseuse complète de toutes les cellules hépatiques*; la *rate* est un peu tumé-

fiée mais d'aspect normal; les *reins* sont pâles et exsangues, donnant l'impression du gros rein blanc; la *vessie* est contractée et contient seulement 2 ou 3 gouttes d'urine trouble, lactescente, qui se coagule complètement à la chaleur; les *ganglions lymphatiques* axillaires et inguinaux sont tuméfiés.

Le résultat bactériologique fut le suivant : très peu de *bac. ictéroïdes* dans le sang et les reins, beaucoup dans le foie, très nombreux dans la rate, aucun dans l'urine.

La particularité saillante de cette autopsie fut donc une *stéatose du foie* telle que je n'en avais jamais observé d'aussi intense et générale dans le cadavre humain, ni pendant le cours de toutes mes expériences antérieures chez les animaux.

Après l'avoir fixé dans une solution de formaldéhyde et d'alcool, je conserve encore ce viscère avec le même aspect et la même couleur dans un mélange de glycérine et d'eau.

Exp. III. — Singe comme le précédent, de gr. 850.

3 décembre 1896. — Injection sous-cutanée de 4 c. c. de bouillon-culture de 24 heures.

L'animal maigrit rapidement, présentant comme le précédent une élévation fébrile accentuée (38°,8) dans les premières 48 heures, et finit par mourir le 14^e jour (17 décembre), sans présenter aucun symptôme digne d'être mentionné.

AUTOPSIE faite immédiatement après la mort. Poids du cadavre : gr. 695. *Thorax* : *poumons* un peu congestionnés; exsudat citrin dans les plèvres; *cœur* pâle, avec un peu de liquide péricardique. *Abdomen* : *estomac* et *intestins* pâles, mais normaux; *foie* augmenté de volume, exsangue, desséché, de couleur brunâtre, avec des taches évidentes de dégénérescence graisseuse.

L'examen microscopique à frais démontre, en effet, des gouttes de graisse libres et une dégénérescence granulo-graïssuse assez marquée de tous les éléments hépatiques; la *rate* est d'aspect normal; les *reins* sont pâles; la *vessie* contient un peu d'urine claire, mais albumineuse.

Les cultures démontrent la présence du *bac. ictéroïde* en grandes quantités dans le sang et les viscères.

Le résultat de ces quelques expériences ne peut nous autoriser à tracer le type morbide de la fièvre jaune chez le singe. Cependant, le résultat anatomique exceptionnel de l'exp. II, qui se répéterait sans doute si on expérimentait sur un plus grand nombre d'animaux de la même espèce, nous révèle encore une fois, avec une démonstration des plus belles et des plus saisissantes, l'énergique pouvoir stéatogène du poison ictéroïde.

Dans quelques recherches comparatives que j'ai voulu effectuer sur l'intoxication phosphorique, j'ai eu occasion d'observer,

surtout chez les chiens et les lapins, des dégénérescences graisseuses du foie réellement remarquables; mais je dois déclarer qu'aucune d'elles ne pouvait être comparée, par son aspect extérieur, à celle que j'ai observée chez ce singe.

F. L'INFECTION AMARILE CHEZ LA CHÈVRE ET LE MOUTON. — Je n'ai pas fait des expériences systématiques sur ces animaux. Je m'occuperai ici brièvement d'une chèvre et d'un mouton, morts accidentellement d'infection générale dans le cours de quelques essais de vaccination.

EXP. I. — Chèvre à lait, de kg. 34,480.

Le 2 août, elle commença à être inoculée sous la peau avec 1 c. c. de culture filtrée. La dose injectée fut augmentée successivement, à tel point que, le 20 octobre, elle avait reçu en tout 195 centimètres cubes de toxine avec une diminution de poids d'environ 4 kilogrammes. Du 24 octobre au 21 novembre, l'animal reçut l'injection totale de 40 c. c. de bouillon-culture virulent, qu'il supporta parfaitement bien. Le 24 novembre, il fut inoculé par voie endoveineuse avec 5 centimètres cubes de bouillon-culture. Le jour suivant, il tomba malade et mourut le 27.

Le poids du cadavre était de kg. 28,600.

AUTOPSIE. — *Thorax* : la cavité pleurale contient une grande quantité d'exsudat séreux, transparent, jaunâtre; les *poumons* sont extraordinairement œdémateux, le cœur est flasque et dégénéré. *Abdomen* : exsudat séreux abondant dans la cavité abdominale; le canal digestif est d'aspect normal, mais le *foie* présente tous les signes d'une dégénérescence graisseuse, faiblement diffuse; la *rate* est d'aspect normal; les *reins* présentent les caractères d'un *e glomérulo-néphrite* très intense; la *vessie* est contractée et contient quelques gouttes d'urine trouble et fortement albumineuse.

Les cultures du sang, aussi bien que celle des organes et de l'urine, donnèrent une vraie *purée* de microbes. Seulement les exsudats pleural et abdominal n'en contenaient qu'en très petite quantité.

L'analyse chimique de l'exsudat pleural révéla la présence de 4 gr. 05 0/00 d'urée.

EXP. II. — Jeune mouton, de kg. 22,800.

Le 5 septembre, il commença à recevoir, sous la peau, de petites doses de culture filtrée, qu'on augmenta graduellement jusqu'au 10 octobre, date à laquelle l'animal était descendu au poids de 17 kg. 800, après avoir reçu en tout 115 grammes de toxine.

Comme, malgré la diminution du poids, l'animal se présentait en conditions générales excellentes, le 12 octobre on lui inocula, par voie sous cutanée, 10 c. c. de bouillon-culture virulent.

Cette injection fut si bien supportée que l'animal commença à augmenter de poids; elle fut donc répétée huit fois de suite, de telle sorte que, le



Fig. 1



Fig. 2

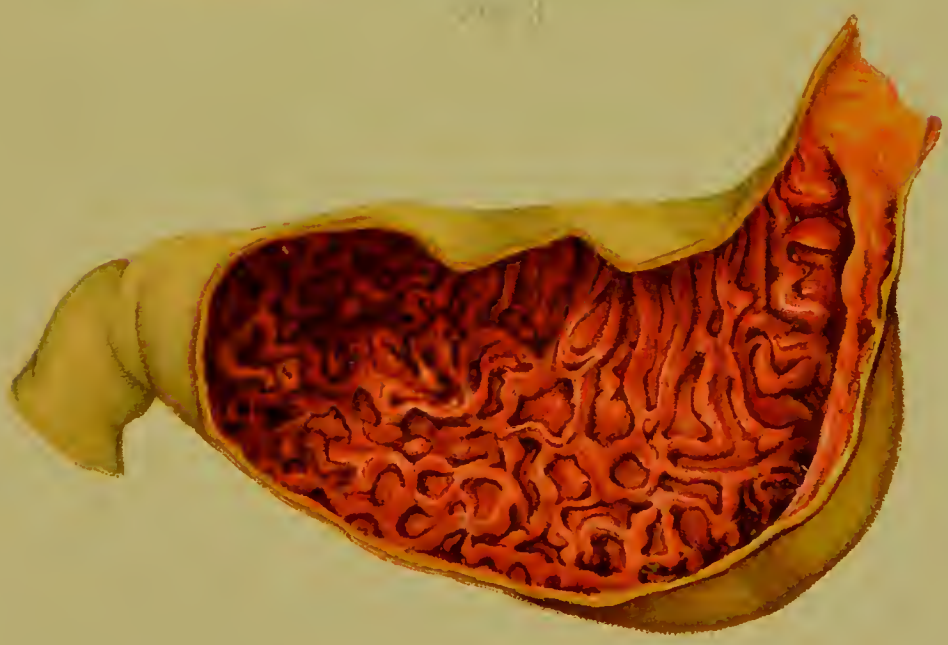


Fig. 3

21 novembre, le mouton avait reçu l'injection sous-cutanée totale de 125 c. c. filtrée et de 121 c. c. de culture virulente.

Le 24 novembre, on pratiqua une injection endoveineuse de 5 c. c. de bouillon-culture frais et, comme l'animal paraissait l'avoir bien supportée, elle fut répétée à la dose de 10 centimètres cubes, le 1^{er} décembre.

Le jour suivant, le mouton mourut.

AUTOPSIE (faite immédiatement après la mort). — *Thorax* : exsudat pleural abondant de couleur jaune intense; *œdème pulmonaire* extraordinairement développé et diffus. *Abdomen* : appareil digestif d'aspect presque normal, présentant seulement de petites traces d'*entérite*; *foie* pâle, mais non dégénéré en apparence; *rate* petite et flasque; *reins* très congestionnés; *vessie* contractée et contenant quelques gouttes d'urine claire et privée d'albumine.

Les *cultures* du sang et de l'exsudat pleural restèrent stériles; celles du foie, de la rate et des reins donnèrent des mélanges de *bac. ictéroïde* et de *streptocoques*; l'urine présentait en culture pure le *staphylocoque doré*.

L'analyse chimique de l'exsudat pleural donna 2,80 0/00 d'urée.

Le sérum, séparé par coagulation du sang du cœur, produisait, dans la proportion de 1 à 20 et en une heure, l'agglutination, l'immobilisation et la précipitation de tous les microbes d'un bouillon-culture de 24 heures.

On voit donc se reproduire, dans la chèvre et le mouton, le même ensemble de phénomènes que nous avons signalés comme spécifiques dans tout le reste de nos recherches de pathologie comparée.

Dans ces deux dernières expériences, surtout dans la seconde, on remarque la faible intensité de la stéatose hépatique; mais cela ne peut avoir aucune importance, du moment qu'il s'agissait avant tout d'animaux habitués depuis longtemps à supporter de grandes quantités de poison et de virus amarilligène; en second lieu, le processus infectieux qui fut la cause immédiate de la mort, se développa trop rapidement, surtout chez le mouton, pour pouvoir déterminer une dégénérescence graisseuse considérable du foie.

Nous verrons, en effet, dans un *second mémoire*, que le poison amarilligène peut déterminer une stéatose profonde et générale des cellules hépatiques.

Quant à la lésion rénale, elle s'est manifestée dans les deux cas avec une telle gravité, qu'on peut en conclure, surtout pour la chèvre, que, même si la mort n'était pas survenue par intoxication spécifique, elle se serait produite par insuffisance rénale.

L'énorme quantité d'urée trouvée dans l'exsudat pleural (4 gr. 05 0/00) est effectivement bien supérieure à celle que les

auteurs (*Gréhan*, etc.) ont rencontrée dans les animaux morts après la néphrotomie (2 gr. 76 0/00).

Cela démontre que, même dans la fièvre jaune expérimentale, l'organe qui se montre parmi les plus sensibles au poison spécifique et dont la lésion fonctionnelle constitue un fait clinique et anatomique d'une importance capitale, est le rein.

VI

RÉSUMÉ

Les résultats de cette première partie de recherches nous permettent quelques conclusions fondamentales, se rapportant à l'étiologie et à la pathogénie de la fièvre jaune.

La fièvre jaune est une maladie infectieuse, due à un microorganisme bien défini, susceptible d'être cultivé dans nos milieux nutritifs artificiels et qu'on peut retirer non seulement du cadavre, mais aussi pendant la vie du malade de fièvre jaune.

Son isolement offre, dans la plupart des cas, des difficultés presque insurmontables, dues en partie à la présence constante d'infections secondaires et en partie à sa relative rareté numérique dans l'organisme.

Ces infections secondaires sont dues presque toujours à des espèces microbiennes bien déterminées, telles que : le *coli-bacille*, le *streptocoque*, les *staphylocoques*, les *proteus*, etc., qui peuvent envahir l'organisme bien avant la mort du patient; elles sont tellement intenses que, souvent, on ne peut s'empêcher d'attribuer à leur action cette terminaison fatale plutôt qu'à celle du *bacille ictéroïde*.

Il est probable qu'une des causes qui donnent un aspect extrêmement protéiforme à la fièvre jaune chez l'homme, est précisément la nature de ces infections secondaires et la manière dont elles se développent.

L'infection amarile, aussi bien chez l'homme que chez les animaux inférieurs, est une maladie à marche cyclique. Dans le cours de la maladie, le microbe spécifique se rencontre dans les organes en très faible quantité, et ce n'est qu'à la fin du cycle morbide, dont la durée peut être fixée à 7 ou 8 jours, qu'il se développe franchement et envahit presque à l'impro-

viste l'organisme entier, accompagné presque toujours d'autres microbes, probablement d'origine intestinale.

C'est seulement dans les cas qui accomplissent régulièrement leur cycle morbide qu'on peut rencontrer avec une facilité relative le microbe spécifique dans le sang et les organes.

Lorsqu'une septicémie intercurrente, ou un empoisonnement urémique précoce arrêtent ce cycle morbide en provoquant la mort, il est extrêmement difficile d'isoler le *bacille ictéroïde*.

Nous étudierons, dans un autre mémoire, les causes de ces infections secondaires qui, dans la fièvre jaune, constituent presque la règle.

Le *bac. ictéroïde*, une fois introduit dans l'organisme, détermine non seulement une intoxication générale, mais produit des altérations spécifiques ayant leur siège électif surtout dans les reins, le tube digestif et le foie.

Dans ce dernier viscère il détermine une dégénérescence grasseuse rapide de l'élément histologique; dans le tube digestif il produit les lésions d'une gastro-entérite hémotogène; dans le rein il donne lieu à une néphrite parenchymateuse aiguë.

Comme la lésion rénale est une des plus précoces, on doit attribuer à l'anurie qui se déclare bientôt chez les malades de fièvre jaune un rôle qui n'est pas à négliger dans le développement et la terminaison du tableau morbide¹.

Le malade de fièvre jaune est en effet menacé de trois périls imminents, et l'examen bactériologique du cadavre peut, avec une certaine approximation, mettre en évidence la cause principale de la mort.

1° Dans les cas qui parcourent jusqu'au bout le cycle morbide, et lorsque le *bacille ictéroïde* se trouve dans le cadavre en certaine quantité et à l'état de pureté relative, la mort peut être considérée comme due principalement à l'infection spécifique;

2° Lorsque le cadavre présente une culture presque pure d'autres microbes, on peut considérer la mort comme due à la septicémie qui se produit dans le cours de la maladie;

3° Lorsque le cadavre se montre presque stérile, la propor-

1. Cette grande importance de la lésion rénale n'avait pas échappé à quelques anciens observateurs. En effet, Lallement (*On the fever of Rio-Janeiro*, New-Orléans 1854, page 276), pour désigner la fièvre jaune, employait les expressions : *typhus rénal*, *influenza rénale*.

tion d'urée étant très élevée et la mort survenant avant que la maladie ait fini son cycle évolutif, elle peut être due, aussi, en grande partie, à l'insuffisance rénale.

Il est difficile d'établir, pendant la vie du patient, si les symptômes urémiques prévalent ou non sur les spécifiques, parce que les symptômes les plus frappants de l'intoxication amarile se confondent aisément avec ceux de l'insuffisance rénale.

Cette complication fréquente et inévitable est peut-être la cause principale qui empêche l'établissement d'un type thermique spécifique de la fièvre jaune.

Il est très probable, en effet, que certaines températures en apparence normales et certaines hypothermies étranges, qui se manifestent bien souvent pendant l'état de délire ou en pleine évolution du mal, ainsi que certains dénouements subits et inexplicables du processus morbide, sont dus en grande partie à l'intervention de l'intoxication urémique.

Le *vomito negro* est dû à l'action de l'acidité gastrique sur le sang qui a été extravasé dans l'estomac, à cause des graves lésions toxiques de sa muqueuse.

Le vomissement est provoqué directement par l'action *émétique, spécifique*, que possèdent les produits toxiques du *bacille ictéroïde* circulant dans le sang.

Le caractère hémorragique présenté par la maladie est dû, avant tout, à la *propriété hémorragipare* que possède le *bacille ictéroïde* ainsi que d'autres microbes, et, en second lieu, aux profondes et rapides dégénérescences graisseuses, spécifiques, que le poison amarile provoque dans les parois vasculaires.

La recherche et l'identification du *bacille ictéroïde* dans les tissus n'a de valeur qu'après la connaissance des résultats bactériologiques de l'autopsie.

Le *bacille ictéroïde* présente des caractères morphologiques si nets, malgré son grand *pléomorphisme*, qu'ils le font distinguer avec une grande facilité de tous les autres microbes connus jusqu'à présent.

Une fois isolé, soit du cadavre, soit du malade, sa diagnose bactériologique sûre n'exige pas plus de 24 heures.

Le *bacille ictéroïde* est pathogène pour la plupart de nos animaux domestiques.

Dans les *souris blanches*, les *cobayes* et les *lapins*, il reproduit

une maladie cyclique, analogue à celle que nous avons observée chez l'homme, et dont la durée est, pour les premières, d'environ 5 jours, pour les seconds, de 6-8 jours, et pour les derniers d'environ 5 jours.

Pendant cette maladie, les microbes inoculés se multiplient très peu dans l'intérieur des organes. C'est seulement 24-48 heures avant la mort, qu'ils envahissent subitement le sang circulant et finissent par tuer l'animal par septicémie.

C'est dans le foie des lapins qu'on commence à constater les premiers effets de l'action stéatogène du poison ictéroïde.

La transmission de la maladie, chez les cobayes et les lapins, peut s'obtenir expérimentalement, même par les voies respiratoires.

En ce cas, le tableau bactériologique conclut souvent à un processus toxique, identique à celui qui se vérifie chez l'homme. Il est donc possible que la contagion du virus amarilligène puisse s'effectuer, même dans la nature, par l'intermédiaire de l'air. Cela serait d'accord avec la plupart des opinions dominantes sur ce sujet.

Chez les *chiens*, le *bacille ictéroïde* détermine un tableau symptomatique et anatomique beaucoup plus complet et plus ressemblant à celui qu'on observe chez l'homme, à savoir : *vomito*, hématomèses, hématurie, albuminurie, gastro-entérite hémato-gène, néphrite, ictère, profonde dégénérescence graisseuse du foie, intoxication urémique et, après la mort, constatation bactériologique d'infections secondaires.

Dans les *singes*, il peut produire : la maladie cyclique, une stéatose complète du foie, des infections mixtes, etc.

Chez la *chèvre* et le *mouton* il attaque plus profondément les reins, en déterminant l'albuminurie et l'intoxication urémique. Il produit en outre une dégénérescence aiguë spécifique de la cellule hépatique et favorise les infections secondaires.

Le virus de la fièvre jaune possède par conséquent trois principales propriétés pathogènes dont l'ensemble contribue à lui donner une physionomie propre qui pourrait être considérée comme spécifique : 1° les *propriétés stéatogènes*, qui se manifestent avec d'autant plus d'intensité que l'animal qui les subit est plus élevé dans l'échelle zoologique. Elles apparaissent, en effet, au *minimum* chez le lapin et atteignent le *maximum* de leurs effets dans le

chien, le singe et l'homme. L'ictère qui se manifeste en général, lorsque la maladie est avancée, est dû peut-être aux graves altérations anatomiques du foie, où la dislocation bien connue de la travée hépatique doit constituer un véritable obstacle mécanique au libre écoulement de la bile, en favorisant sa réabsorption par le système lymphatique ; — 2° les propriétés congestives et hémorragiques qui, bien que lui étant communes avec plusieurs autres espèces de virus, constituent cependant, par les sièges anatomiques où elles exercent de préférence leur action, un caractère spécifique très saillant, puisque c'est à elles que sont dus le classique vomissement de sang (*vomito negro*) et les diverses autres manifestations hémorragiques de la part des muqueuses ; de même, les congestions vasculaires sont la cause principale des douleurs pathognomoniques bien connues (céphalalgie, rachialgie, hépatalgie, etc.) de la fièvre jaune ; — 3° les propriétés émétiques qui, bien que n'étant pas, comme les manifestations précédentes, étroitement spécifiques du virus amarilligène, impriment cependant à ce virus, par la rapidité, l'intensité et la persistance avec lesquelles se manifestent ordinairement chez l'homme et les animaux supérieurs (*chiens*), un caractère pathogénique extrêmement singulier et qui le fait distinguer facilement de tous ceux qui sont connus jusqu'à présent.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE VII

Cultures sur plaques de gélatine, du bacille ictéroïde, récemment isolé.

Fig. 1. — Culture développée à la température d'environ 20 C. après 36 heures. Les diverses colonies apparaissent finement et uniformément granuleuses (60 diam.).

Fig. 2. — La même culture après 3 jours. Les colonies vont augmentant peu à peu de volume, mais, dans la plupart d'elles, on ne distingue pas encore la formation du noyau.

Fig. 3, 4. — Colonies typiques, complètement développées.

Fig. 5, 6. — Colonies réniformes: variété extrêmement fréquente dans toutes les cultures sur plaques de gélatine développées normalement.

PLANCHE VIII

Fig. 1 à 10. — Différentes cultures sur gélose, obtenues en strie, du suc des divers organes et du sang, et développées d'abord pendant 12-24 heures à l'étuve à 37° C., et ensuite tenues à la température de la chambre pendant plusieurs jours.

La photographie de la culture n° 1 a été faite après 18 heures de développement dans l'étuve et 12 heures de développement à la température ambiante. Le *bourrelet* opaque, développé à la température ambiante, apparaît à peine dessiné en blanc sur quelques colonies.

Dans les autres cultures, on relève nettement, en grandeur naturelle, la partie centrale développée à 37° C., et, à son alentour, plus ou moins abondamment développée, la zone périphérique ayant poussé à la température ambiante. Les figures 5, 6, 8, 9 et 10 représentent des cultures extraordinairement caractéristiques du *bac. ictéroïde*.

Fig. 11. — Culture sur gélose obtenue après plusieurs jours exclusivement à la température de la chambre (environ 18° — 20°). Dans ce cas, le développement des colonies ne présente aucune ressemblance avec les cultures précédentes.

Fig. 12. — Culture en strie, développée à la température de la chambre. Son aspect est parfaitement identique au précédent.

PLANCHE IX

Diagnostic bactériologique du bac. ictéroïde.

Fig. 1. — Culture en strie sur gélose (du suc splénique) développé pendant 12 heures dans l'étuve à 37° C.

Fig. 5. — La même culture photographiée après avoir passé 5 jours de suite à la température ambiante de 18° — 20° C.

Fig. 2, 3. — Cultures en strie sur gélose (par dilution d'un bouillon culture) développées pendant 48 heures dans l'étuve à 37° C.

Fig. 6, 7. — Les mêmes cultures photographiées après avoir passé 5 jours de suite à la température ambiante de 18° — 20° C.

Fig. 4. — Culture en strie sur gélose (par dilution d'un bouillon-culture) développée pendant 12 heures à l'étuve à 37° et autres 12 heures à la température ambiante de 20°. On y remarque déjà très nettement formé, le *bourrelet* qui s'est formé autour des colonies développées dans l'étuve.

Fig. 8. — La même culture photographiée après avoir séjourné encore 5 autres jours à la température ambiante. Les *bourrelets* des diverses colonies se sont augmentés à la surface jusqu'au point de se confondre, tout en diminuant leur épaisseur respective.

PLANCHE X

Préparations microscopiques du bac. ictéroïde.

Fig. 1. — Culture de 24 heures en bouillon-lactose 2 0/0.

Fig. 2. — Culture de 24 heures sur gélose.

Fig. 3. — Culture de 24 heures en bouillon de viande peptonisée.

Fig. 4. — La même culture après 10 jours (formes d'involution).

Fig. 5. — Exsudation péritonéale d'un cobaye mort par infection générale, 6 jours après l'injection péritonéale d'une bouillon-culture,

Fig. 6. — Cils vibratils du *bac ictéroïde* (culture sur gélose; coloration par la méthode *Nicollé-Morax*).

PLANCHE XI

Colonies typiques, originaires du bacille ictéroïde, développées sur cultures en plaques de gélatine.

Fig. 1 à 7. — Colonies typiques, normales, développées à la température de 18° — 20° C.

Fig. 8, 10. — Variétés jeunes, quelque peu atypiques, mais fréquentes, des mêmes colonies.

Fig. 11. — Variété adulte très fréquente.

Fig. 12. — Variété réniforme à l'état adulte.

Fig. 13 à 16. — Diverses colonies restées stationnaires à différentes phases de développement.

Pléomorphisme présenté par 3 variétés du bac. coli communis.

A. 1^{re} variété de *colibacille* isolée sur gélatine, du contenu intestinal d'un sujet mort de fièvre jaune (culture de 48 heures).

Fig. a: Aspect des colonies de 48 heures, provenant de la même variété A et développées sur deux plaques différentes (I et II), ensemencées en même temps.

Fig. b: Aspect des colonies de 5 jours, *id.*, sur les mêmes plaques.

Fig. c: Aspect des colonies de 15 jours, *id.*, *id.*

B. 2^e variété de *colibacille* isolée comme ci-dessus (cultures de 48 heures).

Fig. *a* : Aspect des colonies de 48 heures, provenant de la même variété B et développées sur deux plaques différentes (I et II),ensemencées en même temps.

Fig. *b* : Aspect des colonies de 5 jours, *id.*, dans les mêmes plaques.

Fig. *c* : Aspect des colonies de 15 jours, *id.*, *id.*

C. 3^e variété de *colibacille* isolée comme ci-dessus (culture de 48 heures).

Fig. *a* : Aspect des colonies de 48 heures, provenant de la même variété C, et développées sur deux plaques différentes (I et II)ensemencées en même temps.

Fig. *b* : Aspect des colonies de 5 jours, *id.*, dans les mêmes plaques.

Fig. *c* : Aspect des colonies de 15 jours, *id.*, *id.*

PLANCHE XII

Coloration des bacilles ictéroïdes dans les tissus humains.

(Viscères de l'obs. II.)

Fig. 1. — Foie humain exposé pendant 12 heures dans l'étuve à 37° et coloré par la méthode *Nicolle* (500 diam. Zeiss, Oc. comp. 4, Obj. 2,0mm.)

Fig. 2. — La même préparation observée à 1.000 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 8, Obj. 2,0mm.)

Fig. 3. — La même préparation observée à 2.250 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 18, Obj. 2,0mm.)

Fig. 4. — Rein humain à 1.200 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. 2,5mm.)

Fig. 5. — Rate humaine à 800 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 8, Obj. 2,5mm.)

PLANCHE XIII

Coloration des bacilles ictéroïdes dans les tissus de lapins.

Fig. 1. — Foie d'un lapin mort en cinq jours par injection sous-cutanée. Coloration avec la méthode *Nicolle*, à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 6, Obj. 2,0mm.)

Fig. 2. — La même préparation, à 1,800 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 18, Obj. 2,5mm.)

Fig. 3. — Rate du même lapin, à 1.000 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 8, Obj. 2,0mm.)

Fig. 4. — Rein du même lapin, à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 6, Obj. ap. 3,0mm.)

Fig. 5, 6, 7. — Cellules pleines de bacilles ictéroïdes, rencontrées dans l'exsudation péritonéale d'un cobaye mort après 5 jours, à la suite d'une injection sous-cutanée. L'exsudation ne contenait aucun microbe libre.

Fig. 8. — Préparation en strie de la pulpe splénique d'un lapin mort en 48 heures, à la suite d'une injection endoveineuse.

Ce genre de préparation, surtout si elles sont colorées avec le violet de

gentiane, se prête parfaitement pour la démonstration des espaces clairs dans les microbes développés dans l'organisme animal.

Fig. 9. — Culture de 24 heures en bouillon lactosé, pratiquée directement avec le sang d'un malade de fièvre jaune (Obs. II), où le *bac. ictéroïde* se trouvait à l'état de pureté. Tous les microbes présentent des formes d'involution très précises.

PLANCHE XIV

Altérations, dégénéralions produites par le bacille ictéroïde dans les divers tissus.

(Fixation dans le liquide de *Flemming*, coloration à la safranine, décoloration à l'acide picrique.)

Fig. 1. — Foie humain (observ. II) à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. a. 4,0mm.)

Fig. 2. — Foie d'un lapin, mort après 5 jours, à la suite d'une injection sous-cutanée, à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. a. 4,0mm.)

Fig. 3. — Foie de chien, mort par infection intraveineuse, à 175 diamètres. (Koritska, Oc. 3, Obj. 5.)

Fig. 4. — La même préparation à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. a. 4,0mm.)

Fig. 5. — Rein du même chien à 1.200 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. a. 2,5mm.)

Fig. 6. — Dégénérescence muqueuse, desquamation épithéliale et grave infiltration hémorragique dans la couche superficielle de la muqueuse gastrique, sur un chien mort après 24 heures, par injection endoveineuse : 1000 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 8, Obj. a. 2,0mm.)

PLANCHE XV

Fig. 1. — Foie complètement dégénéré en graisse appartenant au singe de l'Expérience II, mort après 7 jours de maladie. (Grandeur naturelle.)

Fig. 2. — Etat de la muqueuse gastrique dans l'infection amarile des chiens (gastrite hémotogène).

Fig. 3. — Etat de la muqueuse intestinale dans l'infection amarile des chiens (entérite hémotogène).





ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DE LA FIÈVRE JAUNE

PAR LE D^r J. SANARELLI

Directeur de l'Institut d'Hygiène expérimentale de Montévidéo¹.

SECOND MÉMOIRE

Les symptômes, les lésions et la bactériologie de la fièvre jaune, aussi bien chez l'homme que chez les animaux, font présumer l'existence d'un poison spécifique produit par le *bacille ictéroïde* et capable de provoquer, à lui seul, tout le tableau morbide que nous avons déjà décrit.

En outre, le petit nombre des bacilles rencontrés chez les malades et la violence des symptômes qu'on provoque chez les chiens, tout de suite après l'injection intraveineuse de cultures relativement peu abondantes, font supposer que ce poison doit être très énergique. Il était donc intéressant d'étudier son action dans l'organisme animal.

Pour ces recherches, je me suis toujours servi de cultures de 15-20 jours, filtrées à travers la bougie Chamberland, et faites dans du bouillon ordinaire de viande peptonisé.

La toxine ainsi préparée a été ensuite essayée chez le cobaye, le lapin, le chien, la chèvre, l'âne, le cheval et l'homme.

I

L'INTOXICATION CHEZ LES COBAYES ET LES LAPINS.

Ces animaux ne constituent pas un bon terrain pour l'étude de la toxine; les résultats obtenus avec eux, après l'injection sous-

1. Ce mémoire a été reçu en juin 1897. N. D. L. R.

cutanée ou intraveineuse de cultures filtrées, ne sont pas concluants.

Les *cobayes* meurent dans les 24 heures, si les doses injectées sont très élevées : 15-20 c. c. Les doses plus faibles de 2-5-10 c. c. ne déterminent qu'une diminution progressive de poids, qui s'accroît pendant 10-12 jours, après lesquels, en général, les animaux se rétablissent en reprenant leur poids primitif.

Si, au lieu d'employer les cultures filtrées, on emploie les cultures stérilisées à l'éther, le pouvoir toxique est beaucoup plus élevé; une dose de 1 c. c., injectée sous la peau, fait diminuer de 15 à 20 grammes, en 24 heures, le poids d'un cobaye de 300 grammes, mais cet effet est passager. Pour tuer les cobayes de 300 grammes, il faut au moins 10 c. c. injectés en une seule fois : la mort arrive alors après 10, 20 ou 30 jours.

Les lésions qu'on trouve à l'autopsie, aussi bien après une intoxication aiguë qu'après une intoxication chronique, n'offrent aucun intérêt. Dans les cas aigus, ce sont des phénomènes congestifs généraux; dans les cas chroniques, c'est le tableau de la cachexie.

Chez les *lapins*, la résistance est un peu moindre.

La meilleure voie pour produire l'intoxication est la voie intraveineuse. Les doses de 2-5 c. c. de culture filtrée restent sans effet; mais, à partir de 10 c. c., les lapins d'un kilogramme meurent régulièrement en 7-8 jours, sans présenter cependant aucun phénomène qui puisse nous intéresser.

II

L'INTOXICATION CHEZ LE CHIEN

La toxine reproduit dans ces animaux les mêmes symptômes et les mêmes lésions que le virus. Ici encore, la quantité de toxine capable de rendre malade ou de tuer un chien est extrêmement variable. Elle est toujours considérable, et ses effets diffèrent suivant qu'on l'injecte sous la peau ou directement dans les veines.

L'injection sous-cutanée, même aux doses de 5-10 c. c., pro-

duit des tuméfactions locales énormes, dont la résorption est lente, et, d'autre part, elle est absolument incapable, même en grande quantité, de déterminer chez le chien l'apparition des symptômes caractéristiques de la fièvre jaune. Il est probable qu'il se fait, au point d'injection, un processus inflammatoire ou nécrotique excessivement rapide, qui empêche ou entrave beaucoup la diffusion de la toxine dans l'organisme. Le même fait s'observe chez d'autres animaux et même chez l'homme.

Si, au lieu des cultures simplement filtrées, on inocule sous la peau des cultures stérilisées à l'éther, les phénomènes locaux sont bien plus graves et plus accentués; mais, en dehors de la fièvre, qui peut durer quelques jours, et d'un malaise facile à expliquer par la grande tuméfaction et la forte douleur locale qui l'accompagne généralement, on n'observe jamais de phénomènes intéressants.

Il semble que la toxine inoculée sous la peau soit presque neutralisée, digérée et anéantie par l'énorme quantité de leucocytes qui se groupent immédiatement autour du point d'inoculation, arrivant bien souvent à former de gros amas purulents, qui avec le temps ulcèrent la peau et s'ouvrent au dehors.

Même si l'on répète plusieurs jours de suite les inoculations sous-cutanées de fortes doses, on n'arrive jamais à provoquer le vomissement, la gastro-entérite, la photophobie, etc., qui se produisent si facilement par les injections intraveineuses du virus, et qui peuvent aussi, comme nous le verrons, se reproduire par les injections intraveineuses des toxines.

Ce qu'on peut observer à la longue, chez les chiens qui ont reçu pendant longtemps la toxine par voie sous-cutanée, c'est une diminution du poids du corps, un coryza opiniâtre accompagné d'un abondant catarrhe de la muqueuse nasale, et une tuméfaction diffuse et douloureuse de tout le tissu sous-cutané, autour du point d'injection.

Les injections intra-veineuses peuvent être facilement faites par l'une quelconque des veines qu'on voit à la face interne des cuisses. Une dose de 24-40 c. c. est suffisante pour provoquer immédiatement les phénomènes les plus graves chez un chien du poids de 3 à 4 kilogrammes.

En effet, aussitôt après l'injection, l'animal ne présente rien

de particulier; mais, 10-14 minutes après, il est pris d'un frisson général ininterrompu; bientôt des évacuations diarrhéiques apparaissent, accompagnées d'une sécrétion lacrymale; enfin le vomissement entre en scène, impétueux et continu, alimentaire d'abord, muqueux ensuite, de telle sorte qu'en peu de temps l'animal évacue totalement son contenu gastrique, et on observe des hématuries précoces.

Si la dose a été modérée, le chien se rétablit assez vite de cette violente attaque, qu'on peut comparer à un empoisonnement produit par un vomitif énergique; mais si la quantité de toxine est forte (150-200 c. c.) ou si elle est répétée les jours suivants, en l'augmentant progressivement, le chien finit par succomber, en présentant les mêmes lésions anatomiques que nous avons décrites comme étant produites par le virus vivant.

Ces lésions sont habituellement les suivantes : *thorax* avec exsudat séreux parfois abondant (60-100 c. c.) constitué en grande partie par un liquide transparent, de couleur rouge-vin (hémoglobinique); dégénérescence graisseuse du myocarde. — *Abdomen* : foie desséché, avec de grosses taches de couleur jaunâtre, que l'examen microscopique montre constituées de cellules hépatiques complètement dégénérées en graisse, et d'innombrables gouttes de graisse libres; *rate* d'aspect normal; les *reins* présentent les signes de la néphrite parenchymateuse aiguë; la *vessie* est contractée et contient quelques gouttes d'urine albumineuse ou hématurique. — La *muqueuse gastrique* a une teinte brunâtre, et son contenu, comme celui du canal intestinal, est constitué par du liquide couleur café.

Le résultat de l'examen bactériologique est aussi intéressant. Il est rare que le sang et les viscères des chiens qui meurent d'intoxication, surtout si celle-ci a duré quelques jours, se montrent stériles. Presque toujours, on obtient des cultures très abondantes de *streptocoques*, plus rarement de *colibacilles* ou de *staphylocoques dorés*. On constate en un mot une analogie complète avec ce que nous avons signalé chez l'homme.

Dans un prochain chapitre, nous nous occuperons du mécanisme de ces infections secondaires, si intéressantes au point de vue clinique et au point de vue bactériologique.

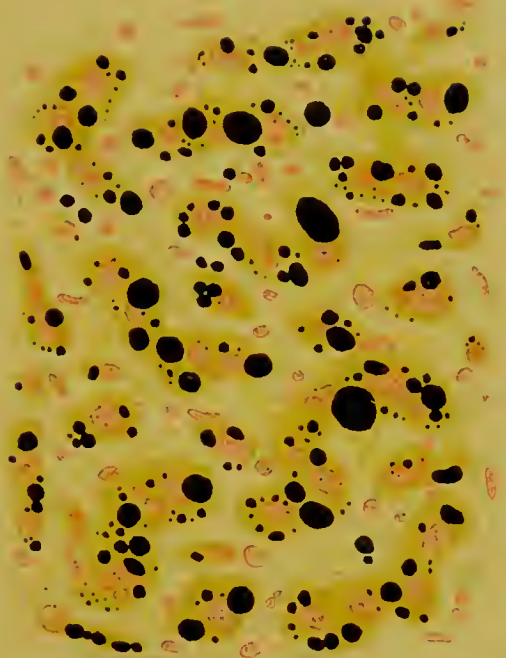


Fig. 1

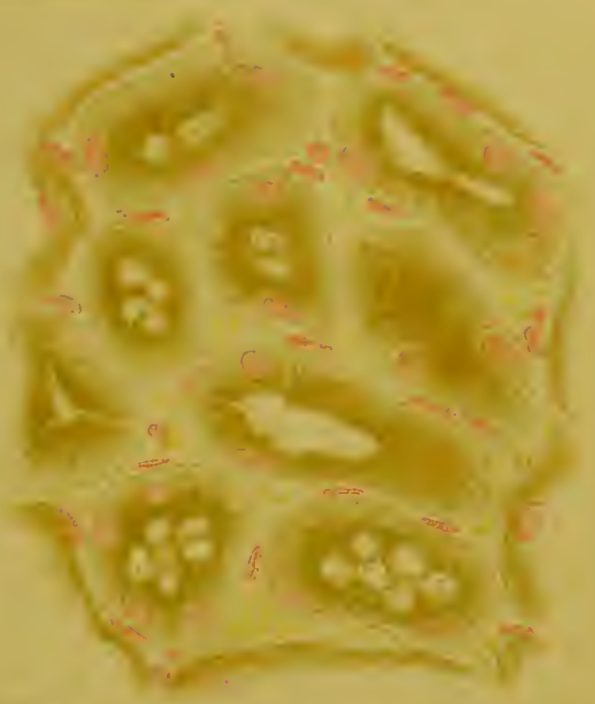


Fig. 2

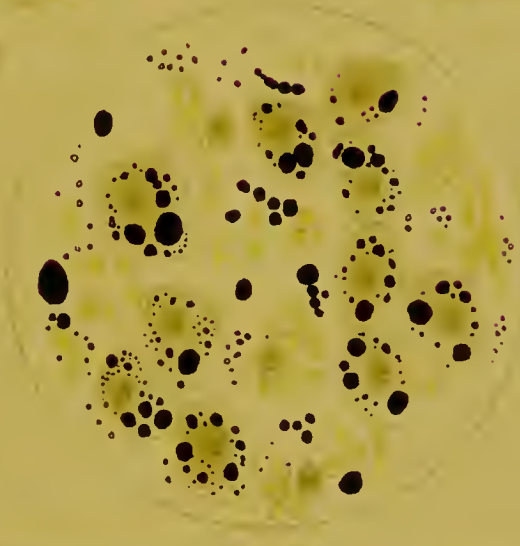


Fig. 3



Fig. 4

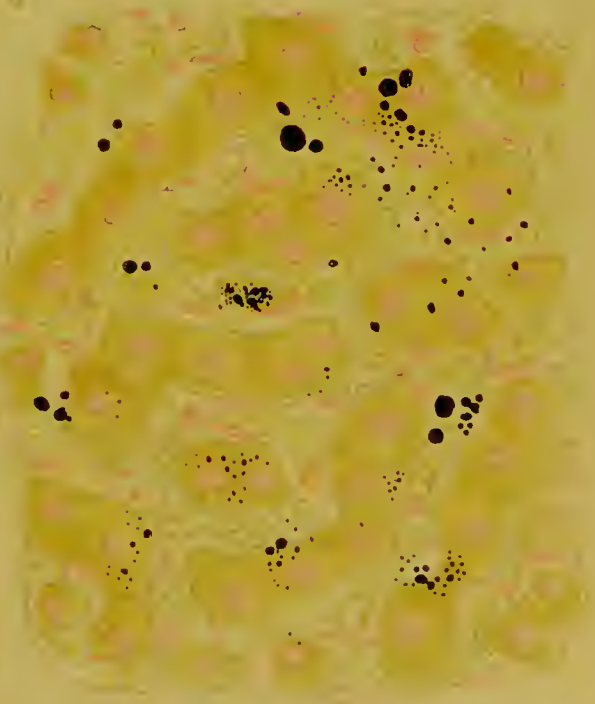


Fig. 5



III

L'INTOXICATION CHEZ LE CHAT, LA CHÈVRE, L'ÂNE ET LE CHEVAL

Le chat est très résistant à l'action du virus, de même qu'à celle de la toxine ictéroïde.

On peut lui injecter des doses vraiment formidables, aussi bien de l'un que de l'autre, sans obtenir d'autre résultat qu'une diminution de poids plus ou moins accentuée, suivie d'un processus inflammatoire au point d'injection.

Cet animal doit donc être considéré comme le plus réfractaire parmi ceux que j'ai eu l'occasion d'expérimenter jusqu'ici.

En ce qui regarde la *chèvre*, l'*âne* et le *cheval*, mes recherches n'ont pas été faites d'une manière systématique, mais j'ai pu étudier l'action du poison amaril chez eux pendant les essais multiples de vaccination que je pratique depuis longtemps, et qui ont été suivis parfois de la mort de ces animaux.

La *chèvre* est très sensible au virus de même qu'à la toxine amarile. Nous avons vu que de petites doses de virus suffirent pour tuer une grande chèvre adulte. Par rapport à la toxine, il est impossible d'établir une mesure fixe.

J'ai vu quelquefois de petits chevreaux tolérer plusieurs jours de suite des doses très fortes (15-20 c. c.) de toxine, sans présenter autre chose qu'un amaigrissement passager, tandis que des chèvres adultes et en excellent état de santé ont succombé après l'injection sous-cutanée de petites doses fractionnées.

Voici, par exemple, le résultat intéressant d'une de ces intoxications chez la chèvre, suivie de mort.

Chèvre adulte n° 2; kg. 20.

Le 2 et le 5 août 1896, elle fut inoculée sous la peau avec 1 e.c. de culture filtrée. Elle présenta localement une légère tuméfaction avec endolorissement manifeste de la région; le 8 août elle reçut 2 autres e. e.; le 11 du même mois, 3 e.c.; le 13 et le 17, 5 autres e.e.; enfin le 19 et le 21, 11 e.e.; elle avait donc reçu en 18 jours, 37 e. e. de culture filtrée.

Mais le jour même de la dernière injection elle tombe malade et meurt pendant la nuit. Le résultat de l'autopsie fut le suivant : *Thorax* : 500 e.e. d'exsudat séreux, transparent, sans leucocytes, de couleur rouge-vin, dans

les deux cavités pleurales : cet exsudat contient 2,70 0/00 d'urée, c'est-à-dire la même quantité que dans le sang des animaux néphrotomisés. Étudié au point de vue biologique, en l'ajoutant dans la proportion de 1 : 5 à un bouillon-culture frais de *bac. ictéroïde*, il produit en 1 h. 30 l'immobilisation et l'agglutination de tous les microbes.

Le *foie* présentait, au microscope, l'aspect de la noix muscade; les préparations, faites par dilacération dans l'acide osmique, démontrèrent une dégénérescence grasseuse complète de toutes les cellules hépatiques. Les lésions de l'organe fixé dans le liquide de Flemming sont identiques à celles qui se trouvent indiquées dans une des planches qui accompagnent le présent Mémoire. La *rate* était de volume normal, mais moins compacte et résistante qu'à l'ordinaire. Les *reins* étaient atteints d'un processus inflammatoire tellement intense qu'à la surface de la coupe on ne distinguait plus la partie corticale de la partie médullaire, sinon qu'elle présentait une couleur lie de vin; les préparations à frais dans l'acide osmique révélèrent aussi la présence dans le rein d'une certaine quantité de gouttes de graisse. Les coupes pratiquées sur des morceaux fixés dans le liquide de Flemming révèlent, comme lésion fondamentale et très diffuse, une nécrose de l'épithélium des canalicules urinaires, à cause de laquelle cet épithélium paraît trouble, granuleux, sous forme de *mottes*, et ses cellules privées de noyaux ou avec des noyaux incapables de se colorer. La *vessie*, fortement contractée, présentait plusieurs taches ecchymotiques et contenait environ 10 c.c. d'un liquide couleur rouge-sang. L'examen microscopique démontra l'absence complète de globules rouges, mais l'examen à l'hémomètre de Fleischl donna un contenu d'hémoglobine égale à 30 0/0.

Les *intestins* se trouvaient en grande partie congestionnés, hyperhémiques et ecchymotiques.

Le poids du cadavre était de kg. 15,371; la diminution dans les 18 jours avait donc été de kg. 4,630.

Les recherches bactériologiques furent négatives.

En résumé donc, nous pouvons conclure que chez la chèvre la toxine ictéroïde reproduit exactement, à l'exception du *vomito*, les mêmes altérations que nous avons déjà signalées chez le chien et chez l'homme.

Il faut surtout remarquer chez la chèvre la grande tendance à l'hématolyse (exsudats hémoglobiniques, hémoglobinurie) et l'extrême sensibilité du rein à la toxine. La mort de l'animal est donc due en grande partie aux profondes lésions du rein; la quantité considérable d'urée qu'on trouve dans les humeurs de l'organisme témoigne en faveur d'une intoxication urémique.

Je n'ai expérimenté que sur un seul âne.

Il s'agissait d'une vigoureuse ânesse créole qui fournissait de grandes quantités de lait.

Le 26 décembre 1896, on lui inocula sous la peau 5 c.c. de toxine filtrée. Le lendemain, une large tuméfaction douloureuse parut au point d'injection. Après deux jours, quelques gouttes de sang commencèrent à couler des tétins des mamelles gonflées, et l'animal se montra triste, abattu et inappétent.

La température rectale avait monté de 38°2'-38°6' à 40°. Le 2 janvier 1897, la température étant devenue normale, l'ânesse fut inoculée de nouveau avec 10 c.c. de toxine. La tuméfaction se renouvela au point d'injection et le lait commença à disparaître des mamelles. Le 5 du même mois, nouvelle inoculation de 15 c.c. de culture filtrée, et, le 8, nouvelle injection sous-cutanée de 5 c.c. de culture en bouillon, stérilisée avec de l'éther. La disparition du lait devint alors complète, et les tuméfactions localisées au point d'injection se manifestèrent avec une intensité relative.

Le 12 janvier, à 3 h. s., après avoir par conséquent reçu en tout 30 c.c. de culture filtrée et 5 c.c. de culture stérilisée avec de l'éther, la bête fut inoculée par voie intra-veineuse avec 10 c.c. de culture en bouillon, stérilisée avec de l'éther.

Aussitôt après l'injection, l'animal éprouva de la dyspnée qui disparut bientôt; mais, pendant la nuit, il mit bas un petit embryon, long d'environ 8 centimètres, et mourut vers la pointe du jour.

Les résultats de l'autopsie, faite le matin de bonne heure, furent les suivants : *Thorax* : exsudat séro-hémorragique dans les deux cavités pleurales. — *Abdomen* : foie un peu dégénéré en graisse; l'examen microscopique à frais, avec de l'acide osmique, montre les cellules hépatiques remplies de petites granulations graisseuses; la *rate* est de volume normal, mais flasque et friable; les *reins* présentent les signes d'une néphrite aiguë diffuse, très grave; la *vessie* est contractée et contient une petite quantité d'urine, de couleur rouge, et où l'examen microscopique démontre la présence d'une énorme quantité de leucocytes, de globules rouges et de cellules épithéliales; le chauffage en détermine la coagulation *en bloc*, comme s'il s'agissait d'albumine pure. La cavité péritonéale contient une abondante quantité de sérosité limpide, mais colorée en rose. La muqueuse de l'estomac et des intestins se trouve par places considérablement congestionnée.

L'analyse chimique du sang y révèle 1,29 0/00 d'urée.

Le résultat bactériologique fut le suivant : le sang, la rate et les reins se montrèrent stériles, mais le foie contenait une certaine quantité de *colibacilles* et de *staphylocoques dorés*, et l'urine présentait une très grande quantité de *staphylocoques blancs et dorés*, mêlés à trois autres espèces microbiennes indéterminées.

Par conséquent, le même mécanisme pathogénique habituel se renouvelle chez l'âne : processus inflammatoire et dégénératif du foie et des reins; lésion des muqueuses; phénomènes hémorragipares dans les parenchymes, les cavités séreuses, les muqueuses, les organes glandulaires (mamelles), et enfin le tableau final dominé par l'intoxication urémique et l'invasion des microbes dans l'organisme.

Passons enfin aux effets de la toxine chez le cheval.

Nous serons très bref sur ce point, parce que, ces animaux étant destinés à la production d'un sérum spécifique, nous nous occuperons ailleurs des effets produits sur eux par les inoculations de *toxine ictéroïde*.

Le cheval est extraordinairement sensible, même à l'injection de petites quantités de toxine.

L'injection sous-cutanée, même de petites doses de culture filtrée (5-10 c.c.), détermine toujours une forte tuméfaction locale, suivie de fièvre, qui dure 12-24 heures.

Cette tuméfaction est excessivement douloureuse et lente à disparaître.

Lorsque l'injection est plus abondante, ou qu'au lieu d'injecter des cultures filtrées, on injecte des cultures stérilisées avec de l'éther, qui sont beaucoup plus actives, la tuméfaction produite devient volumineuse et est constamment suivie de l'apparition de vastes œdèmes sous-cutanés, qui s'étendent dans les parties déclives du ventre, atteignent les membres, et finissent parfois par gêner pendant plusieurs jours les mouvements.

Presque toujours, à la surface de la peau anormalement distendue, apparaissent des ulcérations sanguinolentes qui suppurent et qui guérissent difficilement. Ces œdèmes, de même que les tuméfactions qui se produisent au point même d'injection, ne disparaissent qu'après plusieurs jours, durant lesquels les animaux présentent très souvent une fièvre presque continue.

Les injections intraveineuses sont mieux tolérées, mais elles ont de graves inconvénients.

Après chaque injection, l'animal présente régulièrement un fort accès de dyspnée, et est atteint d'un tremblement général qui l'oblige à se coucher. La fièvre apparaît, et l'animal reste un peu abattu pendant quelques heures. Mais, le lendemain, la température revient à l'état normal, et il n'y a d'ordinaire aucun incident à déplorer.

Pendant mes expériences, cependant, j'ai perdu quelques chevaux, dont un appartenant à la race créole, qui résiste bien moins que la métisse aux toxines en général et aux toxines diphtérique et amarilligène en particulier.

L'autopsie très sommaire de ce cheval créole, qui avait eu avant la mort quelques rares entérorragies, montra une forte

tuméfaction de la rate, une légère dégénérescence du foie, la néphrite, l'albuminurie et quelques signes d'entérite.

Je n'ai pas cru nécessaire d'insister davantage sur ces recherches, qui ne donnent autre chose que la reproduction plus ou moins atténuée des lésions que nous avons déjà étudiées avec le virus : la question de la spécificité de la toxine amarile, résulte beaucoup mieux des expériences sur l'homme, faites dans un but de protection, et que je vais raconter.

IV

LA FIÈVRE JAUNE EXPÉRIMENTALE CHEZ L'HOMME, REPRODUITE AVEC LA TOXINE AMARILE

Mes expériences sur l'homme sont au nombre de cinq. Pour des raisons faciles à comprendre, je n'ai pas employé des cultures vivantes, mais simplement des cultures en bouillon de 15-20 jours, filtrées à la bougie Chamberland et après, par excès de précaution, stérilisées avec quelques gouttes d'aldéhyde formique.

J'ai pratiqué sur *deux* individus des injections sous-cutanées, sur *trois* autres des injections intraveineuses.

Je résume brièvement de mon protocole de notes :

OBSERVATION I

A. T., âgé de 36 ans, Espagnol ; poids kg. 63.

Injections sous-cutanées.

Le 8 octobre 96, à 4 h. s., injection sous-cutanée, au niveau du biceps brachial, de 2 c. c. de culture filtrée et stérilisée.

Le lendemain, on observe au point inoculé une large zone circulaire, fortement rouge, tuméfiée, mais peu douloureuse, sur une étendue d'environ 10 cent. de diamètre.

Les conditions générales continuent à être bonnes. La réaction fébrile a atteint pendant deux jours 38° 3' C.

A partir du 6^e jour, la tuméfaction tend à disparaître et le 20 du même mois, c'est-à-dire après 12 jours, le bras reprend son aspect normal.

OBSERVATION II

E. B., âgé de 30 ans, Italien ; poids kg. 53,250.

Le 19 octobre, à 3 h. s., injection sous-cutanée (au niveau du biceps brachial droit), de 5 c. c. de culture filtrée et stérilisée.

Le 20 du même mois, le bras, au point de l'injection, est très rouge, tuméfié et douloureux. Le patient est abattu, n'a pas d'appétit et présente de la fièvre à $38^{\circ},2'$ - $38^{\circ},6'$ pendant toute la journée.

L'examen des urines révèle des traces d'albumine.

Le 21, la tuméfaction s'étend volumineuse à tout le bras et au pli du coude; la peau est injectée et enflammée. La fièvre et l'albuminurie continuent.

Le 22 au matin, le patient est apyrétique, mais, vers le soir, un léger mouvement fébrile survient accompagné de prostration générale. La tuméfaction s'étend à l'avant-bras; l'urine, en quantité normale, contient toujours des traces d'albumine.

Le 23, la fièvre est complètement disparue, mais la tuméfaction du bras continue à s'étendre par en bas, dépassant l'articulation du poignet et envahissant une partie de la main. Tout le membre droit est ainsi envahi, spécialement sur sa face antérieure: la peau est fortement rouge et d'aspect érysipélateux. Des traces d'albumine dans les urines.

Le 24, la tuméfaction commence à se réabsorber rapidement; la température est normale, mais on trouve encore des traces d'albumine dans les urines.

Le 25, la tuméfaction diminue à vue d'œil; le patient est bien, il a repris son appétit et présente une température normale. Traces d'albumine dans les urines.

Le 26, le bras inoculé est revenu presque complètement à l'état normal, mais les urines sont toujours un peu albumineuses.

Le 29, je pratique une *seconde injection* de 5 c. c. de culture filtrée et stérilisée, dans la même région qu'auparavant.

Le soir, la température s'élève et une légère tuméfaction survient, qui reste cependant très limitée et disparaît rapidement, après 48 h. environ.

Les jours suivants, le patient ne présente aucun phénomène, ni local ni général.

OBSERVATION III

Injections intraveineuses

E. N., âgé de 20 ans, Espagnol; poids kg. 56.

Le 3 novembre 96, à 4 h. s., température axillaire $37^{\circ},4'$. Injection intraveineuse (dans la veine céphalique du bras droit), de 10 c. c. de culture filtrée et stérilisée avec de l'aldéhyde formique.

Aussitôt après l'injection, le patient se couche, se trouve tranquille et boit environ un litre de lait stérilisé.

Après 15 minutes, il accuse des *nausées* et des *efforts de vomissement*, suivis bientôt de violents accès de vomiturition, qui finissent par évacuer tout le lait ingéré peu auparavant.

Une agitation générale apparaît en même temps aux membres, et des douleurs violentes et continuelles se manifestent à la *région lombaire*, qui font plaindre fortement le malade et ne lui laissent aucun repos. Peu à peu

la région abdominale devient aussi douloureuse. La plus légère pression de la main, sur le ventre ou sur la région lombaire, rend ces douleurs insupportables.

Pendant ce temps, la température axillaire monte sans interruption; elle était de 37°,4' avant l'injection, monte à 38°,5' deux heures après, et atteint 40°,3' à huit heures du soir, c'est-à-dire 4 heures après.

Vers minuit, la réaction fébrile cesse et, le matin, la température redevient presque normale (37°,5').

Malgré cela, le patient se trouve très mal et, pendant toute la nuit, non seulement il a dû veiller en proie à de *terribles* douleurs abdominales et lombaires, auxquelles s'était jointe bientôt une *violente céphalalgie*, mais il a été continuellement secoué par des *vomissements incoercibles* qui, après avoir évacué jusqu'aux derniers résidus alimentaires, se sont transformés en *vomissements muqueux*, de couleur vert-jaunâtre très intense.

L'anurie commence.

4 novembre. — Le même état continue; on fait boire au patient du lait qui est rejeté tout de suite : l'intolérance gastrique est complète.

Maintenant l'agitation générale s'accroît toujours plus, le patient accuse un sentiment indéfinissable, angoissant, qui lui empêche tout repos, et les *lancinantes douleurs à la région rénale* deviennent de plus en plus persistantes.

Comme l'anurie continue accompagnée de *ténésme spasmodique*, on pratique à plusieurs reprises le cathétérisme de la vessie, mais on n'obtient pas une goutte d'urine.

Les efforts de *vomissement* n'ont pas du tout l'air de cesser; ces vomissements sont constitués par des mucosités colorées par la bile.

Vers l'après-midi, le ténésme vésical commence à faire souffrir horriblement le malade, qui s'efforce vainement d'uriner.

A 4 h. s., un peu de *délire* survient, la température axillaire étant de 38°,5'. Le patient essaie à plusieurs reprises de se lever, et les souffrances de la région rénale deviennent tellement intolérables qu'elles lui arrachent des plaintes ininterrompues.

On cathétérise de nouveau, sans résultat.

Vers le soir, le malade est pris de *sub-délire* qui ne le quitte pas toute la nuit, et qui est interrompu à chaque instant par des efforts incessants de *vomissement*.

5 novembre. — Le matin, le malade se présente exténué avec *coloration cyanotique* de la peau.

Le délire continue, vif et agité; quelques évacuations diarrhéiques de couleur jaunâtre surviennent, et l'anurie totale persiste.

La tendance à se jeter hors du lit constitue le fait dominant de cette journée.

En même temps, les *douleurs* et l'extrême *hyperesthésie* de la région lombaire et épigastrique deviennent de plus en plus aiguës. Le simple contact de la main dans ces régions ne peut pas être supporté. A 5 heures, la température est à 37°,7, mais, vers 11 heures, elle monte à 38°,3, et s'y maintient toute la journée.

Le vomissement est toujours incessant, bien que le malade, depuis l'injection de la toxine, n'ait pu prendre aucun aliment.

Le liquide vomi n'est plus *vert-bilieux*, il présente une couleur *café clair*. Recueilli dans un verre à pied, il présente rapidement un dépôt noirâtre qui, examiné au microscope, paraît constitué par des globules rouges du sang, par des leucocytes, par des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique et par des petits caillots sanguins. Sa réaction est acide.

Après midi, on pratique de nouveau, mais inutilement, le cathétérisme. car on ne parvient à obtenir aucune goutte d'urine.

Le patient est donc *anurique* depuis environ deux jours.

La peau devient encore plus congestionnée par place et prend une *couleur violette* bien définie, surtout aux bras et à la face.

Cette couleur violette est répandue, sous forme de taches ou de stries, dans les points où la peau est plus transparente, (paume des mains, face interne des membres inférieurs et thorax). Des larges *taches jaunâtres* apparaissent en outre sur plusieurs points du corps.

En examinant la sclérotique, on y remarque une *coloration sub-ictérique* très évidente.

Je pratique à la veine du bras une *saignée* aseptique d'environ 25 c. c. de sang, que je laisse coaguler.

En introduisant dans la vessie une petite sonde, on parvient à extraire, au moyen d'une canule aspiratrice, quelques gouttes d'urine trouble, riche en épithéliums, et qui se coagule complètement à la chaleur.

L'état de délire persiste toute la journée, interrompu par de courts instants de *coma*.

Je pratique, avec des canules stérilisées, plusieurs *ponctions exploratrices* du foie et des reins, en aspirant des deux viscères quelques gouttes de suc, que j'utilise pour faire des cultures et des examens microscopiques.

La nuit suivante, le malade se remet un peu, et après quelques jours, finit pour se rétablir.

Etude du sang. — Les cultures pratiquées dans divers milieux nutritifs restent stériles.

La coagulation s'effectue régulièrement et met en liberté environ 10 c. c. de sérum limpide et jaunâtre. Ce sérum ajouté dans la proportion de 1 : 5 à un bouillon-culture frais de bacilles ictéroïdes, produit en 12 heures l'immobilisation et l'agglutination de ces mêmes bacilles, qui se précipitent presque complètement au fond du tube.

La recherche de l'urée en révèle 3,163 0/00.

En employant sur le caillot le procédé décrit dans mon premier mémoire, en évaporant ensuite le résidu aqueux et en le reprenant avec de l'acide nitrique, j'obtins une cristallisation abondante de nitrate d'urée, que je recueille et conserve encore.

Recherches sur les sucs hépatique et rénal. — Les culturesensemencées avec ces sucs restent stériles.

L'examen microscopique du suc hépatique, pratiqué à frais, en employant l'acide osmique, démontre une *profonde dégénérescence graisseuse* de toutes

les cellules hépatiques : de nombreuses gouttes de graisse se trouvent en outre entièrement libres dans la préparation.

L'examen à frais du suc rénal révèle une intense tuméfaction trouble, avec dégénérescence granuleuse des épithéliums.

OBSERVATION IV

N. L., âgé de 35 ans, Espagnol; poids kilog. 61.

12 novembre 1896, 3 h. 20 s., température axillaire 37°₃. Injection intraveineuse, dans la veine céphalique du bras gauche de 5 c. c. de culture filtrée et stérilisée avec de l'aldéhyde formique.

Peu après l'injection, le patient se plaint de *malaise général*, se trouve *anéanti*, et est obligé de se mettre au lit.

On lui donne à boire une tasse de lait, mais les phénomènes d'*intolérance gastrique* se manifestent avec une telle intensité que non seulement le lait est immédiatement rejeté, mais les *nausées* et le *vomito* incoercible commencent.

A 8 heures du soir, la température est très élevée, atteignant le *maximum* de toute la période fébrile 41°₂, et le malade commence à se plaindre d'une intense *céphalalgie*, surtout à la région frontale, d'une grande *anxiété épigastrique*, de *rachialgie*, de *douleurs musculaires* et *articulaires*, avec des irradiations lancinantes vers les membres inférieurs.

A cette période, le malade est en proie à une *violente agitation* générale, qui lui arrache des plaintes continuelles.

Il se manifeste en même temps une *congestion générale*, étendue à toute la surface cutanée, qui est brûlante et sèche. Cette congestion est intense, surtout à la figure et aux conjonctives, ce qui fait paraître les yeux rouges, humides et brillants; les pupilles sont dilatées, le regard est *vague* et inconscient, et l'ensemble du tableau donne à la physionomie du patient l'*aspect d'un homme ivre*.

13 novembre. — A 8 heures du matin, la température axillaire est de 39°₂, et les imposants symptômes généraux de la veille, surtout les douleurs, ont diminué un peu.

Cependant l'*insomnie* a persisté toute la nuit et la *diarrhée* est survenue; les déjections, peu abondantes, sont tout à fait liquides et extrêmement fétides, présentant une couleur jaunâtre, semblable à celle des déjections des enfants à la mamelle.

La *langue est saburrale* dans son milieu et fortement rouge sur les bords. Le *pouls est faible* mais régulier. A midi, la température est montée à 40°.

La *diurèse* diminue considérablement et les urines présentent une teinte très foncée. L'examen démontre la présence de l'*albumine*, mais l'absence des pigments biliaires.

Cette diurèse a diminué progressivement pendant toute la journée, et, à 4 heures de l'après-midi, on peut à peine obtenir une quantité d'urine suffisante pour l'analyse, qui révèle encore une *grande quantité d'albumine* et l'absence de pigments biliaires.

A 5 heures s., la température est toujours à 40°, et l'état général s'aggrave visiblement.

Les *douleurs* reparaissent, plus intenses qu'auparavant, et le malade présente à chaque instant des *accès de délire*.

Il peut à peine répondre à nos questions et il signale avec insistance les régions *épigastrique, lombaire* et *frontale* comme les sièges principaux des douleurs.

La plus légère pression au niveau de ces régions arrache au patient de vives plaintes.

Les *vomissements bilieux* se répètent toujours; leur fréquence est plus grande. A 7 heures s., tout le corps est pris d'un *violent tremblement*; l'*anurie* est complète et la surface du corps commence à présenter une *coloration sub-ictérique*, appréciable surtout dans la région des mâchoires. Les pupilles se contractent peu à peu et, vers le soir, des *accès de dyspnée* apparaissent.

Les actes respiratoires sont courts, incomplets et précipités (40 resp. par minute).

Il y a désaccord entre le pouls et la température, qui est encore à 40°, tandis que le premier est presque imperceptible et rare.

Pendant la nuit, l'état s'est aggravé : l'*insomnie* et l'*anurie* ont été complètes; les *vomissements* et la *diarrhée* ont aussi continué presque sans interruption.

14 novembre. Vers la pointe du jour, le patient est *complètement accablé* et sa température est de 38°,4.

Je pratique aseptiquement une petite saignée d'environ 30 c. c. de sang, que je fais coaguler dans des vases stérilisés, pour en recueillir le sérum.

Je pratique, comme dans le cas précédent avec toutes les précautions aseptiques, quelques *ponctions exploratrices* du *foie* et des *reins*, en aspirant des deux viscères de petites quantités de suc, que je m'empresse d'ensemencer sur divers milieux nutritifs et d'examiner au microscope.

A 8 heures m., le patient tombe en *collapsus*.

La peau se refroidit, les extrémités deviennent cyanotiques, la dyspnée est plus marquée, les pupilles se dilatent de nouveau et le pouls devient imperceptible.

Mais une fois surmontée, cette grave crise, qui dure quelques heures, le malade commence à se sentir un peu mieux, et après quelques jours finit par se rétablir.

Étude du sang. — Les cultures pratiquées sur différents milieux nutritifs restent stériles. La coagulation s'effectue régulièrement et met en liberté environ 15 c. c. de sérum couleur jaune-or, très vive. Ce sérum, ajouté aux cultures fraîches du *bacille ictéroïde*, dans la proportion de 1 : 85, détermine une immobilisation et une agglutination seulement partielles; cependant, au bout de 10 heures, il se fait une précipitation totale au fond du tube.

Les résultats de l'analyse chimique signalent la présence de 1,90 0/0 d'urée.

Études des sucs hépatique et rénal. — Les petites quantités de suc hépa-

tique, retirées au moyen d'une forte canule stérilisée, restent absolument stériles dans les cultures, mais l'examen microscopique, avec l'acide osmique, démontre une *profonde dégénérescence graisseuse* de toutes les cellules hépatiques, lesquelles présentent leur protoplasma rempli de gouttes graisseuses de toutes dimensions.

Les cultures pratiquées avec du suc rénal donnèrent pour résultat la présence du *coli-bacille* en petite quantité.

OBSERVATION V

P. B., âgé de trente ans, Italien; poids kg. 64,250.

26 novembre 97, 3 h. 30 s.; température axillaire 36°,6'. *Première injection intra-veineuse* de 2 c. c. de culture filtrée.

Peu après l'injection, le patient éprouve un peu de malaise général, accompagné d'une légère *céphalalgie* qui dure toute la journée. La température axillaire monte presque subitement à 40°,4' et reste élevée jusqu'à la nuit.

27 novembre. — Le lendemain, le malade se trouve complètement rétabli et sans fièvre, mais l'examen des urines démontre des traces évidentes d'*albumine*, et à la lèvre inférieure on voit apparaître une vésicule de *herpès fébrile*.

28 novembre, 4. h. s. — Je pratique une *seconde injection intra-veineuse* de 7 c. c. de culture filtrée.

Aussitôt après, le patient est pris d'un grand *frisson* et de tremblement général; on lui donne à manger un peu de viande, mais peu après il *vomit* tout le contenu de son estomac.

Le malaise s'aggrave rapidement, et le malade doit se mettre au lit, où le frisson continue plus intense qu'au commencement. La figure s'injecte fortement et la respiration devient dyspnéique.

Plus tard la fièvre commence et atteint 40°,7', accompagnée d'une *céphalalgie* violente qui n'abandonne plus le malade.

29 novembre. — En effet, le lendemain, non seulement la *céphalalgie* persiste, mais le patient se plaint de fortes *douleurs* aux articulations des membres inférieure et à la *région lombaire*. La fièvre a cependant disparu; à la lèvre supérieure on voit une seconde pustule d'*herpès fébrile*.

30 novembre. — Le patient est apyrétique, mais il présente encore un léger degré de *céphalalgie* et de *douleurs* vagues en différents points du corps.

L'urine est claire, dépourvue d'*albumine* et de pigments biliaires. La langue est un peu saburrale.

À 4 heures s., je pratique une *troisième injection intra-veineuse* de 15 c. c. de culture filtrée.

Aussitôt après l'injection, le patient est pris de prostration générale et d'un violent frisson qui l'oblige à se coucher.

À peine au lit, un tremblement général très violent survient et la sensation de froid est si intense que le patient demande sans cesse de nouvelles couvertures.

La figure s'injecte et bientôt la réaction fébrile commence, accompagnée d'une intense céphalalgie. L'accès de réaction est cependant moins intense que celui qui suivit l'injection précédente. La température monte jusqu'à 40°, 3' pour redescendre peu après, laissant le malade faible, abattu, avec douleurs lombaires persistantes et tourmenté de continuelles *nausées* et d'efforts de *vomissements* qui ne lui permettent pas de s'alimenter.

3 décembre. — Dans cet état, le patient passe encore trois jours sans être jamais abandonné par la *céphalalgie*, les *douleurs lombaires*, les *nausées* et la *faiblesse* qui l'oblige à garder le lit pendant tout ce temps. Les lèvres sont ulcérées par la présence de nombreuses pustules de *herpes*.

A 4 heures s., je pratique une 4^e *injection intra-veineuse* de 20 c. c. de culture filtrée. Peu après le malade se couche, mais les phénomènes généraux immédiats sont beaucoup plus légers que ceux produits par les injections précédentes. Bientôt le patient commence à éprouver une soif ardente, et, après une heure et demie, la réaction fébrile (39°, 9'), commence accompagnée d'une recrudescence de douleurs lombaires et de la céphalalgie, qui empêchent le sommeil pendant toute la nuit.

4 décembre. — Vers la pointe du jour, les phénomènes généraux douloureux disparaissent peu à peu, la soif ardente persiste, mais il existe une intolérance absolue pour tout aliment. Le patient refuse même le lait, et son estomac ne peut tolérer que de l'eau pure, qu'il boit avidement sans vomir.

La température axillaire est cependant normale (37°, 3').

Pendant toute la journée, il reste au lit, dans un état de grande prostration et ne peut toucher à aucun aliment. Urine normale et sans albumine.

5 décembre. — Le malade se sent mieux, il peut abandonner le lit et prendre quelques liquidés. Il se trouve encore très fatigué. La coloration rouge de la face a disparu et est remplacée par une teinte jaunâtre sub-ictérique évidente surtout aux mâchoires et à la sclérotique.

9 décembre. — Le patient est mieux, mais il est toujours très abattu. Je pratique aseptiquement une saignée de 50 c. c. de sang, dont j'extrais environ 15 c. c. de sérum limpide, de couleur jaune citron, mais qui ne donne pas la réaction des pigments biliaires.

Ce sérum ajouté, dans la proportion de 1 : 10, aux cultures fraîches du *bacille ictéroïde*, détermine dans 2 heures seulement (à la température de 37°) le phénomène de l'agglutination et de l'immobilisation, en précipitant tous les microbes d'une façon aussi nette et aussi complète que si c'était du sérum d'un animal vacciné.

16 décembre. — Le patient est complètement rétabli.

Je n'ai pas besoin de signaler la valeur et la portée de ces expériences que j'ai eu l'occasion de faire sur l'homme.

Pour ceux qui ont observé des cas de fièvre jaune ou en ont appris la symptomatologie par la lecture des meilleurs traités, les Observations III et IV correspondent simplement à deux cas classiques de fièvre jaune très grave, et l'Observation V

FIEVRE JAUNE EXPERIMENTALE

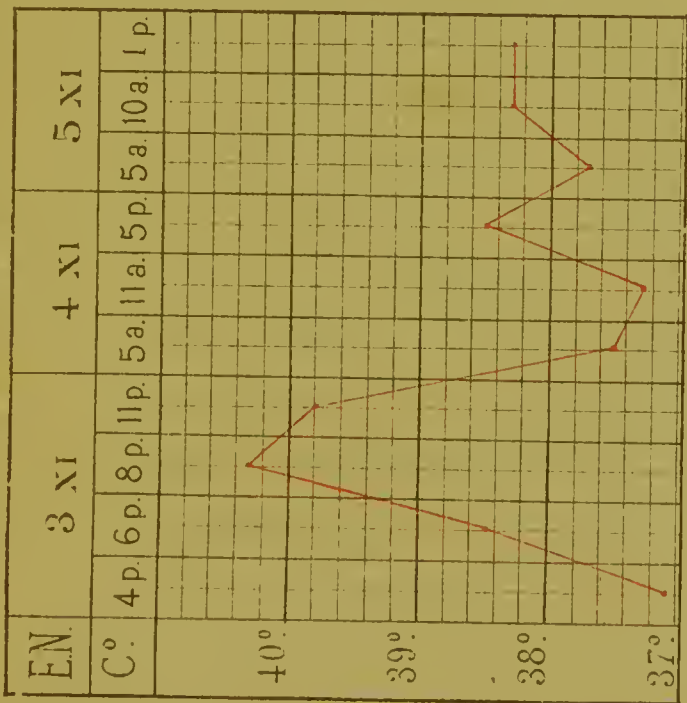


Fig. 1 Courbe thermique de E. N. (Obs. III)

FIEVRE JAUNE NATURELLE

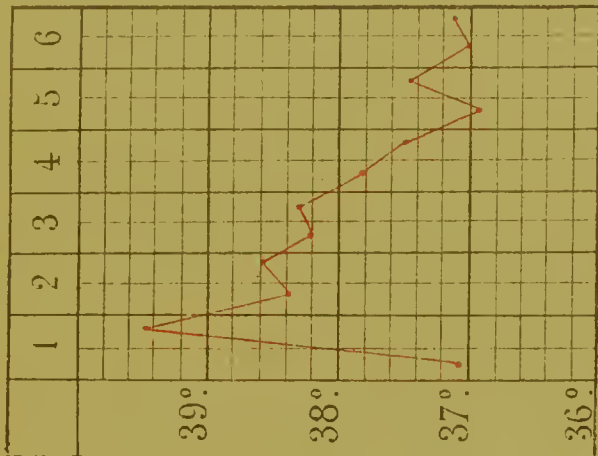


Fig. 2 Courbe thermique schematique d'un cas mortel de fièvre jaune (D'après les Drs. F. Fajardo et Ch. Seidl de Rio de Janeiro)

FIEVRE JAUNE NATURELLE

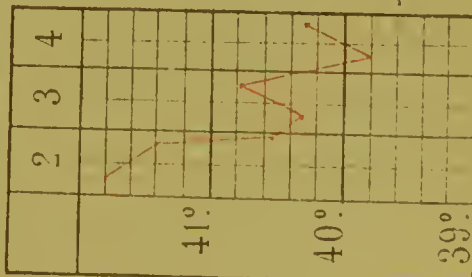


Fig. 4 Courbe thermique d'un cas mortel de fièvre jaune à marche très rapide. (D'après le Dr. Naegeli de Rio de Janeiro).

FIEVRE JAUNE EXPERIMENTALE

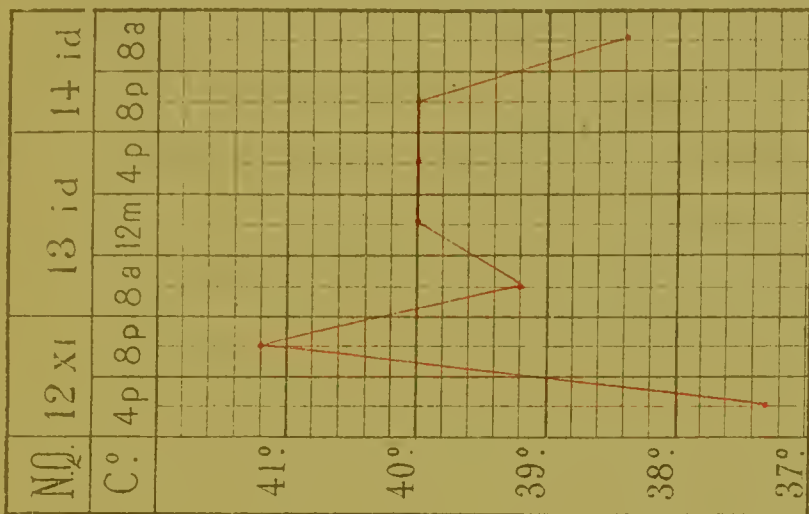


Fig. 3 Courbe thermique de N. Q. (Obs. IV)

FIEVRE JAUNE. EXPERIMENTALE

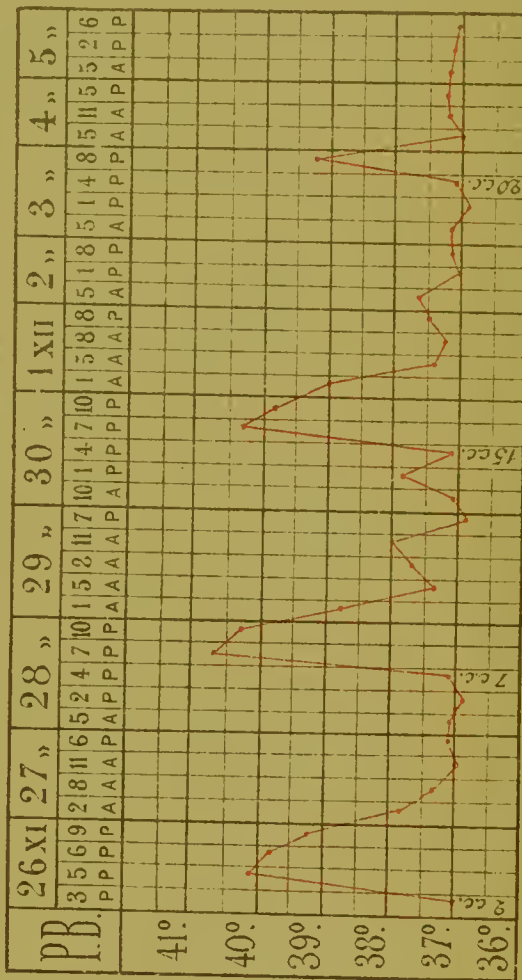


Fig. 5 Courbe thermique de P. B. (Obs V)

à des attaques typiques répétées de fièvre jaune abortive.

Pendant mon séjour à Rio-Janeiro, j'ai eu à souffrir moi-même, d'une de ces attaques avec tous les symptômes spécifiques qui les caractérisent; je puis donc déclarer, en me basant aussi sur mon expérience personnelle, que, dans l'état actuel de notre science expérimentale, ces cas représentent tout ce qu'on peut exiger pour la démonstration péremptoire et absolue de la spécificité d'un poison microbien.

On ne peut plus mettre en doute que la fièvre jaune peut être reproduite expérimentalement chez l'homme, par les toxines élaborées *in vitro* par les microbes spécifiques.

Ceci consacre donc d'une manière définitive la spécificité du microbe que j'ai isolé et décrit, comme étant l'agent de la fièvre jaune.

Mais les considérations qui se dégagent des expériences décrites plus haut ne visent seulement pas un seul côté de cette importante question. Elles éclairent plusieurs points sur lesquels nos études de pathologie comparée avaient encore laissé un peu d'incertitude.

Ce qui appelle l'attention avant tout, c'est la façon différente dont le poison ictéroïde se comporte suivant qu'on l'injecte sous la peau ou directement dans le sang.

On voit se répéter chez l'homme, d'une manière encore plus évidente, ce caractère imposant des phénomènes locaux, que nous avons déjà signalé, surtout chez le chien et le cheval.

La toxine amarile est donc un poison cellulaire extraordinairement actif, comparable seulement, par quelques points, à la toxine diphtérique.

Son contact avec les éléments de l'organisme animal, surtout dans les espèces élevées, détermine en effet, comme celui de la toxine diphtérique, une violente irritation, suivie de processus régressifs qui finissent toujours par la nécrose et la dégénérescence graisseuse du protoplasma.

Ceci explique la gènèse de cette stéatose diffuse, qui caractérise d'une manière si constante la fièvre jaune de l'homme et des animaux supérieurs. Ceci explique aussi pourquoi les injections sous-cutanées du poison déterminent des phénomènes généraux bien moins intenses que ceux qu'on provoque avec la même dose injectée dans les veines.

Il est très probable que les propriétés extraordinairement irritantes du poison sont un obstacle indirect à son absorption rapide par l'organisme, à cause des graves désordres circulatoires et nutritifs qu'il détermine dans les tissus avec lesquels il se met en contact.

Il est probable aussi qu'une bonne partie du poison s'épuise dans les processus nécrotiques qu'il provoque dans ses premières voies de diffusion.

Une particularité digne du plus grand intérêt est la dose de poison capable de déterminer le tableau complet de la fièvre jaune la plus grave.

La quantité qu'on pourrait presque considérer comme mortelle pour un homme adulte (5 c. c.), est quatre fois plus petite que la dose minima capable de tuer un cobaye ou un lapin.

Cela suffit pour conclure que la race humaine est douée d'une sensibilité pour le poison, qui ne peut être comparée à celle que possèdent les petits animaux de laboratoire.

Quant aux symptômes et aux lésions de l'intoxication amarile expérimentale, les résultats obtenus chez l'homme confirment d'une manière définitive tout ce que nous avons eu occasion de relever, surtout chez les chiens.

On peut établir aussi que les phénomènes les plus saillants de la fièvre jaune : le *vomito-negro* et l'*entérorragie*, ne sont nullement dus à l'action du virus spécifique qui existerait dans la cavité intestinale, mais qu'ils se produisent en vertu des énergiques propriétés inflammatoires, dégénératives, hémorragipares et émétiques du poison spécifique et circulant dans le sang.

Il s'agit donc d'une véritable gastro-entérite hémotogène.

Les propriétés dégénératives atteignent le *maximum* de leur action spécifique sur la cellule-hépatique. Après le foie, un autre organe est atteint précocement dans la fièvre jaune de tous les animaux supérieurs et surtout de l'homme, c'est le *rein*.

En effet, l'albuminurie est un des signes les plus précoces de l'amarilisme, et la néphrite parenchymateuse, révélée par l'anurie qui annonce presque infailliblement le terme fatal de la maladie, indique le début de cette intoxication urémique que nous avons également reproduite systématiquement, avec de petites doses de toxine, chez les animaux supérieurs et chez l'homme.

Il est en effet très probable que la cause immédiate de la

mort, dans la plupart des cas de fièvre jaune, est précisément l'insuffisance rénale, qui favorise la rétention dans le sang des substances extractives, normalement éliminées avec les urines, et qui sont, comme on le sait, très nuisibles à l'organisme.

Les quantités d'urée, qui sont de beaucoup supérieures à celles qu'on rencontre normalement dans le sang (0 gr. 189 0/00 d'après Gréhan¹) sont encore un *signe* de cette intoxication.

Comme la symptomatologie de l'intoxication urémique présente beaucoup d'analogies avec le tableau clinique de la fièvre jaune (céphalalgie, délire, dyspnée, vomito, stomatite, diarrhée, etc.), et que, d'autre part, le rein est un des premiers organes invariablement atteints par la toxine ictéroïde, il est très difficile d'établir, *a priori*, quels sont, dans la seconde période de la maladie, les symptômes dus à l'insuffisance rénale et ceux produits par le poison amarilique.

Il est très probable, cependant, qu'une bonne partie de la symptomatologie amarile est produite plutôt par l'insuffisance rénale que par le poison spécifique.

En effet, nous avons vu que chez les petits rongeurs, où l'insuffisance rénale n'a jamais lieu, la maladie expérimentale se développe cycliquement comme chez l'homme, mais sans reproduire un seul des multiples symptômes cliniques qui accompagnent la fièvre jaune des animaux supérieurs, où la lésion du rein constitue un phénomène des plus précoces.

En outre, dans l'histoire clinique qui accompagne l'Observation V, nous avons vu que, grâce à l'injection de petites doses de cultures filtrées, on a pu habituer rapidement l'homme à tolérer une dose certainement bien plus mortelle que le poison amaril.

Comme nous le verrons plus tard, ce fait ne peut être considéré comme la manifestation immédiate d'un pouvoir antitoxique de l'organisme, ni comme une accoutumance du système nerveux pour le poison spécifique; il est donc plus que probable que la tolérance d'une dose de poison plusieurs fois mortelle, sans apparition de symptômes généraux imposants, a pu se faire dans ce cas, grâce à l'intégrité partielle du filtre rénal pendant toute la durée de l'expérience.

1. La quantité la plus élevée observée par le même auteur dans ses expériences de néphrotomie a été celle de 2 gr. 76 0/00, quantité inférieure à celle que nous avons trouvée plusieurs fois, dans nos expériences, chez les animaux supérieurs et chez l'homme.

Quelle que soit enfin l'interprétation qu'on donne au tableau de l'intoxication amarile, il reste toujours établi que des doses très petites de toxines suffisent pour obtenir chez l'homme une rapide accoutumance, même pour des fortes doses de poison ictéroïde, doses considérées comme plusieurs fois mortelles.

IV

LES INFECTIONS MIXTES DANS LA FIÈVRE JAUNE

Nous avons vu que, dans presque tous les cas de fièvre jaune, l'invasion de certaines espèces microbiennes est si rapide et si imposante, même pendant la vie, qu'on doit se demander comment se comporte le *bac. ictéroïde* en présence de ces nouveaux hôtes, qui se multiplient si librement dans son domaine primitif.

De l'ensemble des observations et des recherches, contenues dans mes deux mémoires, il résulte qu'on peut établir trois types bactériologiques différents de la fièvre jaune chez l'homme.

Le *premier type* est celui qui se reproduit exactement et constamment dans nos expériences de laboratoire, surtout chez les cobayes, les lapins et parfois chez le singe. Le *bac. ictéroïde*, après s'être cantonné dans un viscère, pour y produire, pendant la période cyclique classique, son poison spécifique, se multiplie tout à coup vers la fin de cette période, et envahit tout l'organisme, seul ou accompagné de quelque autre microbe, et tue le patient.

Le *second type* est représenté par ces cas où le cadavre présente l'aspect d'une septicémie pure ou d'une infection mixte générale, avec disparition (?) ou extrême rareté du bacille spécifique, comme si les infections secondaires avaient précédé le moment où se produisent sa multiplication et sa diffusion dans l'organisme.

Cette conception serait en effet d'accord avec les résultats bactériologiques du *troisième type*, dans lequel l'organisme est presque stérile, et la mort peut être considérée comme étant due plutôt à l'insuffisance rénale.

Mais l'on doit se demander si l'irruption des microbes étrangers dans le sang et la formation consécutive des substances toxiques spécifiques, ne pourraient pas suffire à elles seules pour déterminer la disparition totale ou partielle du *bac. ictéroïde*, en atténuant son pouvoir végétatif ou en le tuant directement.

Nous avons en effet vu plus d'une fois que le *bac. ictéroïde*, à peine isolé, surtout s'il se trouve en petit nombre et mêlé à d'autres espèces microbiennes, éprouve d'abord de grandes difficultés pour se développer dans le bouillon peptonisé simple.

Il était donc intéressant d'étudier les rapports réciproques entre ce bacille et les microbes des infections secondaires chez l'homme et chez les animaux supérieurs : *colibacille*, *streptocoque*, *staphylocoque doré* et *proteus vulgaris*.

On peut distinguer, conventionnellement, deux formes d'antagonisme entre les diverses espèces microbiennes : un *antagonisme vital*, qui se révèle quand une espèce ne peut vivre ou prospérer là où vit et prospère une autre, et un *antagonisme chimique*, qui se manifeste quand une espèce ne peut vivre ou prospérer là où a vécu et prospéré une autre :

Ces deux formes de manifestations de l'antagonisme microbien ne sont pas dues à une même cause, car un germe qui ne peut ni vivre ni prospérer là où vivent d'autres microbes, peut très bien prospérer dans leurs cultures stérilisées ¹.

Nous allons voir que les expériences *in vitro* rendent nécessaire une pareille distinction.

Pour étudier l'*antagonisme chimique*, j'ai procédé de la manière suivante : après avoir fait développer pendant trois jours à l'étuve, sur de la gélose solidifiée obliquement, les cultures des microbes à expérimenter, j'ai liquéfié de nouveau le milieu nutritif, en le stérilisant en même temps, et en le resolidifiant ensuite. J'ai ensuite cultivé les diverses espèces sur ces nouveaux milieux en faisant une série complète de combinaisons.

Le résultat d'ensemble de ces recherches est résumé sommairement

1. Voir : DE GIAXA. Ueber das Verhalten, etc. (*Zeitschr. für Hygiene*, 1892, VI, p. 207 et suiv.)

rement dans le tableau suivant. Le nombre des + indique l'intensité des cultures développées.

CULTURES SUR GÉLOSE, STÉRILISÉES ET ENSUITE RESOLIDIFIÉES, DES MICROBES SUIVANTS :	RÉSULTATS DES ENSEMENCEMENTS PRATIQUÉS AVEC :			
	STAPHYLOCOQUE DORÉ	BAC. ICTÉROÏDE	COLI-BACILLE	PROTEUS VULGARIS
Staphylocoque doré.	+ +	—	+	+ +
Bac. ictéroïde.....	+ + +	+	+	+ +
Colibacille.....	+ +	—	+	+ +
Proteus vulgaris....	+	—	traces	+ +

On voit que les produits solubles du *bacille ictéroïde* sont ceux qui empêchent le moins le développement de tous les autres microbes, tandis que ceux du *proteus vulgaris* semblent être les plus toxiques et les plus nuisibles. Ce dernier et le *staphylocoque doré* se développent en effet très bien là où se sont développés tous les autres et, *surtout*, là où s'est développé le *bac. ictéroïde*. Celui-ci, au contraire, est incapable de vivre là où existent des produits solubles des *staphylocoques*, des *colibacilles* et des *proteus*.

Il s'ensuit de tout cela qu'en face des différents microbes que nous avons examinés, le *bac. ictéroïde* se trouve toujours dans des conditions biologiques de résistance absolument inférieures.

Il est donc possible qu'une des causes qui rendent difficile à isoler le microbe spécifique des cadavres d'individus morts de fièvre jaune, soit précisément l'énergique action bactéricide des produits toxiques élaborés dans l'organisme lui-même par les autres microbes, agents d'infections secondaires.

Comme beaucoup de malades de fièvre jaune succombent réellement tout d'un coup par septicémie à *streptocoques*, à *colibacilles*, etc., la multiplication rapide de ces microbes doit inonder l'organisme d'une quantité de produits toxiques, suffisante pour tuer ou atténuer les quelques microbes spécifiques situés dans quelque viscère, et qui ne sont pas encore parvenus à leur période de multiplication active.

Quant à l'autre forme d'antagonisme, l'*antagonisme vital*, il est facile de le mettre en évidence, soit en cultivant en même temps deux ou plusieurs espèces microbiennes dans un même milieu nutritif, soit en les ensemençant en croix sur une plaque de gélose déjà solidifiée,

La première méthode n'est facile à appliquer qu'entre deux microbes morphologiquement très différents l'un de l'autre, comme par exemple, entre le *streptocoque* et le *bac. ictéroïde*.

En ce qui regarde la manière de se comporter de ces deux microbes, mes recherches *in vitro* ont donné les résultats suivants : 1° sur les tubes de gélose stérilisés et resolidifiés, après y avoir cultivé pendant sept jours le *bac. ictéroïde*, le *streptocoque* se développe bien plus rapidement et plus abondamment que sur des tubes neufs de géloseensemencés pour contrôle ; 2° en cultivant ensemble, dans un même tube de bouillon lactosé, le *bac. ictéroïde* et le *streptocoque*, ce dernier s'y développe en plus grande abondance et forme des chaînes extraordinairement plus longues que celles qu'on observe dans les tubes de bouillon lactosé,ensemencés pour contrôle, comme ci-dessus ; 3° en ensemençant le *bac. ictéroïde* dans de vieilles cultures de *streptocoque* (4, 6, 13 jours), en bouillon lactosé non stérilisé, et dans lesquelles les chaînettes sont complètement déposées au fond et laissent au liquide sa transparence, le bacille ne s'y développe pas du tout, et n'altère en rien cette transparence ; 4° en ensemençant le *streptocoque* dans de vieilles cultures (de 11 jours), non stérilisées, de bouillon lactosé, où s'est développé le *bac. ictéroïde*, le *streptocoque* s'y développe rapidement et abondamment en formant des filaments d'une longueur extraordinaire ; 5° en cultivant ensemble le *bac. ictéroïde* et le *streptocoque* dans du bouillon simple peptonisé, où ce dernier croît bien plus difficilement que dans les bouillons sucrés, le *bac. ictéroïde* s'y développe en plus grande abondance, en prenant le dessus sur le *streptocoque*.

On en déduit comme conclusion : 1° que lorsque les conditions de développement sont égales, le *streptocoque* prend toujours le dessus sur le *bac. ictéroïde* ; 2° que le *streptocoque* peut se bien développer là où s'est développé le *bac. ictéroïde*, tandis que le contraire a lieu pour ce dernier.

Mais un antagonisme vital, plus développé encore que celui du *streptocoque*, est celui du *staphylocoque doré* avec le *bac. ictéroïde*.

Pour le démontrer d'une manière évidente, il suffit de faire deux ensemencements *en croix*, en strie, sur une plaque de

gélose, avec le fil de platine trempé successivement dans une culture en bouillon des deux microbes.

Quelle que soit la manière dont l'ensemencement a été effectué, le *staphylocoque doré* se propage et envahit systématiquement la ligne d'ensemencement du bac. *ictéroïde*, de telle sorte qu'après 24 heures, la plaque de gélose, au lieu de présenter deux stries perpendiculaires, l'une jaune et l'autre gris irisé, présente une croix complètement jaune.

J'ai essayé de faire les ensemencements en croix, en mettant 24 heures entre l'un et l'autre, ou en faisant les ensemencements dans un ordre inverse, mais j'ai toujours obtenu les mêmes résultats : lorsque le *staphylocoque doré* arrive à s'unir avec une culture de *b. ictéroïde*, il l'envahit totalement et la supprime presque sous son développement luxuriant ; cette dernière espèce au contraire, à mesure que sa ligne de prolifération s'approche de celle du *staphylocoque*, présente un développement de plus en plus limité et chétif.

Il existe donc entre le *b. ictéroïde* et le *staphylocoque doré* un antagonisme vital très prononcé, à l'avantage complet du second.

Après le *staphylocoque* et le *streptocoque*, j'ai voulu voir comment le colibacille se comporte vis-à-vis du *b. ictéroïde*.

Il est superflu de rappeler que le *colibacille* ne présente aucun antagonisme avec le *staphylocoque doré* : les deux espèces peuvent se développer parallèlement, pêle-mêle et indépendamment, aussi bien dans les cultures en bouillon que dans les ensemencements faits en croix à la surface des plaques de gélose.

Mais entre le *b. ictéroïde* et le *colibacille* se révèle un antagonisme manifeste, quoique moindre que celui déjà signalé entre le *staphylocoque* et le *b. ictéroïde*.

En effet, en ensemençant en croix sur les plaques de gélose le *b. ictéroïde* et le *colibacille*, on obtient toujours trois bras occupés par le dernier et un seul bras occupé par le premier.

On reconnaît parfaitement, même sans recourir aux transports dans le bouillon lactosé (lesquels décident toujours rapidement un doute quelconque), les bras occupés par le *colibacille*, parce qu'ils sont plus larges, plus découpés et plus abondants que ceux occupés par le *b. ictéroïde*.

Tout cela explique suffisamment les résultats négatifs de la

recherche du *b. ictéroïde* sur le cadavre, mais ne nous dit pas pourquoi les invasions secondaires sont si constantes dans la fièvre jaune. C'est un point sur lequel mes essais n'ont donné aucune lumière.

Nous avons vu pourtant que, avec le cobaye et le lapin, quelle que soit la durée de la maladie, le *bac. ictéroïde* se rencontre à l'état de pureté absolue dans le cadavre. Chez le chien, la chèvre et le singe, au contraire, on trouve fréquemment le bacille spécifique mêlé au *streptocoque*, au *colibacille* ou au *staphylocoque*. Enfin, dans une de mes expériences sur l'homme, l'injection du poison amaril a été capable de déterminer la présence du *colibacille* dans les reins. Or, la seule distinction fondamentale entre les lésions anatomiques dans ces divers cas est la lésion hépatique.

En effet, dans la cellule hépatique de la chèvre, du chien, du singe et de l'homme, le poison amaril détermine une profonde lésion dégénérative, tandis qu'il n'exerce presque pas d'action hépatique chez les petits rongeurs. C'est peut-être pourquoi, chez les premiers, l'infection secondaire spontanée est fréquente, et, à cause de cela, le cours de la maladie est subordonné à d'autres facteurs, tandis que chez les seconds, l'infection secondaire ne se fait point, et la maladie y accomplit régulièrement son cycle évolutif. La lésion spécifique de la cellule hépatique serait alors la cause principale des invasions microbiennes secondaires constantes, dans une maladie caractérisée par les profonds processus dégénératifs du principal organe de la défense, principalement contre les invasions des microbes intestinaux.

V

LA FIÈVRE JAUNE A BORD DES NAVIRES

La propagation maritime de la fièvre jaune est désormais un fait solidement établi.

La manière dont cette maladie se comporte à bord des navires diffère de celle du choléra, en ce que ce dernier, une fois introduit à bord, éclate en frappant rapidement tous ceux qu'il doit, dirait-on, frapper. Mais, cela fait, les vibrions cholé-

riques semblent ne pas rencontrer, dans les conditions ordinaires du milieu nautique, un terrain bien favorable à leur existence, et si de bonnes mesures de désinfection interviennent, la maladie s'éteint.

La fièvre jaune, au contraire, une fois installée à bord d'un navire, s'y maintient longuement, surtout dans la cale, les magasins, les marchandises, dans tout endroit fermé et étroit. C'est, en effet, une notion courante que les navires vieux et usés sont les plus faciles à infecter, et les plus impropres au service des pays où la fièvre jaune est endémique. Les auteurs qui s'occupent d'hygiène navale considèrent comme type de *bâtiment à fièvre jaune* les navires insuffisamment aérés, munis d'ouvertures trop étroites, où stagne en haut de l'air vicié, au fond de l'humidité fétide.

Humidité, chaleur, obscurité et manque d'aération semblent donc les coefficients les plus propres pour la conservation du *bac. ictéroïde*. Mais ils n'ont rien de spécial pour ce microbe, et il faut chercher ailleurs.

Un fait, que j'ai souvent observé, m'a mis sur la voie d'une explication. J'ai vu, à diverses reprises, que de la gélatine, même largementensemencée avec du *bac. ictéroïde*, restait stérile, alors que des géloses,ensemencées simultanément, se peuplaient. Mais si une moisissure y pénétrait avec le temps, et y développait son mycélium, autour de celui-ci apparaissait immédiatement, dans la gélatine, une couronne de petites colonies punctiformes, appartenant au *bac. ictéroïde*.

A mesure que la moisissure croît, ces colonies deviennent de plus en plus nombreuses, et la zone qu'elles occupent s'étend rapidement autour du buisson formé par la moisissure.

Après quelques jours, les plaques présentent un aspect extrêmement curieux. Autour de chaque moisissure les colonies du *bac. ictéroïde* constituent une espèce de constellation, d'autant plus nombreuses qu'elles se trouvent plus près du siège occupé par la moisissure.

Ce rayon d'influence de la moisissure est plus ou moins étendu, suivant sa nature et l'espace qu'elle occupe, mais il est toujours parfaitement régulier.

Cette propriété favorisante des moisissures pour le *bacille ictéroïde* peut aussi être démontrée expérimentalement, en

ensemencant directement les spores d'une moisissure quelconque au milieu d'une plaque de gélatine, ensemencée précédemment avec des microbes ictéroïdes, mais restée depuis longtemps tout à fait stérile. J'ai vérifié le fait avec six espèces que j'ai accidentellement isolées au laboratoire, et qui se sont montrées, bien qu'à un degré différent, également capables de favoriser la reviviscence et la multiplication des microbes ictéroïdes.

Cet étrange phénomène de *parasitisme* est peut-être la cause principale de l'acclimatation facile de la fièvre jaune à bord des navires. La légendaire *chaleur humide* et le manque de ventilation seraient alors des conditions *directement* favorables au développement des moisissures, et *indirectement* favorables à la vitalité des *bacilles ictéroïdes*.

Ce phénomène de commensalisme, analogue à celui que M. *Metchnikoff* a déjà signalé depuis longtemps pour le vibrion cholérique, expliqué aussi beaucoup d'autres observations pratiques bien connues, que nous fournit l'histoire épidémiologique de la fièvre jaune, et sur lesquelles je crois inutile de m'étendre davantage.

VI

RÉSISTANCE DU BACILLE ICTÉROÏDE AUX AGENTS PHYSICO-CHIMIQUES NATURELS

Dans le but de compléter nos connaissances sur la biologie d'un microbe contre lequel on devra désormais établir, sur des bases scientifiques, une défense active dans toutes les localités infestées par la fièvre jaune, j'ai cru utile d'y ajouter quelques recherches relatives à sa résistance à la chaleur, à la dessiccation, à la lumière et à l'eau de mer. Une grande partie de ces recherches a été exécutée par mon excellent préparateur M. H. *Puppo*, avec toute l'habileté qui le distingue.

A). *Résistance du bacille ictéroïde à la chaleur humide.* — La méthode suivie est celle qui est employée dans tous les laboratoires; elle consiste à chauffer au bain-marie de petits tubes de

verre mince contenant des bouillons-cultures du *bacille ictéroïde*.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

DURÉE DE L'ACTION DE LA CHALEUR	RÉSULTATS DES CULTURES FAITES APRÈS L'ACTION DES TEMPÉRATURES SUIVANTES :				
	50°	55°	60°	65°	70°
0 (contrôle)	+	+	+	+	+
1 minute	+	+	+	—	—
3 minutes	+	+	—	—	—
5 —	+	+	—	—	—
8 —	+	+	—	—	—
10 —	+	+	—	—	—
15 —	+	+	—	—	—
20 —	+	—	—	—	—
25 —	+	—	—	—	—

Ceci démontre que l'agent spécifique de la fièvre jaune, comme ceux de la diphtérie, de la morve, du typhus, du choléra, etc., résiste peu à l'action de la chaleur humide. En effet, la température relativement peu élevée de 60° le tue en quelques instants, et celle de 65° le tue immédiatement.

B). *Résistance du bacille ictéroïde à la chaleur sèche.* — Cette série de recherches a été exécutée avec des fils de soie trempés dans des bouillons-cultures, puis desséchés dans l'étuve à 37°, et enfin soumis à la chaleur sèche dans une stérilisatrice ordinaire à l'air chaud.

L'extraction de chaque fil de soie de l'étuve, à mesure que la chaleur augmentait lentement de 5 en 5 degrés, était effectuée de manière à ne pas arrêter ni abaisser sensiblement la température de l'appareil.

Les résultats des ensemencements, confirmés à plusieurs reprises, ont démontré que le *bacille ictéroïde*, exposé à la chaleur sèche, meurt seulement entre 120° et 125° C. Il faut 1 heure et 10 minutes pour le tuer à la température de 100°.

C). *Résistance du bacille ictéroïde à la dessiccation.* — Ces recherches présentent un grand intérêt épidémiologique, dont il est superflu d'indiquer la cause.

Dans les pays à fièvre jaune, on cite souvent des cas de contagion survenus chez des individus qui étaient venus vivre dans

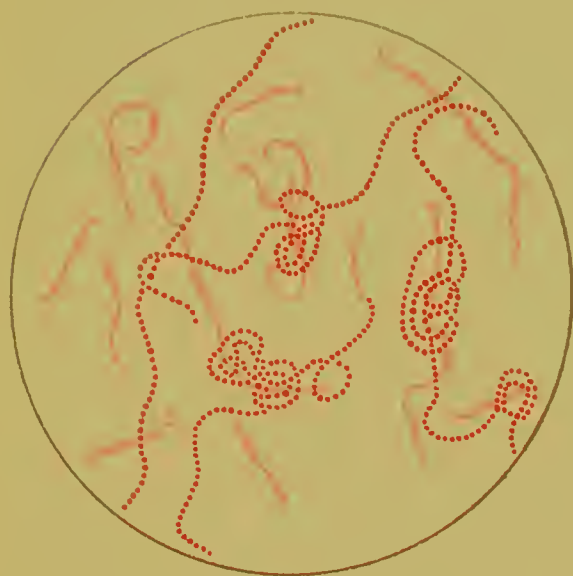


Fig. 1

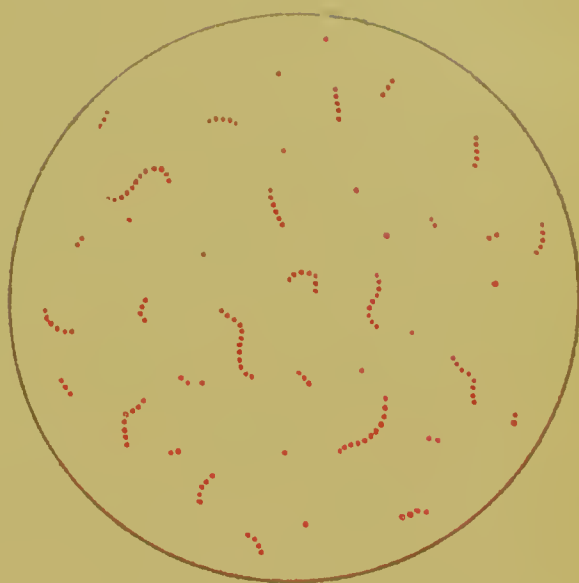


Fig. 2

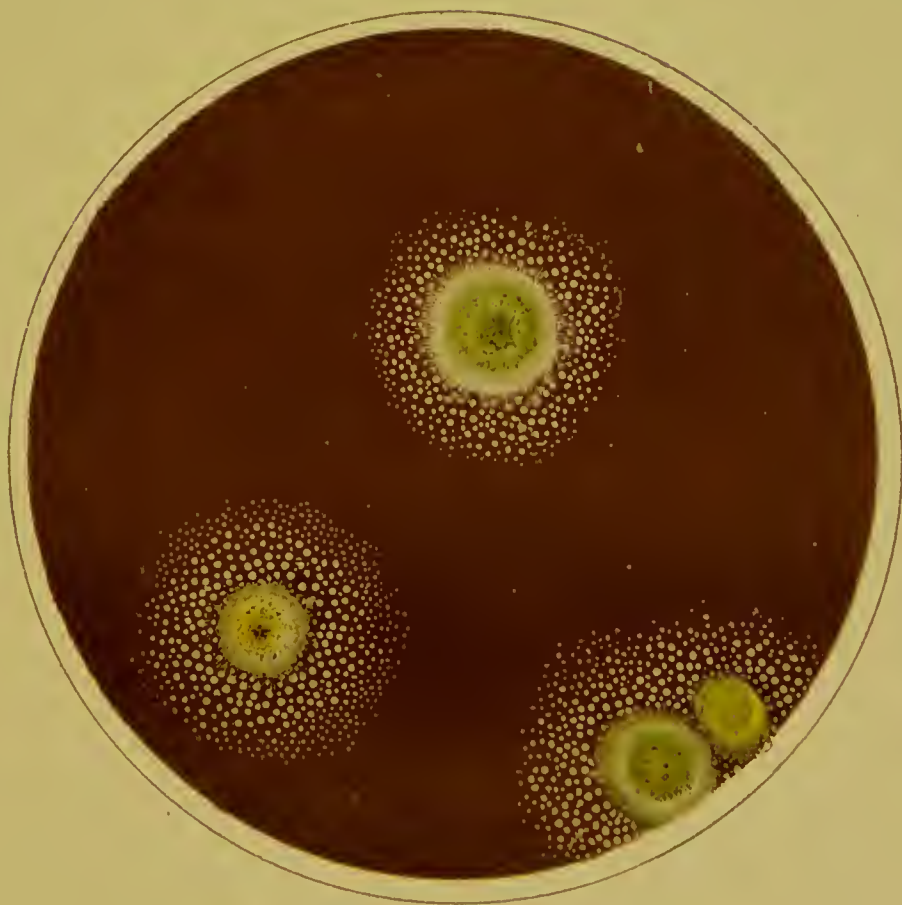


Fig. 3



un milieu où, plusieurs mois auparavant, avait succombé un malade de typhus ictéroïde.

Ces expériences ont été pratiquées, d'ordinaire, avec des fils de soie exposés, dans une boîte de Petri stérilisée, à la température de l'étuve et à celle de l'air ambiant.

Lesensemencements avec des fils exposés à la dessiccation, à la température de 37°,5, commencèrent à se montrer stériles après 37-35 jours.

Après 40 jours, 8 fils sur 20 devinrent stériles. Après 50 jours, tous les fils étaient complètement stériles.

Lesensemencements avec des fils desséchés dans l'étuve à 37° pendant 24 heures, et exposés ensuite à la température variable extérieure, sont toujours restés positifs, même après 164 jours (du 23 octobre 1896 jusqu'aujourd'hui 12 mars 1897).

Ceci nous autorise à croire que la dessiccation spontanée à la température d'ordinaire laisse au *bacille ictéroïde* une vitalité extrêmement considérable.

D). *Résistance du bacille ictéroïde à l'action de la lumière solaire directe.* — L'action de la lumière solaire directe sur le *bacille ictéroïde*, cultivé sur des milieux solides et liquides, a donné des résultats toujours inconstants, bien que, dans tous les cas, il y ait eu une stérilisation plus ou moins rapide des cultures. L'inconstance des résultats tient à l'inconstance inévitable des conditions de l'expérience. Je puis pourtant dire qu'en opérant sur des fils de soie desséchés au préalable à 37°, et exposés ensuite au soleil, la mort survient en été en un peu plus de 7 heures, la température oscillant au voisinage de 28°.

E.) — *Résistance du bacille ictéroïde dans de l'eau de mer.* — Quand on prend pour cette étude de l'eau de mer naturelle, avec sa population de microbes variés, les conditions de l'expérience sont si mal précisées, et les conclusions à en tirer deviennent si incertaines, que j'ai préféré essayer comment se comporte le *bacille ictéroïde* dans l'eau de mer stérilisée à la chaleur, ou filtrée avec la bougie Chamberland, en la considérant ainsi seulement au point de vue nutritif.

Les eaux étudiées furent : celle du Rio de la Plata, prise dans le port de Montevideo, et celle de la mer, prise dans le port de Rio-Janeiro. La différence de composition chimique est,

comme on le comprend, considérable entre les deux eaux.

L'eau du Rio de la Plata, près de Montevideo, est un mélange d'eau douce et d'eau salée. En effet, tandis que l'eau de mer pure à Rio-Janeiro contenait 29, 25 0/00 de NaCl, celle du Rio de la Plata, à l'époque où commencèrent mes expériences, n'en contenait que 5, 67 0/00.

L'eau du port de Montevideo n'est guère riche en microbes, bien qu'elle reçoive les eaux de rebut de toute la ville : elle n'en contient qu'un *minimum* de 200 et un *maximum* de 720 par c. c.

Dans cette eau du Rio de la Plata, *stérilisée*, le *bacille ictéroïde* vivait encore au bout de 90 jours, quand j'ai dû interrompre ma recherche.

Dans cette même eau, *filtrée* et répartie en trois matras, j'obtins le résultat suivant : Le matras n° 1 devint stérile au bout de 37 jours, le n° 2 au bout de 78 jours, le n° 3 au bout de 74 jours.

Dans l'eau du port de Rio, filtrée ou non filtrée, le *bacille ictéroïde* peut vivre longtemps : je l'ai constamment trouvé jusqu'au 50^e jour.

Cette remarquable vitalité du *bacille ictéroïde* dans l'eau de mer, en considérant celle-ci, bien entendu, comme un milieu absolument passif, doit être prise en sérieuse considération dans toutes les questions d'hygiène publique où doit entrer, à un titre quelconque, l'eau de mer.

VII

RÉSUMÉ GÉNÉRAL SUR LE PROCESSUS MORBIDE ET SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA FIÈVRE JAUNE

Les résultats de ce second mémoire complètent et confirment, d'une manière définitive, tout ce que nous avons exposé dans le premier, à propos de l'étiologie et de la pathogénie de la fièvre jaune.

La valeur de ces résultats est basée principalement sur ce que, en inoculant à différents animaux les produits toxiques du *bacille ictéroïde*, on obtient les mêmes symptômes et les mêmes

lésions anatomiques que nous avons décrites précédemment, comme dus aux microbes vivants.

Cela démontre une fois de plus que le tableau de la maladie, aussi bien chez l'homme que chez les animaux, est dû à un processus éminemment toxique, provoqué par la substance active fabriquée par le *bacille ictéroïde* et à laquelle nous avons donné le nom générique de *poison amaril*.

Le *poison amaril* a une action peu marquée et peu caractéristique chez les animaux qui, en face du virus vivant, se montrent aussi doués d'une réaction peu spécifique : tels sont les petits rongeurs.

Mais, lorsqu'on l'inocule dans l'organisme de l'animal réactif par excellence, le *chien*, on y provoque tous les symptômes et toutes les lésions anatomiques que nous avons déjà signalés après l'emploi du virus, et qui se retrouvent dans l'infection humaine.

L'intoxication amarile du chien reproduit non seulement la symptomatologie et les lésions spécifiques de la fièvre jaune, mais détermine l'insuffisance rénale et favorise l'apparition des infections secondaires caractéristiques, de la part d'espèces microbiennes bien connues (*streptocoque, staphylocoque, colibacille*), en complétant ainsi, avec les résultats chimiques et bactériologiques, la reproduction exacte de tout ce que nous avons signalé dans la fièvre jaune chez l'homme ¹.

L'étude de l'intoxication amarile chez la *chèvre* a mis en évidence, d'une façon vraiment surprenante, l'énergique pouvoir hémolytique du poison ictéroïde, en nous donnant enfin une explication plausible de ces suffusions bleuâtres, ardoisées ou rouges brunes, qu'on constate si fréquemment dans le tissu cellulaire sous-cutané des malades et des cadavres de fièvre jaune.

Il est très probable, surtout dans le cas où l'on ne parvient

1. Quelques expériences, faites pendant la rédaction de ce mémoire, m'ont révélé une méthode aussi simple que sûre, pour déterminer chez les chiens une rapide et intense dégénérescence graisseuse du foie. Cette méthode consiste à injecter, à travers les parois abdominales, directement dans le tissu hépatique, une portion de culture sur gélose, diluée dans quelques c. c. de bouillon. En tuant l'animal au bout de 3-4 jours, on trouve la plus grande partie du foie atteinte de stéatose semblable à celle du phosphore. Les préparations microscopiques, à frais, traitées ou non avec de l'acide osmique, montrent un véritable mélange de grosses gouttes de graisse et de cellules hépatiques complètement dégénérées.

pas à obtenir la réaction des pigments biliaires dans le sang et l'urine, que la pigmentation jaune paille caractéristique de la peau, qui apparaît après la disparition de ces suffusions et, fort souvent, plusieurs heures après la mort, est simplement due à un processus ultérieur d'oxydation de la substance colorante du sang restée pour imprégner les tissus. Il s'agirait, dans ces cas, d'un *ictère hématique*, ou plutôt *hémoglobinique*, comme celui qu'on observe très communément dans les cas de destruction globulaire exagérée, accompagnée d'insuffisance hépatique (empoisonnement par l'oxyde de carbone, par l'hydrogène arsenié, par l'acétylphénylhydrazine, etc.)

La néphrite et l'intoxication urémique consécutives dans l'intoxication ictéroïde de la chèvre, ne font que confirmer l'action spécifique de ce poison sur le parenchyme rénal, qui est, après le parenchyme hépatique, celui qui se trouve toujours le plus gravement atteint.

L'extrême sensibilité de l'âne pour la toxine spécifique nous a permis d'assister à la manifestation de trois phénomènes importants : d'eux d'entre eux, l'hématurie et les infections secondaires, sont assez connus et fréquents, mais l'autre ; la *mastorrhagie*, n'avait encore été décrit par aucun auteur, et il représente indubitablement la plus haute manifestation des propriétés hémorragiques de l'amarilisme.

Quant aux expériences sur les *chevaux*, on peut dire que, pour le moment, elles n'ont servi qu'à démontrer l'extrême sensibilité de ces animaux envers la toxine ictéroïde, surtout lorsqu'elle est inoculée par voie sous-cutanée.

Mais ce qui doit principalement fixer notre attention et qui certainement représente la partie la plus intéressante de toutes ces recherches sur le poison amaril, c'est son expérimentation sur l'organisme humain.

L'injection des cultures filtrées, à dose relativement faible, reproduit chez l'homme la fièvre jaune typique, accompagnée de tout son imposant cortège anatomique et symptomatique.

La fièvre, les congestions, les hémorragies, le *vomito*, la stéatose du foie, le céphalalgie, la rachialgie, la néphrite, l'anurie, l'urémie, l'ictère, le délire, le *collapsus*, enfin tout cet ensemble d'éléments symptomatiques et anatomiques, a pu être réalisé grâce à la puissante action de la toxine des cultures.

Ce fait donne des bases toutes nouvelles à la conception étiologique et pathogénique de la fièvre jaune, et le fait rentrer dans le cadre où, depuis longtemps, j'ai placé un autre grand processus morbide qui, avant mes recherches, avait toujours été mal compris : la fièvre typhoïde.

Tous les phénomènes symptomatiques, toutes les altérations fonctionnelles, toutes les lésions anatomiques de la fièvre jaune, ne sont que la conséquence d'une action éminemment *stéatogène, émétique et hémolytique* des substances toxiques, fabriquées par le *bac. ictéroïde*.

C'est peut-être par ses symptômes généraux, par ses manifestations ataxo-adiynamiques caractéristiques, par sa tendance aux hémorragies, par l'ictère, etc., que la fièvre jaune a été aussi comparée à l'empoisonnement par le venin de certains serpents.

On ne peut donc plus considérer, comme on l'a fait jusqu'ici, les organes digestifs comme le siège central et la porte d'entrée du bacille spécifique. Mais alors, il devient difficile de savoir comment ce bacille peut envahir l'organisme.

Dans les pays à fièvre jaune, on n'a pas encore recueilli de documents assez démonstratifs pour établir la transmission hydrique.

Au contraire, il existe une série imposante de faits qui déposeraient décidément en faveur de la transmission atmosphérique.

Le seul exemple toujours cité par les auteurs, l'atténuation de la fièvre jaune à Vera Cruz depuis que la ville a été pourvue d'une bonne eau potable, ne peut avoir qu'une valeur tout à fait relative, comme toutes les affirmations de ce genre.

La tendance à attribuer l'amélioration sanitaire vérifiée dans une ville à la réalisation d'une seule mesure hygiénique est trop exclusive, car il s'agit presque toujours d'un ensemble d'autres améliorations hygiéniques, qui forcément ont dû la précéder ou l'accompagner.

D'ailleurs, la remarquable résistance vis-à-vis de la dessiccation dans l'air et du séjour dans l'eau, possédée par le bacille ictéroïde, nous autorise à admettre la diffusion du virus amaril aussi bien par l'air que par l'eau.

En outre, l'expérimentation chez les animaux démontre la possibilité de la contagion par les voies respiratoires.

Au point de vue du mécanisme de la contagion par la voie hydrique, c'est un fait désormais hors de doute que l'épithélium des voies digestives, lorsqu'il est intact, ne laisse en général passer aucune espèce de germes pathogènes.

Mais il faut se rappeler que dans les pays à fièvre jaune, les plus légers troubles des fonctions digestives (abus de boissons alcooliques et glacées, indigestions, abus de fruits, etc.) surtout chez les nouveaux arrivés, constituent, comme les causes dépressives en général, tout autant de « *recettes* » pour déterminer immédiatement l'entrée en scène de la terrible maladie.

En outre, il ne faut pas oublier que les nouveaux arrivés dans les pays tropicaux sont sujets à un léger processus catarrhal des voies biliaires, lequel, lié à l'inévitable *surmenage* du foie qui l'accompagne, pourrait aussi faciliter au *bac. ictéroïde*, arrivé, n'importe comment, à l'intestin, son développement dans un point quelconque de l'organe hépatique. A présent que nous connaissons bien les effets formidables de la toxine, nous pouvons comprendre facilement comment son producteur doit trouver, sans trop de peine, le moyen de résister et de se propager dans n'importe quel organe, où il réussit à pénétrer, avec ou sans autres causes adjuvantes.

Rien de plus facile, en effet, que la pénétration du *bac. ictéroïde* jusqu'à l'intestin, du moment qu'il fait déjà partie de la flore microbienne des localités à fièvre jaune.

L'extrême tendance aux lésions de l'organe hépatique représenterait donc, dans les pays chauds, non seulement une des conditions les plus facilement prédisposantes à l'amarilisme, mais, une fois celui-ci établi, serait la cause principale de ces infections secondaires qui donnent une physionomie, parfois si étrangement confuse, aux résultats bactériologiques de la fièvre jaune, et qui contribuent certainement d'une manière considérable à augmenter la mortalité épouvantable de cette maladie.

Mais il existe un autre phénomène biologique curieux, qui acquiert une valeur immense dans l'épidémiologie de la fièvre jaune. Il s'agit de cette étrange symbiose que nous avons signalée entre le *bac. ictéroïde* et les moisissures.

Ces dernières se sont révélées comme les protectrices naturelles de l'agent spécifique de la fièvre jaune, car c'est seulement grâce à leur intervention que ce dernier peut trouver la

force de vivre et de se multiplier, là où l'impropriété du milieu nutritif ou l'action défavorable de températures dysgénésiques lui rendraient l'existence tout à fait impossible.

L'intervention de ce facteur, si insignifiant en apparence, constitue peut-être la cause principale de l'acclimatation de la fièvre jaune dans certaines localités.

Nous savons, en effet, qu'une des conditions considérées comme indispensables au développement de la fièvre jaune, c'est-à-dire l'humidité, représente, conjointement avec la chaleur, l'élément le plus propice au développement des moisissures. C'est surtout au manque de ventilation et à l'état hygrométrique excessif de l'atmosphère qu'on attribue l'insalubrité de Rio-Janeiro.

Pendant la grande épidémie de fièvre jaune de 1872 à Montevideo, les personnes attaquées avec une préférence inexplicable étaient celles qui habitaient les maisons orientées vers le nord de la ville.

Or, aussi bien les maisons que le côté des rues orienté vers le nord se distinguent effectivement à Montevideo par leur humidité vraiment exceptionnelle.

Il est donc probable que le facteur humidité, soit à bord des navires, soit sur les côtes et à l'intérieur des pays, représente le coefficient principal d'un phénomène biologique, plutôt que cette influence météorologique banale, dont le rôle se trouve toujours identique dans l'étiologie de presque toutes les maladies épidémiques.

D'un autre côté, la remarquable résistance présentée par le *bac. ictéroïde* contre le facteur principal de la désinfection naturelle, c'est-à-dire la dessiccation, et sa grande longévité dans l'eau de mer, expliquent suffisamment l'acclimatation facile du typhus ictéroïde et sa persistance opiniâtre dans les localités maritimes infectées par la présence de son agent spécifique.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE XVIII bis

ALTÉRATIONS DÉGÉNÉRATIVES DU FOIE ET DES REINS, DANS L'EMPOISONNEMENT ICTÉROÏDE ET DANS L'EMPOISONNEMENT PHOSPHORIQUE

FIG. 1. — Foie de la chèvre n° 2, morte en 18 jours, après l'injection de 37 c. c. de toxine ictéroïde : 750 diamètres (Zeiss Oc. c. 6. Obj. a. 2. 0 mm). Fixation dans le liquide de Flemming et coloration avec la safranine-acide picrique.

FIG. 2. — Rein de la même chèvre (même grossissement et même préparation).

FIG. 3. — Rein de chien mort en 2 jours par empoisonnement phosphorique (même grossissement et même préparation).

FIG. 4. — Foie du même chien (*idem*).

FIG. 5. — Suc hépatique d'un malade de fièvre jaune expérimentale traité avec la toxine ictéroïde, extrait le 14 novembre, au moyen d'une ponction exploratrice, et conservé pendant 12 heures dans une préparation avec de l'acide osmique (même grossissement).

PLANCHE XIX

TRACÉS THERMOGRAPHIQUES DE LA FIÈVRE JAUNE HUMAINE NATURELLE ET EXPÉRIMENTALE

FIG. 1. — Courbe fébrile d'un premier cas de fièvre jaune expérimentale.

FIG. 2. — Courbe fébrile schématique d'un cas mortel de fièvre jaune (d'après les Drs F. Fajardo et C. Selid, de Rio-Janeiro).

FIG. 3. — Courbe fébrile d'un second cas.

FIG. 4. — Courbe fébrile d'un cas de fièvre jaune à marche très rapide (d'après le Dr Naegeli de Rio-Janeiro).

FIG. 5. — Courbe fébrile d'un troisième cas.

PLANCHE XX

FIG. 1. — Streptocoques cultivés dans une vieille culture de *bacille ictéroïde*. On observe les streptocoques développés en très longues chaînes, entourant les formes involutives caractéristiques du *bacille ictéroïde*.

FIG. 2. — Le même streptocoque cultivé dans une culture pure en bouillon lactosé.

FIG. 3. — Une plaque de gélatine où se manifeste nettement l'action protectrice des moisissures sur le développement des colonies ictéroïdes. Sur la culture de gélatine, où avait étéensemencée depuis plusieurs semaines, mais sans résultat, une abondante quantité de bacilles ictéroïdes, quatre moisissures sont tombées de l'atmosphère et, autour d'elles, les colonies ictéroïdes ont commencé à paraître en grand nombre.

L'IMMUNITÉ ET LA SÉROTHÉRAPIE CONTRE LA FIÈVRE JAUNE

PAR LE D^r J. SANARELLI

Directeur de l'Institut d'Hygiène expérimentale à l'Université de Montévidéo.

TROISIÈME MÉMOIRE

I

LE SÉRUM DES CADAVRES ET DES CONVALESCENTS DE FIÈVRE JAUNE

L'intérêt de l'étude biologique du sérum de sang dans les maladies infectieuses réside non seulement dans les relations qu'il peut présenter avec la doctrine de l'immunité, mais aussi dans l'aide qu'il est à même de prêter, pour le diagnostic, dans la pratique médicale.

C'est à cause de cela que j'ai aussi étudié cette question, mettant toujours à profit l'abondant matériel recueilli au lazaret de l'île de Florès et à l'hôpital Saint-Sébastien de Rio Janeiro.

Sérum du cadavre. — La plupart de mes autopsies ayant été pratiquées immédiatement ou peu de temps après la mort, j'ai souvent trouvé que le sang du cœur n'était pas encore coagulé, et pouvait être aspiré en quantité abondante dans les pipettes.

Une fois la coagulation survenue dans celles-ci, il était facile d'en extraire le sérum, en introduisant la pointe d'une pipette stérilisée à travers le bouchon de ouate.

Le sérum ainsi obtenu ne présente pas toujours le même aspect; parfois transparent et clair comme le sérum normal, il est d'autres fois légèrement rougi par l'hémoglobine dissoute ou

légèrement jaunâtre à cause de la présence des pigments. — J'ai souvent observé que le sérum jaunâtre prenait une teinte vert olivâtre, après une exposition d'un jour à la lumière; ce fait parle indiscutablement en faveur de la présence de la biliverdine.

Dans quelques cas enfin, la coagulation survient en bloc sans séparation du sérum, ou bien elle ne se fait pas du tout, le sang restant parfaitement et constamment fluide dans l'intérieur des pipettes.

Le sérum du sang des cadavres produit nettement, dans les cultures *in vitro* du bacille ictéroïde, le phénomène de l'agglutination, mais l'intensité de cette réaction est assez variable.

Inoculé aux animaux, il ne présente aucun pouvoir préventif envers le bacille spécifique.

Le sérum (transsudé), retiré pur de la cavité du péricarde, a toujours un pouvoir agglutinant plus faible que celui du sérum séparé du sang par coagulation; parfois même ce pouvoir manque complètement.

Sérum des convalescents. — J'ai pu obtenir une bonne quantité de sérum, en pratiquant une abondante saignée à un convalescent de l'hôpital Saint-Sébastien de Rio Janeiro.

Cet homme, nommé Manuel Sol, Espagnol, de 40 ans, entré à l'hôpital le 7 juin, bien qu'il fût malade déjà depuis 4 jours, était guéri le 9 du même mois, après sept jours de maladie caractérisée surtout par d'abondants *vomito negro*.

Le 20 du même mois, il présentait encore une teinte ictérique générale assez marquée. Une saignée de près de 150 c. c. me permit d'obtenir, après 24 heures, une bonne quantité de sérum, couleur vert émeraude, limpide et transparent. — Ce sérum provoqua très lentement l'agglutination, mais ne montra, chez les animaux, qu'une faible action préventive envers le bacille ictéroïde.

L'injection simultanée du sérum et du virus n'arrivait pas à sauver les cobayes de la mort, mais on évitait celle-ci dans la plupart des cas si l'injection du sérum était pratiquée 24 heures avant celle du virus, et à la dose minima de 2 c. c.

Dans ce sérum, le bacille ictéroïde a de la peine à se multiplier, mais reste vivant longtemps.

Je dirai une fois pour toutes que j'ai expérimenté, sur le bacille

ictéroïde, du sérum humain obtenu de plusieurs individus normaux ou convalescents de maladies autres que la fièvre jaune, et que ces sérums n'ont jamais montré chez les animaux, même à très forte dose, la plus légère action préventive ou curative.

Au point de vue du phénomène de l'agglutination, on doit cependant signaler les observations suivantes : le *sérum antidiphthérique* préparé dans mon Institut produit très rapidement l'agglutination du B. ictéroïde ; le *sérum antityphique* produit le même phénomène, mais partiellement ; le *sérum anticolique*, de même que le sérum normal de l'homme et de plusieurs autres animaux, ne le produisent pas.

II

L'IMMUNISATION DES ANIMAUX CONTRE LA FIÈVRE JAUNE EXPÉRIMENTALE

La fièvre jaune humaine, une fois la guérison survenue, laisse le patient, au moins pour quelque temps, bien vacciné contre une attaque ultérieure ; il était donc naturel de supposer qu'on pourrait aussi obtenir artificiellement l'état vaccinal chez les animaux.

Après plusieurs essais, pratiqués suivant les principales méthodes d'immunisation appliquées jusqu'aujourd'hui, j'ai dû renoncer aux lapins, à cause de leur excessive sensibilité. — Ces animaux, en effet, peuvent tolérer pendant longtemps l'injection de doses relativement élevées de culture filtrée ou stérilisée à l'éther ou au formol (la température de 100° C. altère les propriétés de la toxine amarile), mais succombent infailliblement à l'injection consécutive du virus vivant, même à dose très faible.

Pour des raisons à peu près analogues, j'ai dû aussi abandonner la chèvre et le mouton ; en effet, ces animaux sont doués d'une réceptivité extraordinaire à l'action du virus, et présentent en outre une sensibilité si exagérée du foie et du rein, que souvent, pendant le traitement, la néphrite survient, accompagnée d'insuffisance rénale et de dégénérescence graisseuse du foie.

Mes expériences d'immunisation se sont donc bornées aux cobayes, aux chiens et aux chevaux.

A. — *Vaccination des cobayes.* — A l'inverse de ce qui arrive

pour plusieurs autres maladies, dans lesquelles le cobaye représente l'animal de choix pour obtenir une immunisation rapide et solide, sa vaccination contre la fièvre jaune exige un travail difficile et minutieux.

La méthode la meilleure, et qui a surtout l'avantage d'éviter une grande perte d'animaux, consiste à employer d'abord, et pendant quelques semaines, des petites doses de culture filtrée, ou bien les exsudats pleural ou péritonéal d'une chèvre morte par intoxication amarile, et conservés stériles moyennant quelques gouttes d'aldéhyde formique.

Après un mois environ de ce traitement, en prenant soigneusement tous les jours le poids de l'animal, on parvient à obtenir une certaine accoutumance générale à la toxine amarile, et on peut par suite, quelques jours après la dernière injection, pratiquer l'inoculation d'une faible quantité de virus (0,4 c. c.); cette dose, ainsi qu'il résulte de mes recherches précédentes, doit être considérée comme presque sûrement mortelle.

Cette première inoculation de virus pratiquée, il faut attendre au moins 20 ou 30 jours, car, dans toute cette période de temps, l'animal peut mourir d'un jour à l'autre.

Si l'on a cependant le soin de suivre attentivement les oscillations présentées par le poids du corps de l'animal, qui habituellement diminue sensiblement dans les premiers jours, on arrive à être presque sûr de la disparition du danger, lorsqu'on constate que le poids du corps est revenu à la normale.

Une fois terminés les effets de la première inoculation de virus, on peut en pratiquer immédiatement une seconde en élevant un peu la dose (0,5 c. c.)

En agissant ainsi et en surveillant soigneusement la diminution du poids du corps, on peut toujours apprécier l'opportunité d'une injection ultérieure, de même que sa dose. De nouvelles injections de virus doivent être absolument évitées, tant que l'animal n'a pas repris son poids primitif.

Malgré cela, les vaccinations, même les plus lentes et les mieux conduites, produisent chez les cobayes une mortalité assez élevée.

En réalité, c'est seulement après 6 ou 7 mois qu'on peut avoir un cobaye bien vacciné contre le bacille de la fièvre jaune.

J'ai actuellement plusieurs cobayes qui ont reçu à plusieurs

reprises l'injection sous-cutanée de 2 c. c. de culture virulente, dose qui tue infailliblement en 7 ou 8 jours.

On doit cependant observer que, malgré une vaccination aussi solide contre le virus, les cobayes restent encore assez sensibles à sa toxine et que, par conséquent, lorsqu'on injecte en une seule fois la forte dose de 2 c. c., on doit toujours attendre au moins un mois avant de la répéter.

A cette vaccination-ci, comme à toutes celles des animaux contre la fièvre jaune, on peut appliquer, mieux que dans toutes les autres maladies expérimentales connues jusqu'ici, l'avertissement suivant : *en allant lentement, on gagne du temps.*

Si l'on se rappelle qu'une bonne vaccination d'un cobaye contre le choléra, la fièvre typhoïde, etc., ne demande guère plus de 2 ou 3 mois, on voit de suite la difficulté d'une vaccination contre la fièvre jaune, qui exige, comme nous l'avons vu, au moins 6 ou 7 mois d'un travail assidu et délicat.

B. — *Vaccination des chiens.* — Le chien peut être immunisé, contre la dose mortelle minima de *Bac. ictéroïde*, bien plus rapidement que le cobaye.

En effet, il suffit de pratiquer pendant près de deux mois, à intervalles relativement courts, une série d'injections sous-cutanées d'abord, intra-veineuses ensuite, de cultures filtrées et stérilisées simplement avec de l'éther, pour pouvoir procéder à l'injection du virus.

Celui-ci est toujours représenté par une culture en bouillon datant de 24 heures; il doit être injecté d'abord dans le tissu sous-cutané.

Bien que ce procédé, comme je l'ai déjà signalé, provoque toujours des infiltrations qui peuvent donner lieu à de vastes collections purulentes, je considère ce traitement comme indispensable avant de passer aux injections intra-veineuses.

Ces injections intra-veineuses peuvent être pratiquées dans une quelconque des nombreuses veines superficielles du corps; il est cependant préférable d'éviter autant que possible les veines du cou, car elles doivent servir aux saignées ultérieures.

Habituellement, lorsqu'on commence à pratiquer les injections intra-veineuses, les chiens se montrent extraordinairement sensibles. Le vomissement surtout survient presque sans exception, et, après la première injection, les animaux restent abattus

et fébricitants pendant plusieurs jours. Peu à peu cependant, l'accoutumance à des doses toujours croissantes de culture virulente s'établit de mieux en mieux, et le chien arrive à tolérer, au bout de 7 à 8 mois, des quantités plusieurs fois mortelles du virus amaril.

Il faut cependant faire remarquer que, malgré leur tolérance indiscutable envers le virus, les chiens, même solidement vaccinés, ne s'habituent jamais totalement aux doses élevées de toxine; en effet, tout de suite après l'injection intra-veineuse, surtout lorsqu'elle est pratiquée avec une culture en bouillon, le vomissement survient toujours, et l'animal reste pendant quelques heures très abattu.

Il est donc plus utile, quoique moins commode, de remplacer les cultures en bouillon par des cultures sur gélose, étendues d'eau stérilisée.

C. — *Vaccination des chevaux.* — Si l'on veut utiliser les propriétés préventives et curatives du sérum des animaux vaccinés, pour la prophylaxie et le traitement de la fièvre jaune humaine, il est clair qu'il faut s'adresser aux animaux de grande taille.

Le bœuf et le cheval se présentent alors en première ligne.

Le bœuf a sur le cheval l'avantage de tolérer les injections sous-cutanées de cultures ictéroïdes sans jamais présenter ces énormes tuméfactions, accompagnées de longues réactions fébriles et suivies d'ulcérations, qui constituent la règle chez le cheval, et rendent impossible sa vaccination par voie sous-cutanée. Mais, en dehors de la plus grande difficulté technique, le bœuf présente l'inconvénient de ne pouvoir tolérer, sans de graves désordres, les injections intra-veineuses de toxine ou de virus stérilisé.

En général, ces injections intra-veineuses sont mal tolérées, même par le cheval, et exigent un ensemble de précautions que suggèrent seules une longue habitude et l'expérience.

Pour vacciner un cheval contre la fièvre jaune, on procède de la façon suivante :

Après avoir choisi un bon animal, jeune et de race métisse (les chevaux créoles doivent être rejetés, étant trop sensibles à l'action de la toxine), on le soumet d'abord aux injections sous-cutanées de petites doses (5 à 10 c. c.) de culture filtrée.

Ces injections sont habituellement suivies d'élévation de la

température, qui peut parfois durer plusieurs jours. Une fois terminée cette première période, qu'on pourrait presque considérer comme une période préparatoire, on doit abandonner les injections sous-cutanées, parce qu'en produisant une fièvre presque continue et des ulcérations qui guérissent difficilement, elles amènent un amaigrissement remarquable de l'animal.

Les injections intra-veineuses (dans la jugulaire externe) doivent être commencées par de petites doses de culture filtrée; elles sont bien tolérées, en général, et ne provoquent qu'une légère élévation de température, dont la durée est de quelques heures.

Si l'on commence à augmenter la dose, ou si l'on remplace les cultures simplement filtrées par des cultures stérilisées à l'éther, dont l'activité est plus grande, l'animal est pris d'un malaise général assez grave pour mettre souvent sa vie en danger.

Habituellement, tout de suite après chaque injection, le cheval ressent les effets généraux du poison amaril; il se tient à peine debout, est pris d'un tremblement général et est enfin obligé de se coucher par terre en proie à des accès de dyspnée, souvent très intenses, et qui peuvent parfois provoquer la mort.

Cette première période de profond malaise finie, survient la fièvre; elle ne manque jamais, dure près de 12 heures, et est accompagnée d'inappétence, de tristesse et de faiblesse générale.

C'est à cause de cela que les injections ne peuvent être répétées qu'à de longs intervalles et en se guidant chaque fois sur l'état de l'animal.

Je dois encore faire une autre observation, très importante au point de vue de la technique de la vaccination du cheval.

On doit éviter soigneusement de pratiquer l'injection hors de la veine. On provoque alors des œdèmes tellement étendus et profonds sur les côtés du cou, que non seulement ils rendent impossible, pour quelques semaines, toute injection intra-veineuse ultérieure et amènent un état fébrile très dangereux, mais finissent par se propager aux parties déclives du thorax, en envahissant parfois les membres antérieurs, et mettant ainsi le cheval dans l'impossibilité de remuer.

Après deux mois de traitement au moyen des cultures filtrées, on peut employer les cultures simplement stérilisées à

l'éther ; c'est seulement 5 ou 6 mois après le début du traitement qu'on peut se hasarder à pratiquer la première injection d'une petite quantité de culture vivante.

Cette première injection détermine une réaction générale, caractérisée surtout par l'inappétence, l'amaigrissement et la fièvre qui durent entre 8 et 10 jours.

Cette période de temps finie, on peut répéter l'injection de virus en employant peu à peu de 5 à 10 c. c. de cultures en bouillon, datant de 24 heures.

Comme on peut le voir, dans la vaccination des chevaux contre la fièvre jaune, nous sommes loin de la technique facile et des résultats rapides qu'on obtient dans la vaccination antidiphthérique.

Pendant la vaccination des chevaux contre la fièvre jaune, bien d'autres accidents peuvent se produire qui mettent parfois l'existence en sérieux danger. Le bacille ictéroïde doit, en réalité, être compté parmi les plus difficiles et surtout les plus lents à produire dans l'organisme l'apparition des principes immunisants.

En effet, sur les cobayes, c'est seulement après un traitement de plusieurs mois que ces principes commencent à se montrer dans les expériences sérothérapiques, ainsi que nous le verrons plus loin.

III

LA SÉROTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE JAUNE EXPÉRIMENTALE

Il résulte, de ce que nous venons d'exposer sommairement, que l'immunisation des animaux contre l'infection produite par le microbe de la fièvre jaune constitue une tâche non seulement difficile, mais de longue durée.

Ceci explique qu'il m'ait fallu un traitement de plusieurs mois pour arriver à retirer des animaux immunisés un sérum doué de propriétés préventives et curatives.

En réalité, ces propriétés du sérum, même lorsque l'animal, ayant toléré des doses plusieurs fois mortelles de virus spécifique, doit être considéré comme bien vacciné, ne se montrent pas très actives dans les expériences sur les animaux.

Il faut pour cela qu'on ait prolongé la vaccination pendant

longtemps, et que l'animal ait reçu des quantités élevées de cultures virulentes.

Je crois donc superflu de rapporter les résultats obtenus avec le sérum retiré des animaux insuffisamment vaccinés.

Les animaux hypervaccinés et en état, par conséquent, de fournir un sérum actif ont été les suivants :

1° *Sérum de cobayes vaccinés.* — Près de 30 cobayes ont survécu à un traitement commencé au mois d'août 1896; chacun de ces cobayes avait reçu, à l'époque où ils commencèrent à fournir un bon sérum préventif et curatif (11 mars 1897), près de 20 c. c. de culture virulente dans l'espace de 7 mois¹.

Le sérum de ces animaux, inoculé sous la peau des cobayes neufs 24 heures avant ou 24 heures après l'injection d'une dose de virus qui peut être considérée comme plusieurs fois mortelle (1 c. c.), suffit à empêcher la mort, qui arrive, comme on le sait, chez les animaux témoins, dans l'espace de 7 à 8 jours.

Ce résultat peut être obtenu, même en employant le sérum à la dose de 1 c. c.

Les animaux qui donnèrent les premiers succès sérothérapiques furent 26 cobayes, dont 20 furent traités avec le sérum, et les 6 restants gardés comme témoins; ces derniers succombèrent tous, comme d'habitude, entre le 6^e et le 12^e jour; sur les 20 cobayes traités, 3 succombèrent entre le 10^e et le 16^e jour, et les 17 restants se remirent tout à fait, après un amaigrissement progressif dont la durée fut de 14 à 15 jours.

2° *Sérum des chiens vaccinés.* — Je possède actuellement 3 chiens parfaitement vaccinés; le premier est celui sur lequel j'ai expérimenté pour la première fois, chez les chiens, l'action pathogénique du microbe spécifique de la fièvre jaune.

En effet, le 12 août 1896, ce chien, qui pesait 10 kilogr. 200, fut inoculé par voie intra-veineuse avec 10 c. c. d'une culture en bouillon datant de 24 heures. Consécutivement à cette injection, l'animal tomba gravement malade avec tous les symptômes les plus imposants de la fièvre jaune (vomissements, albuminurie, ictère, etc.); ces symptômes persistèrent pendant près d'un mois, durant lequel l'animal diminua de 3 kilogr. 400; malgré cela, il se rétablit complètement et fut réservé pour la

1. La dose de virus ordinairement mortelle pour les cobayes comme pour les lapins est de 0,1 c. c.

vaccination. Le 14 octobre suivant, c'est-à-dire 63 jours après la première injection de virus et 16 jours après le commencement de la convalescence, je lui pratique une saignée qui me permet d'obtenir une certaine quantité de sérum lactescent, doué envers les animaux d'un pouvoir préventif assez faible.

Je crus donc devoir renforcer la vaccination, en pratiquant des injections successives intra-veineuses de culture vivante en bouillon ou sur gélose.

Le 3 mai 1897, ce chien, bien qu'il eût reçu, dans l'espace de 8 mois, près de 300 c. c. de culture virulente, avait cependant atteint le poids de 15 kilogr. On lui pratique donc une saignée de près de 250 gr., qui fournit un sérum doué d'un pouvoir préventif et curatif presque aussi énergique que celui des cobayes hypervaccinés.

Si on ajoute quelques traces de ce sérum à une culture fraîche en bouillon de bacille ictéroïde, on provoque en quelques minutes, avec la rapidité d'une réaction chimique, le phénomène de l'agglutination.

Le sérum de ce chien, au commencement (mars 1897), sauvait en moyenne 8 cobayes sur 10, même lorsque ceux-ci étaient inoculés avec des doses plusieurs fois mortelles du virus. Aujourd'hui (juillet 1897), son activité est notablement augmentée, l'animal ayant reçu, par injection intra-veineuse ou péritonéale, autres 100 c. c. de culture en bouillon et 20 cultures sur gélose.

Le sérum ne paraît pas doué de propriétés antitoxiques, puisqu'il n'empêche pas l'amaigrissement marqué qu'on observe les premiers jours après l'injection des cultures microbiennes. On doit plutôt penser qu'il agit comme le sérum des animaux vaccinés contre le bacille typhique, le vibrion aviaire, etc., lequel, comme on le sait, n'agit pas en détruisant la toxine, mais en provoquant directement la destruction du microbe, grâce à l'intervention énergique des cellules de l'organisme.

Les deux autres chiens qui, aujourd'hui, fournissent aussi un bon sérum thérapeutique, furent soumis aux vaccinations le 1^{er} septembre 1896; on commença par des injections sous-cutanées de cultures filtrées, puis de cultures stérilisées à l'aldéhyde formique, et enfin de cultures vivantes; sous-cutanées

d'abord, les injections furent faites plus tard par voie intra-veineuse.

Le premier de ces chiens pesait au commencement 12 kg. 200; le jour où je pratiquai chez lui la première saignée de 200 c. c. (22 février), il pesait 15 kilog. et avait reçu, en six mois environ de traitement : par voie sous-cutanée, 180 c. c. de cultures filtrées, 100 c. c. de cultures stérilisées à l'aldéhyde formique, et 55 c. c. de cultures vivantes; par voie intra-veineuse : 360 c. c. de cultures en bouillon et plusieurs cultures sur gélose.

Le sérum de ce chien, inoculé à la dose de 2 c. c., au moins 24 heures avant le virus, avait une action préventive chez les cobayes; injecté comme moyen curatif, à la dose de 2 ou 3 c. c. deux jours de suite, il réussissait à sauver près de la moitié des animaux.

Aujourd'hui (juillet), l'activité de ce sérum est remarquablement augmentée, l'animal ayant reçu périodiquement des inoculations de virus vivant, par voie péritonéale ou intra-veineuse.

Le second chien pesait au début 18 kg. 400; quand il a été saigné pour la première fois (1^{er} mars 1897), son poids était de 19 kg. 200. Il avait reçu dans le même espace de temps que le précédent : par voie sous-cutanée, 460 c. c. de cultures filtrées, 420 c. c. de cultures stérilisées au formol et 50 c. c. de cultures vivantes; par voie intra-veineuse 290 c. c. de ces dernières.

Le sérum de ce second chien se montra alors assez faible : son action préventive chez les cobayes était seulement perceptible à la dose de 5 c. c. injectée deux jours de suite; son action curative était presque nulle.

Du 1^{er} mars au 1^{er} juillet, cet animal a reçu successivement, et en tout, l'injection péritonéale de 29 cultures sur gélose et de 70 c. c. de culture en bouillon; mais à partir du commencement de ce mois-ci, il a présenté une telle diminution de poids, que nous avons été forcés de remettre la seconde saignée à une époque ultérieure.

De ceci on peut déduire que la détermination chez les chiens d'une forte tolérance au virus amaril est lente et difficile; et, d'autre part, que des animaux appartenant à la même espèce réagissent cependant d'une façon fort différente.

L'efficacité préventive et curative de ce sérum fut toujours essayée chez les cobayes, parce que je ne possède pas encore un sérum assez actif pour pouvoir sauver les lapins, lesquels sont doués d'une sensibilité vraiment exceptionnelle envers le bacille ictéroïde.

3^o *Sérum des chevaux vaccinés.* — Tout ce que nous avons dit plus haut, sur la vaccination des chevaux contre le virus amaril, n'est que le fruit de nos observations personnelles ; je crois donc superflu d'insister sur des détails ultérieurs, relatifs à la méthode à suivre pour conduire à bonne fin une solide vaccination chez ces animaux.

Le premier cheval soumis au traitement fut un solide métis, auquel, le 24 juillet 1896, on inocula pour commencer 2 c. c. de culture filtrée, sous la peau.

Le 15 septembre suivant, il avait reçu en tout, par voie sous-cutanée, 760 c. c. de toxine filtrée; on commença alors de suite les injections intra-veineuses de cultures stérilisées à l'éther.

Le 21 novembre, il avait déjà reçu 2,040 c. c., et le 24 du même mois, on lui pratique la première injection intra-veineuse de culture vivante.

Chaque injection de 10 à 20 c. c. était suivie d'un accès fébrile qui disparaissait habituellement après 24 heures.

Le 14 février 1897, après avoir reçu en tout, dans l'espace de près de 7 mois, 760 c. c. de cultures filtrées, 2 litres et 40 c. c. de cultures stérilisées et 240 c. c. de cultures vivantes, ce cheval mourut subitement, bien que son état général fût excellent et qu'il n'eût jamais été saigné.

Le second cheval, qui fournit actuellement un sérum doué d'un bon pouvoir préventif chez les cobayes, fut soumis au traitement le 1^{er} octobre 1896.

Le 3 mai 1897, jour où je lui pratique une première saignée d'un litre, il avait reçu au total, et toujours par voie intra-veineuse : 29 c. c. de cultures filtrées, 2,640 c. c. de cultures stérilisées à l'éther, et 35 c. c. de cultures vivantes.

Le sérum obtenu par cette saignée fut essayé longuement dans le traitement préventif de l'infection amarile chez les cobayes ; il se montra doué d'un pouvoir assez faible.

Pour sauver un cobaye après injection d'une dose mortelle

de virus amaril, il fallait injecter au moins, 24 heures auparavant, 5 c. c. de sérum; cette dose devait être considérée comme vraiment excessive.

A cette époque, le sérum de ce cheval n'était pas en état, comme celui des cobayes et des chiens, de guérir la maladie une fois celle-ci développée.

Il se montrait donc doué d'un pouvoir préventif presque identique à celui du sérum des convalescents, dont nous avons parlé plus haut.

Du 3 au 4 mai on continua à pratiquer, tous les 4 ou 5 jours, des injections de culture en bouillon : on arriva ainsi à inoculer en une seule fois 35 c. c. de bouillon-culture. Pendant ce temps l'accoutumance se faisait rapidement, les réactions fébriles consécutives à chaque injection étaient plus faibles et ne duraient guère plus de 12 heures.

Le 10 mai on lui pratique la première injection intra-veineuse d'une culture sur gélose ; le 17 du même mois 2 cultures, et le 22 et le 29 du même mois 3 cultures chaque fois. Ces dernières doses furent cependant reconnues excessives à cause de la réaction fébrile et du malaise général grave présenté par l'animal après chaque injection ; on admit donc que la dose maximum pour chaque injection devait être limitée à 2 cultures sur gélose et que le nombre d'injections ne devait pas dépasser cinq par mois.

Le 31 juin, ce cheval avait reçu en tout, dans l'espace de 9 mois, les quantités suivantes du virus :

Injection sous-cutanée de culture filtrée,	29 c. c.
— — — stérilisée.	350 —
— — — intra-veineuse de culture stérilisée.	2,640 —
— — — vivante.	345 —
— — — sur gélose.	19 —

Le 1^{er} juillet on lui pratique une seconde saignée de 500 grammes, et le sérum fut essayé immédiatement sur les cobayes contre la dose mortelle de cultures virulentes.

Ce sérum, injecté 24 heures avant, à la dose de 0,5 c. c., donnait l'immunité ; à la dose de 2 c. c. il réussissait à sauver les cobayes déjà malades, même si on l'inoculait 48 heures après.

Ces doses sont encore loin de représenter la dernière expression du pouvoir préventif et curatif du sérum anti-amaril, surtout si l'on tient compte de celui des autres sérums préventifs et curatifs, préparés jusqu'à aujourd'hui.

Il résulte cependant de ceci qu'une bonne vaccination des animaux contre le bacille de la fièvre jaune est bien plus difficile et demande plus de temps que pour les autres espèces de virus connus.

Tels sont les résultats fournis jusqu'ici par les expériences de laboratoire au point de vue du traitement spécifique de la fièvre jaune.

L'action préventive et curative du sérum du cobaye, du chien et du cheval, vaccinés contre le bacille ictéroïde, doit être considérée comme absolument démontrée chez les animaux.

Des expériences analogues, pratiquées avec de fortes doses du sérum normal de l'homme et d'autres animaux, de même qu'avec du sérum antidiphthérique, antityphique, anticholérique et antivenimeux (du D^r Calmette) n'ont donné aucun résultat au point de vue d'une action spécifique contre le microbe de la fièvre jaune.

Il est probable que ce même sérum, qui empêche de mourir un certain nombre d'animaux condamnés à succomber par fièvre jaune expérimentale, sera efficace dans la fièvre jaune spontanée de l'homme ; celle-ci offre, dans ces dernières années, surtout à Rio-Janeiro, un pourcentage de mortalité d'environ 43 0/0¹, et se trouve par conséquent dans des conditions bien meilleures pour profiter de l'action curative d'un sérum spécifique.

Ce fait ne pourra être vérifié que lorsque le cheval qui est actuellement le plus avancé en traitement² sera assez immunisé pour fournir un sérum encore plus actif, et en quantité suffisante pour permettre d'entreprendre des expériences de sérothérapie chez l'homme malade.

Montévidéo, 24 juillet 1897.

1. Ce pourcentage de mortalité dans la fièvre jaune est loin d'être constant ; il varie beaucoup suivant les épidémies et suivant les endroits atteints ; on a signalé, en effet, des oscillations allant de 13 0/0 à 96 0/0.

2. Il y a encore dans mon Institut un second cheval et un bœuf, en traitement depuis quelques mois, mais dont le sérum n'a pas encore été essayé chez les animaux.





