

EUR

ude des maladies

cision et l'habileté  
esprit d'invention

és de 1876 à 1878  
pour apprécier le  
bactériologie.

l'Institut Pasteur  
é aux recherches

ce savant modeste  
nt il a été un des

DE M. JOUBERT

6. vol. 83).  
ide carbonique (avec

, 1877, vol. 84).  
nications du Dr Bastian

atmosphère et dans les

ecine et à la chirurgie  
6).

numberland, 1878, vol. 87).

## Recherches expérimentales sur le Typhus exanthématique, entreprises à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1909.

PAR M. CHARLES NICOLLE.

(Avec la pl. IV.)

On ne trouvera dans ce mémoire que le simple exposé de nos expériences; encore en avons-nous retranché celles qui ne portent pas une conclusion indiscutable.

Le typhus exanthématique, maladie considérée comme spéciale à l'homme, n'avait pu jusqu'à présent être reproduit chez les animaux. Nos recherches, en montrant la sensibilité du singe, ouvrent le chapitre de son étude expérimentale. Nous n'avons donc point à parler ici de l'historique de cette question, puisque les travaux antérieurs aux nôtres avaient donné seulement des résultats négatifs.

Nos expériences ont été réalisées au cours de l'épidémie de typhus qui a frappé la Régence pendant le printemps et l'été 1909 (1). Nous devons des remerciements à M. le Dr Broc, médecin de l'hôpital d'isolement de la Rabta (Tunis), pour la complaisance avec laquelle il a mis à notre disposition les ressources de son service et à l'Institut Pasteur de Paris, qui nous a généreusement fait don d'un chimpanzé.

Les premiers résultats de nos expériences ont été communiqués à l'Académie des Sciences (*Comptes rendus* 12 juillet et 6 septembre 1909).

(1) On lira avec intérêt le travail d'ensemble publié par le Dr E. CONSEIL, chef du bureau municipal d'hygiène de Tunis, sur cette épidémie. Le typhus exanthématique en Tunisie. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1909, fascicule 1.

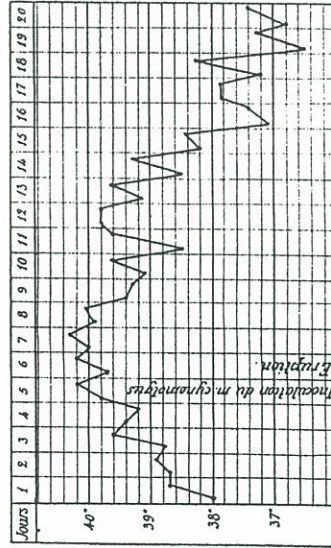
I. — EXPÉRIENCES PRÉLIMINAIRES

A. — ESSAIS NÉGATIFS D'INFECTION DES SINGES INFÉRIEURS PAR LE VIRUS HUMAIN

1<sup>re</sup> EXPÉRIENCE. — Inoculation au *Macacus cynomolgus*.  
*Observation résumée du malade.* — A. C., 27 ans, auxiliaire médical à l'hôpital Sediki (hôpital indigène de Tunis), où il se trouvait en contact journalier avec des malades atteints de typhus.

Début de l'infection le 6 mai 1909; fièvre, céphalalgie, constipation, s'alite. Les jours suivants, la fièvre augmente, douleurs abdominales. Le 9, injection des conjonctives, langue sèche, douleurs vives dans la tête et le ventre. Le 11, éruption généralisée, délire, traces d'albumine; le malade est transporté à la Rabta. Le 13, subitère, douleurs articulaires. Le 16, faiblesse du pouls, état typhique: abattement, stupeur, délire d'action; rate normale; pas d'albumine. Le 20, état grave, subcoma. Le 23, la température s'abaisse. Retour de la conscience le 26, parésie de tout le côté droit avec paralysie du facial inférieur; aphasie. Guérison vers le 4 juin, mais persistance de l'aphasie pendant les premiers jours de la convalescence.

COURBE I



*En résumé, typhus classique, très grave, compliqué de phénomènes paralytiques et d'aphasie.*  
*Observation du macaque inoculé.* — L'inoculation a été pratiquée le 10 mai au matin, 5<sup>e</sup> jour de l'infection, veille de l'éruption. Un c. e. de sang prélevé dans une veine du dos de la main a été injecté sous la peau de l'animal au lit même du malade.  
 Aucun symptôme consécutif; en particulier, pas d'élévation de la température, ainsi que le montre la courbe ci-jointe.

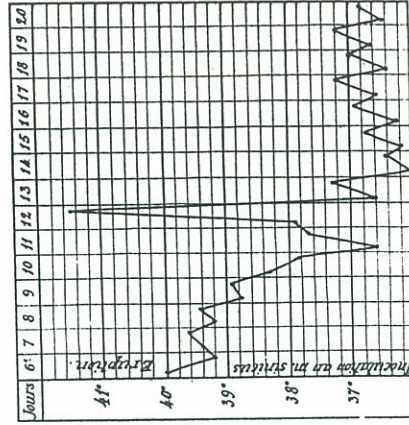
COURBE II



*Donc, résultat négatif, bien que le virus provint d'un cas grave et qu'il ait été inoculé dans les meilleures conditions. Nous verrons plus loin que le sang chez le chimpanzé ou le bonnet chinois atteints de typhus est virulent au début de la période fébrile, avant l'éruption.*  
 2<sup>e</sup> EXPÉRIENCE. — Inoculation au *Macacus sinicus* (bonnet chinois).

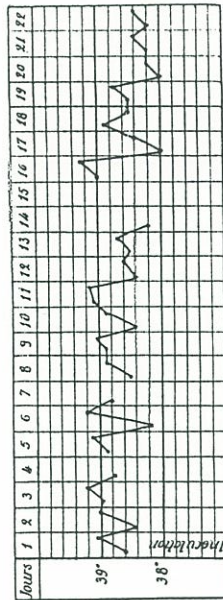
*Observation résumée du malade.* — R. b. Y. E., 30 ans. Entré à la Rabta le 17 mai, au 6<sup>e</sup> jour de la maladie. Éruption discrète siégeant sur les bras, face rouge, injection des conjonctives, langue suburale, abattement; pouls rapide, ample; constipation, dyspnée. Même état les jours suivants; le malade somnole ou marmotte de façon incompréhensible; rate un peu grosse, pas d'albumine. Amélioration rapide. Appreux au 11<sup>e</sup> jour avec brusque ascension à 41°, 8 le surlendemain (accès de paludisme). Se lève au 13<sup>e</sup> jour.

COURBE III



*En résumé, typhus classique d'intensité moyenne.*  
*Observation du macaque inoculé.* — L'inoculation a été pratiquée le 17 mai, au 6<sup>e</sup> jour, semblait-il, de l'infection, le malade présentant l'éruption depuis un temps qui n'a pu être précisé. Un c. e. de sang, prélevé dans une veine de l'avant-bras, a été injecté sous la peau de l'animal au lit même du malade. Aucun symptôme consécutif. Courbe thermique normale.

COURBE IV



Donc, résultat négatif, malgré les bonnes conditions de l'expérience. Cependant, le sang avait été prélevé un peu plus tard que dans l'expérience précédente et, si nos recherches ultérieures sur le typhus expérimental du bonnet chinois nous ont montré la virulence du sang de cet animal avant ou au moment de l'éruption, nous ignorons combien de temps le sang demeure actif après l'apparition de celle-ci.

#### B. REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DU TYPHUS CHEZ LE

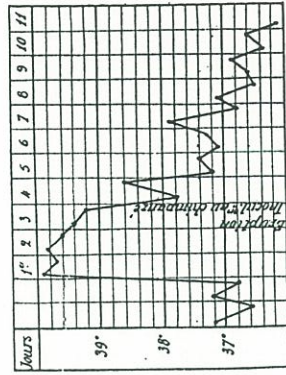
##### CHIMPANZÉ AVEC LE VIRUS HUMAIN

Devant les résultats négatifs des expériences précédentes, il nous a semblé nécessaire de tenter l'inoculation du sang humain à un anthropoïde. Au contraire des macaques, celui-ci a contracté un typhus des plus nets, ainsi que le prouve l'expérience suivante :

*Observation du malade.* M. b. K. D., 35 ans, entré à l'hôpital Sadiki le 14 mai pour calcul vésical, présente le 17 une élévation brusque de la température; en raison de l'épidémie régnante de typhus, il est dirigé de suite sur la Rabta. A l'entrée, langue rôtie, constipation. Le 19 mai, congestion du visage, un peu de stupeur, éruption discrète de taches rosées sur les flancs; pouls 108; rate normale; pas d'albumine. Dès le lendemain, amélioration évidente; le malade s'assied dans son lit. Il sort le 27, sur sa demande.

*En résumé, typhus classique, benigni, de 5 jours de durée, dont nous donnons ci-dessous la courbe thermique.*

COURBE V



*Le 19 mai, troisième jour de l'infection, quelques heures après l'apparition de l'éruption, nous prélevons dans la veine de ce malade 1 c. c. de sang que nous inoculons de suite à un chimpanzé. Cet animal, après une incubation de 24 jours, interrompue seulement par une légère élévation thermique de*

2 jours (1), a présenté un typhus des plus nets, ainsi que le montrent l'observation suivante et la courbe thermique qui l'accompagne : *Observation du chimpanzé.* — Il s'agit d'un animal jeune, condition a priori défavorable si l'on se rappelle que dans l'espèce humaine le typhus est particulièrement bénin et même passe souvent inaperçu chez l'enfant. Bonne santé jusqu'au 12 juin. Ce jour (25<sup>e</sup> de l'inoculation) la température s'élève. Elle dépasse 40° le 15; à cette date, l'état général demeure bon; l'animal reste généralement couché, mais se lève pour manger et boire. L'éruption est apparue le 17, sous forme de taches rouges siègeant à la face, où elles se voient mal, à cause de la pigmentation de la peau; elles sont, par contre, bien visibles au niveau des oreilles. A partir du 18, aggravation de l'état général, coïncidant avec la chute de la température; prostration; le chimpanzé ne se lève plus, ne mange plus ou à peine; diarrhée. Le 27, apparition de placards rouge sombre, mal limités, sur le tronc. Les jours suivants, disparition de cette éruption, desquamation des mains, amaigrissement progressif, hypothermie. L'animal meurt le 8 juillet au matin.

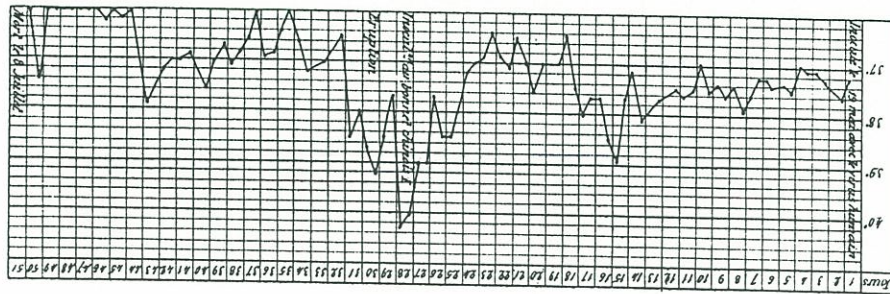
A l'autopsie, on constate un amaigrissement extrême. Le poids du corps est de 3 kilos 285. Tous les organes sont décolorés, mais paraissent à cela près normaux, sauf la rate manifestement hypertrophiée. Elle pèse 28 grammes, le foie, 122; les reins (ensemble) 48, le cœur, 22. Le sang est pâle. L'urine, recueillie dans la vessie, est fortement acide, contient 1 gramme d'albumine par litre, ne présente pas de sucre; elle montre à l'examen microscopique de nombreux cylindres épithéliaux. L'étude histologique des lésions sera ultérieurement publiée.

*COURBE VI. — En résumé, incubation de 24 jours, typhus classique d'une durée de 7 jours avec éruption; cachexie consécutive; mort.*

(1) Il est à remarquer que cette élévation thermique momentanée s'est produite au 15<sup>e</sup> jour de l'inoculation, date à laquelle, nous le verrons plus loin, débute ordinairement le typhus expérimental chez le bonnet chinois (comparer avec les courbes de ces animaux). Il semble que, dans ce cas, il y ait eu alors début d'infection, puis après une période de guérison apparente, rechute grave sous forme de typhus classique.

C. — REPRODUCTION EXPERIMENTALE DU TYPHUS CHEZ LE BONNET CHINOIS (*Macacus sinicus*) AVEC LE VIRUS DU CHIMPANZÉ

COURBE VI



L'observation qui précède nous ayant montré la sensibilité du chimpanzé au virus humain, nous avons pensé que celui-ci avait peut-être, du fait de son passage par l'anthropoïde, acquis vis-à-vis des macaques une activité dont il était dépourvu lorsque l'inoculation était pratiquée directement de l'homme aux singes inférieurs.

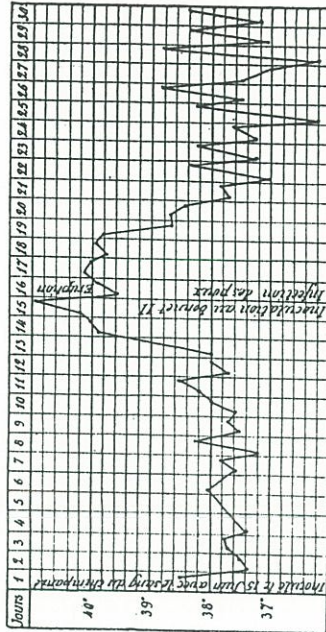
L'expérience réalisée sur le bonnet chinois nous a prouvé l'exactitude de notre hypothèse.

Le 15 juin, 4<sup>e</sup> jour de l'injection du chimpanzé, alors que la température atteint 40° 2 et 2 jours avant l'éruption, nous prélevons dans la veine de cet animal 1 c. c. de sang que nous inoculons sous la peau d'un *Macacus sinicus* (bonnet chinois I). Celui-ci, après une incubation de 13 jours, a contracté un typhus typique, comme le prouvent l'observation et la courbe qui suivent :

*Observation du bonnet chinois I.* — Etat général parfait jusqu'au 27 juin, date de l'élevation thermique, et même état encore les deux jours suivants. Le 30 juin (3<sup>e</sup> jour de l'infection), apparition rapide d'une éruption siégeant à la face, principalement au niveau des oreilles, de la racine du nez et des régions palpébrales, frontale et maxillaires. Cette éruption est constituée par des taches rouge vif confluentes sur le nez, isolées ailleurs; elles s'effacent par la pression pour reparaitre dès que celle-ci cesse. L'animal est épuisé, il présente

des tremblements fibrillaires et reste couché; langue humide; poids 110. Même état le lendemain. L'éruption s'est atténuée à partir des jours suivants, elle n'est pas encore totalement disparue au moment de la défervescence. Celle-ci survient au 8<sup>e</sup> jour de la maladie. L'état est alors assez bon, l'animal mange, mais il reste couché et a extrêmement maigri (poids 2 kg. 700). Urine légèrement alcaline, traces non dosables d'alumine, absence de sucre; à l'examen microscopique, très nombreux cristaux d'acide urique, quelques cellules de l'épithélium de la vessie, nombreux cylindres épithéliaux, quelques globules blancs. Amélioration vers le 7 juillet, l'animal se lève à nouveau, mange; mais l'amaigrissement s'est encore accentué; poids à cette date : 2,400 grammes.

COURBE VII



*En résumé, typhus classique d'une durée de 8 jours, avec éruption des plus caractéristiques.*

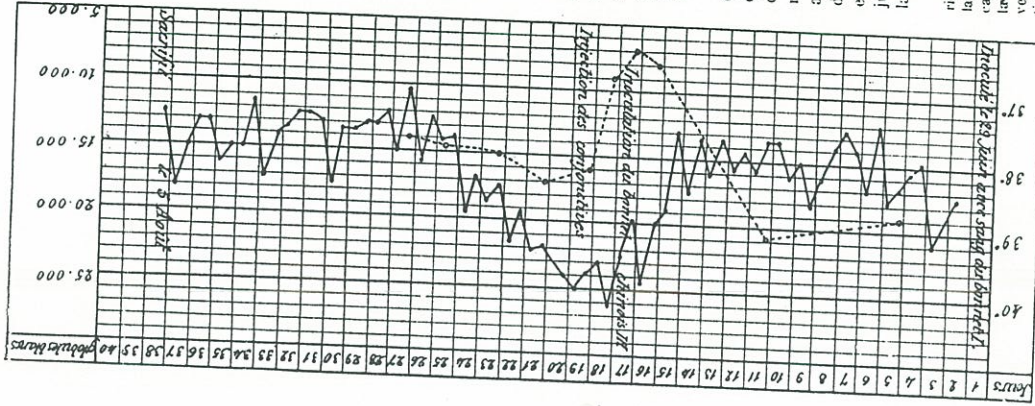
Cette expérience, en montrant la sensibilité du bonnet chinois au virus passé par le chimpanzé, nous a permis de réaliser, avec le matériel prélevé sur cet animal, les recherches qui seront exposées au chapitre suivant.

## II. — EXPERIENCES PRACTIQUEES AVEC LE VIRUS DU BONNET CHINOIS

(En collaboration avec M. A. CONOR).

Les expériences dont l'exposé suit ont eu pour point de départ le bonnet chinois I. Pour en faciliter la lecture, nous donnons ci-contre un tableau des passages avec désignation des animaux d'expériences.

COURBE VIII



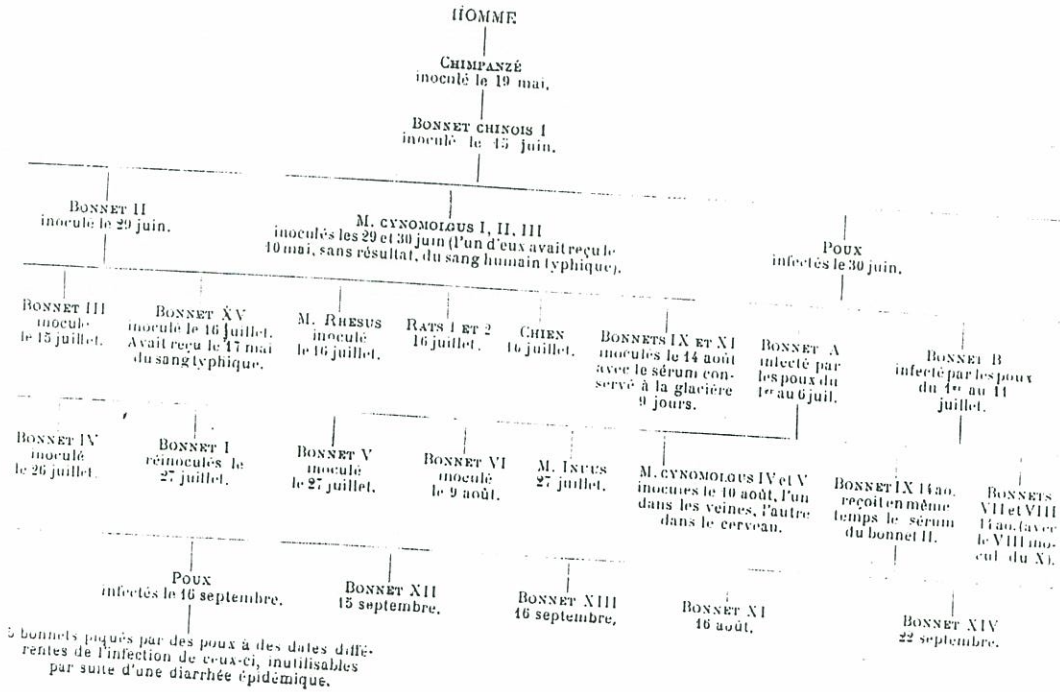
A. — EXPÉRIENCES PRATIQUÉES AVEC LE VIRUS DE PASSAGE PAR SANG

1. SUR LE BONNET CHINOIS. — Il nous a été possible d'infecter avec le sang du B. chinois I un second bonnet (II) et avec le sang de celui-ci un troisième bonnet (III). L'absence d'incubation de l'infection chez ce dernier singe, coïncidant avec une disette momentanée d'animaux d'expériences, a arrêté nos passages.

Observation du bonnet chinois II. — Ce singe reçoit sous la peau 3/4 de c. c. de sang du bonnet chinois I, prélevé dans la veine interne du bras le 29 juin, 2<sup>e</sup> jour de la maladie et veille de l'éruption (1).

Aucun symptôme jusqu'au 14 juillet, jour où débute la fièvre. A partir de cette date, l'animal se nourrit mal, ne monte plus aux barreaux de sa cage et de doux et gai, devient triste et agressif. Cet état persiste jusqu'aux premiers jours de la convalescence et s'accou-

(1) Dans toutes nos expériences, afin d'éviter la coagulation, nous avons pris la précaution de rincer au préalable le seringue destinée au prélèvement du sang dans une solution à 5,0/0 de citrate de soude.



pagne d'un amaigrissement notable. Il n'y a pas eu d'éruption, mais on a noté du 17 juillet au 19 juillet une *injection des conjonctives* avec larvairement, ce qui constitue évidemment l'équivalent de l'éruption. La courbe VIII montre plus exactement que ne le ferait une description, l'évolution de l'infection chez ce singe.

La convalescence fut rapide; l'animal était complètement rétabli, lorsqu'il a été sacrifié, le 5 août, pour des expériences de sérothérapie, qui seront relatées plus loin.

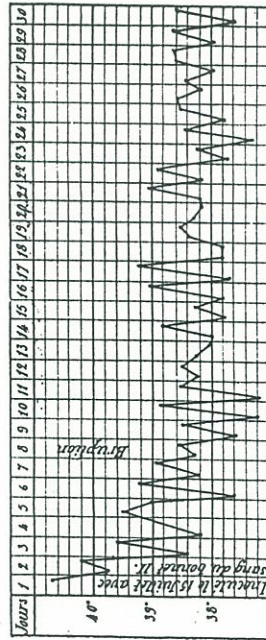
*En résumé, chez ce bonnet chinois, après une incubation de 14 jours, typhus classique d'une durée de 10 jours, sans éruption, mais avec injection des conjonctives en tenant lieu.*

*Observation du bonnet chinois III.* — Ce singe reçoit sous la peau 1 c. c. de sang du bonnet II, prélevé dans la veine interne du bras, le 15 juillet, 2<sup>e</sup> jour de la maladie, avant-veille de l'apparition de l'injection des conjonctives (équivalent de l'éruption).

Chez cet animal, contrairement à ce que nous avions observé chez le chimpanzé et chez les bonnets I et II, il n'y a pas eu d'incubation, la fièvre est apparue d'emblée. L'inoculation avait été pratiquée le matin; le soir même, 6 heures plus tard, la température atteignait 40° 7; elle est tombée à la normale en 9 jours. L'éruption assez discrète siègeait, comme chez le bonnet I, à la face, sous forme de rougeur diffuse du nez et de taches rouges sombres, isolées ou distribuées par petits groupes sur les régions frontale, palpébrale et malaire; elle a duré seulement 5 jours. Les seuls symptômes observés en dehors de cette éruption et de la fièvre, ont été un peu d'amaigrissement avec une faiblesse momentanée et une diminution légère de l'appétit.

La courbe ci-jointe permet de se rendre compte de l'évolution du typhus chez ce singe.

COURBE IX



La convalescence a été rapide et complète.

*Donc, chez cet animal, typhus classique d'une durée de 9 jours, avec éruption, mais sans incubation.* Par suite de cette absence d'incubation et, comme nous l'avons dit plus haut, d'une disette momentanée d'animaux d'expériences, aucune inoculation n'a pu être réalisée et notre virus de passage par sang s'est trouvé perdu.

Nous ne savons à quelle cause attribuer le manque d'incubation. Les conditions d'isolement dans lesquelles se trouvaient nos animaux d'expérience ne permettent guère d'expliquer ce phénomène par une contamination directe ayant précédé l'inoculation. Toutefois, il ne nous est point possible d'éliminer la possibilité d'une infection par le pou du corps du singe; plusieurs de nos animaux (en particulier le chimpanzé) ont présenté de ces parasites et nos expériences ultérieures nous ont démontré le rôle joué par les poux du corps humain dans la transmission du typhus.

Nous avions pensé tout d'abord que le manque d'incubation indiquait un renforcement de la virulence, consécutif aux passages; le peu d'importance des symptômes généraux présentés par le bonnet chinois III indiquerait plutôt un affaiblissement de celle-ci. Plusieurs faits dont il sera question plus loin, démontrent d'autre part cet abaissement de la virulence.

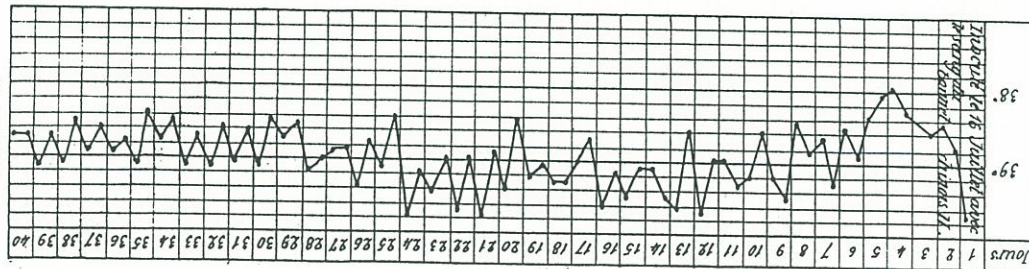
L'hypothèse d'une contamination par parasites cutanés explique mieux ce phénomène, et il y aura lieu, en tous cas, dans les expériences futures de tenir compte de la possibilité d'un tel accident.

2. SUR DEUX AUTRES ESPÈCES DE MACAQUES. (*M. cynomolgus*, *M. rhesus*). [a] Avec le sang du bonnet chinois I ont été inoculés dans les mêmes conditions que le bonnet chinois II : le 29 juin, même jour que lui, le *M. cynomolgus* I et le lendemain 30 juin (jour de l'éruption) les *M. cynomolgus* II et III (ce dernier avait reçu antérieurement, le 6 mai, sans résultat une inoculation de sang d'un malade atteint de typhus (voir plus haut).

Ces 3 animaux, observés pendant 40 jours, n'ont montré ni élévation de température, ni éruption, ni tout autre symptôme. Nous jugeons inutile de donner ici leurs courbes thermiques absolument normales.

*Donc, résultat nul chez trois M. cynomolgus, dont un peut être vacciné.*

COURBE X



b) Avec le sang du bonnet chinois II, prélevé le 16 juillet, 2<sup>e</sup> jour de l'infection et veille de l'éruption, nous avons inoculé un *M. rhesus*, espèce la plus voisine du *M. sinicus*.

L'animal n'a présenté aucun symptôme. Cependant, la courbe, que nous croyons devoir reproduire ici, semble indiquer une légère réaction thermique du 9<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour.

## COURBE X

3. SUR LE CHIEN ET LE RAT. — Un chien et deux rats ont été inoculés sous la peau avec le sang du bonnet chinois II le 16 juillet en même temps que le *M. rhesus*.

Observés pendant 40 jours, ils n'ont présenté aucune réaction thermique et aucun symptôme.

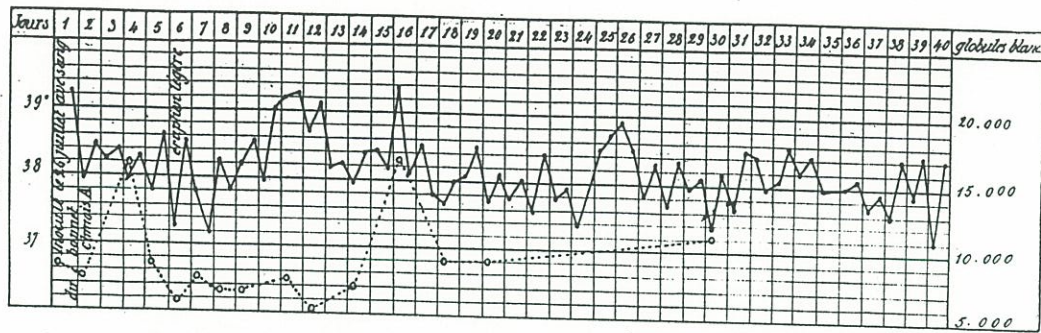
Donc, résultat négatif.

Ne pouvant disposer d'une grande quantité de matériel, nous avons choisi le rat et le chien entre tous les autres animaux d'expérience, en raison de leur présence dans l'habitation humaine et du rôle que, *a priori*, on pouvait leur attribuer peut-être dans la propagation du typhus.

B. — EXPÉRIENCES PRATIQUES  
AVEC LE VIRUS DE PASSAGE PAR  
POUX

On lira au chapitre suivant les résultats positifs obtenus dans nos essais de transmission du typhus par le pou du corps humain du bonnet chinois au bonnet chinois.

COURBE XI



Avec des poux placés sur le bonnet chinois I, nous avons pu ainsi infecter deux autres bonnets A et B.

1. Avec le sang du bonnet A atteint d'un typhus à rechute, nous avons inoculé 3 bonnets chinois neufs IV, V et VI, 2 *M. cynomolgus* IV et V et un *macaque d'Algérie* (*M. inuus*). Les résultats ont été les suivants:

*Bonnet IV*. — Inoculé avec 1 c. c. de sang du bonnet A prélevé le 27 juillet pendant la première période fébrile : éruption très légère (toxique?) au 6<sup>e</sup> jour. Réaction thermique avortée d'une durée de 3 jours à partir du 10<sup>e</sup> jour.

*Bonnet V*. — Inoculé avec 1 c. c. de sang du bonnet A prélevé le lendemain : éruption typique au 4<sup>e</sup> jour, élévation thermique éphémère au 10<sup>e</sup> jour.

*Bonnet VI*. — Inoculé avec 1 c. c. de sang du même singe prélevé le 9 août, au moment de la seconde période thermique (ce singe, macaque de très forte taille, qui nous a été aimablement cédé par M. Mesnil, avait été utilisé antérieurement par ce savant pour des expériences de chromothérapie et guéri ainsi d'une infection à trypanosomes. Il n'a pas présenté de rechute depuis son entrée à l'Institut Pasteur de Tunis où il est encore vivant). Éruption très légère au 15<sup>e</sup> jour, sans réaction thermique.

*M. cynomolgus IV et V*. — Inoculés un jour après le bonnet VI, l'un dans la veine, l'autre dans le cerveau. Résultat entièrement négatif.

*M. inuus*. — Inoculé le même jour que le bonnet V et de la même manière. Résultat entièrement négatif.

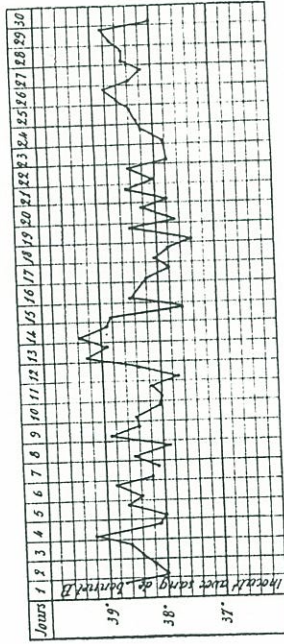
Un *M. cynomolgus* VI a été également inoculé sans succès avec le sang du bonnet IV prélevé le 5 août, 2<sup>e</sup> jour de la réaction fébrile avortée.

De cette série d'animaux, nous ne croyons intéressant de reproduire que la courbe du bonnet IV.

2. Avec le sang du bonnet B, infecté avec succès par les poux et atteint d'un typhus classique, nous avons inoculé les 3 bonnets chinois VII, VIII et IX. Le sang avait été prélevé le 14 août, 5<sup>e</sup> jour de la maladie expérimentale.

Les bonnets VII et VIII ont présenté, tous deux, après un temps normal d'incubation (42 jours), une réaction fébrile avortée d'une durée de 3 jours, sans éruption. Nous donnons à titre d'exemple la courbe du bonnet VII; elle traduit très nettement ce typhus avorté.

COURBE XII



(Un bonnet X, inoculé avec le sang du bonnet VII prélevé à la fin de la réaction fébrile avortée n'a présenté aucun symptôme.)

Le bonnet IX mérite une mention spéciale. Il avait reçu le 14 août sous la peau, en deux points différents du corps, 1 c.c. du sang du bonnet B prélevé au 5<sup>e</sup> jour de la période fébrile et 2 c.c. du sérum du bonnet II guéri depuis 14 jours d'un typhus expérimental des plus nets (voir plus haut). Ce sérum avait été conservé à la glacière pendant 9 jours.

Cette double inoculation a été suivie au bout de 48 heures d'une élévation thermique à 40° de 2 jours de durée, en rapport, ainsi que nous le verrons plus loin, avec le pouvoir toxique du sérum du bonnet II.

Cette propriété nocive s'est associée à une action préventive insuffisante, pour provoquer l'apparition, après 20 jours d'incubation d'un typhus typhique.

L'infection chez le bonnet IX a été, sauf absence de l'éruption, de tous points identique à celle des bonnets de passage I, II et III. La courbe thermique que nous reproduisons ci-dessous le démontre et ce n'est point un des faits les moins intéressants de nos expériences que cette réapparition du typhus avec ses caractères classiques sur un de nos singes, alors que ses congénères ne montraient plus alors que des réactions avortées.

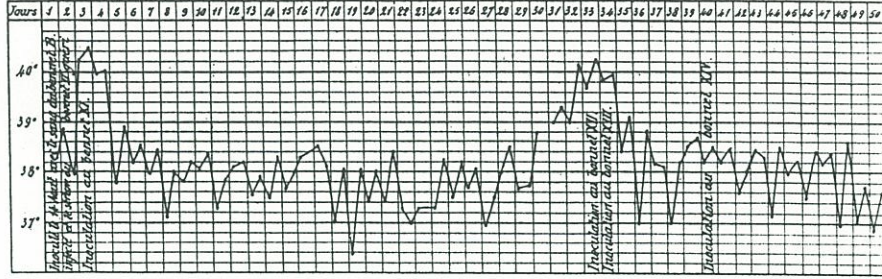
Avec le sang du bonnet IX, prélevé le 3<sup>e</sup> jour de l'inoculation, dans la période de réaction toxique, tandis que la température dépassait 40°, nous avons inoculé sans résultat le bonnet XI. L'observation de 2 bonnets XII et XIII, infectés avec le sang du bonnet IX, prélevé en pleine période fébrile, au 3<sup>e</sup> jour du typhus, n'a fourni aucun résultat, le premier de ces animaux étant mort prématurément et le second ayant été atteint d'une infection intestinale qui a frappé à cette époque une grande partie de nos singes, et qui, chez cet animal en particulier, a provoqué de telles oscillations thermiques, qu'aucune conclusion ne nous a semblé pouvoir être tirée de son observation.

Un dernier bonnet chinois XIV, inoculé avec le sang du bonnet IX au 4<sup>e</sup> jour de l'apyrexie, n'a présenté aucun trouble. Courbe thermique absolument normale, qu'il nous paraît inutile de reproduire.

Ces résultats et la mortalité causée par l'épidémie de diarrhée dont nous venons de parler, ont amené la perte définitive de notre virus.

Une conclusion semble ressortir de l'ensemble de ces expériences, c'est l'abaissement de l'activité du virus par le passage

COURBE XIII





par le *bonnet chinois*. Ce phénomène expliquerait également les résultats négatifs obtenus par l'inoculation de ce même virus aux macaques d'espèces plus ou moins voisines. Il y aura lieu en tout cas de tenir compte de ces faits dans les expériences futures.

Nous avons omis volontairement dans ce chapitre les constatations fournies par l'étude du sang. Elles ont permis de reconnaître, chez tous les animaux examinés, des lésions caractéristiques d'autant plus marquées que l'infection chez eux était plus intense, mais suffisamment nettes dans les cas avortés pour qu'on les y puisse reconnaître.

### III. — QUELQUES FAITS RELATIFS A L'IMMUNITÉ ET AUX PROPRIÉTÉS DES SÉRUMS

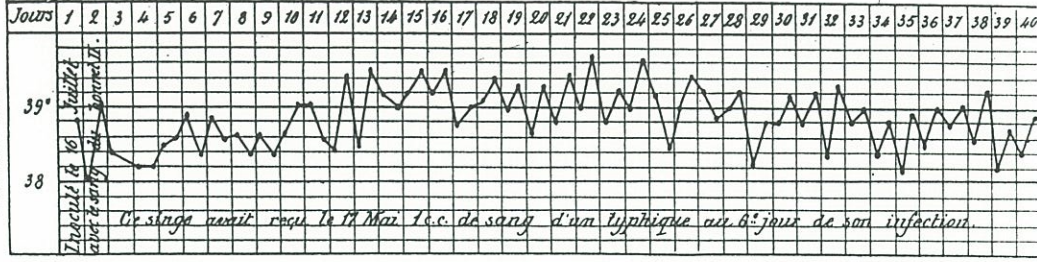
(En collaboration avec M. A. CONOR).

I. IMMUNITÉ NATURELLE. — Nous avons noté plus haut, et il nous paraît inutile de revenir sur ces points autrement que pour les rappeler :

- 1° L'immunité naturelle du *M. sinicus* et du *M. cynomolgus* au virus humain;
- 2° L'immunité du *M. cynomolgus*, du *M. rhesus* et du *M. inuus* au virus du bonnet chinois. Cette immunité n'est peut-être point absolue pour le *M. rhesus* et, pour les autres macaques, elle peut trouver, avons-nous dit, son explication dans le fait de l'affaiblissement du virus à la suite du passage par bonnets chinois, la diminution de la virulence se constatant dans ce cas pour le bonnet chinois même;
- 3° L'immunité du chien et du rat blanc vis-à-vis du virus du bonnet chinois.

II. FAITS RELATIFS A L'IMMUNITÉ ACQUISE. — 1. Une inoculation du sang humain non typhique ne vaccine pas contre l'inoculation du virus. Le bonnet chinois I avait reçu, le 15 mai, 1 c. c. de sang d'un malade non typhique (pneumonie); réinoculé

COURBE XIV



le 15 juin avec le sang du chimpanzé infecté, il a contracté un typhus grave.

2. Une inoculation de sang humain typhique au bonnet chinois ne l'infecte pas, mais le vaccine contre le virus de passage par bonnet chinois.

Cette conclusion ressort de l'expérience suivante :

Le bonnet chinois XV avait reçu, sans résultat le 17 mai, 1 c. c. de sang provenant d'un malade atteint de typhus (voir chapitre I; expériences préliminaires). Réinoculé le 16 juillet avec le sang du bonnet II atteint de typhus expérimental, au 3<sup>e</sup> jour de l'infection, il n'a présenté à la suite de ce traitement aucun symptôme; s'il y a eu réaction thermique, celle-ci, comme on pourra s'en rendre compte par l'examen de la courbe ci-jointe, n'a été qu'à peine ébauchée. Le bonnet chinois III, inoculé la veille, avec le même sang, a présenté un typhus net, sans incubation (voir plus haut).

3. Nous n'avons pu nous rendre compte de la résistance conférée au bonnet chinois par une première atteinte de typhus expérimental. Nous n'avons tenté l'expérience que dans un cas; elle nous a fourni une indication sans valeur.

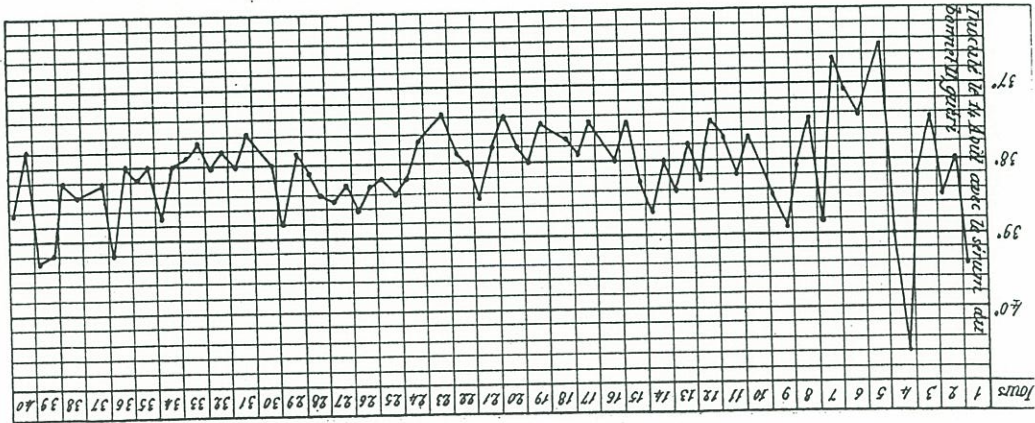
Le bonnet I inoculé avec le virus du chimpanzé et ayant présenté un typhus des plus nets, a été réinoculé le 27 juillet avec le sang du bonnet A infecté par les poux (sang prélevé pendant la première période fébrile. Voir plus loin l'observation du singe). Sa température étant retombée à la normale depuis 27 jours, le résultat a été négatif; mais il est à noter que le bonnet IV, inoculé la veille, et le bonnet V, inoculé le même jour, n'ont présenté qu'une réaction avortée.

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR  
 COURBE XV

 III. — PROPRIÉTÉS  
 DU SÉRUM DES  
 CONVALESCENTS

Le *bonnet chinois II*, infecté avec succès et parfaitement guéri de son typhus, a été sacrifié le 14<sup>e</sup> jour après la chute de la température, et son sérum conservé à la glacière pendant 9 jours. On l'injecte alors à la dose de 2 c. c. sous la peau des 2 *bonnets chinois XVI et IX*. Ce dernier reçoit en même temps le virus du singe B infecté avec succès par les *bonnets VII et VIII*, témoins, qui ont reçu le virus seul, présentent une réaction ébauchée que nous avons considérée comme un typhus abortif (voir au chapitre précédent leur observation).

Le *bonnet XVI* (sérum seul) présente, au 4<sup>e</sup> jour, une élévation subite à 40,5, avec malaise et hyperhémie



## TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

261

consécutive de 2 jours de durée. Retour rapide à la normale. Le *bonnet IX* (sérum et virus), dont l'observation détaillée a été donnée au chapitre précédent, a présenté successivement : 1<sup>o</sup> une élévation thermique au-dessus de 40°, le 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> jour; 2<sup>o</sup> après un retour à la normale d'une durée de 24 jours, un typhus tout à fait classique.

Cette expérience unique montre que le sérum du *bonnet chinois convalescent de typhus n'est point inoffensif*. La réaction thermique présentée par les *bonnets XVI et IX* paraît relever d'une action toxique. Celle-ci s'est fait ressentir ultérieurement chez ce même animal de la façon la plus curieuse, car il est le seul de la série inoculée avec le sang du *bonnet B* qui ait présenté un typhus net. Ce typhus a été très tardif, ce qu'on peut attribuer à l'existence dans le même sérum d'un pouvoir préventif moins énergique, au moment où nous avons prélevé le sang, que le pouvoir toxique, assez développé cependant pour retarder l'apparition de la maladie.

Dans des expériences antérieures de deux années (en collaboration avec M. Conseil) nous avions vu mourir en quelques heures 2 *bonnets chinois* inoculés avec 2 c. c. de sang typhique humain.

Cette toxicité du sérum de convalescent était importante à signaler, car on a préconisé pour le traitement du typhus l'emploi du sérum des malades guéris. Il ne semble point que cette pratique soit sans danger.

 IV. — TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE  
 DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE PAR LE POU DU CORPS

 (*pediculus vestiment*).

(En collaboration avec MM. C. COMTE et E. CONSEIL).

Le médecin qui ont eu l'occasion de suivre des épidémies de typhus ont été unanimes à constater le rôle important joué dans la diffusion de cette maladie par la disette, une mauvaise hygiène, l'encombrement et la saleté. Sans affirmer que les parasites du corps et des vêtements soient les agents de transmission de la maladie, plusieurs auteurs avaient émis déjà à ce sujet des

opinions très suggestives. Parmi ceux-ci, nous citerons MM. Netter et Thoinot, dont le *Rapport Général sur le typhus en France de 1892 à 1893* mérite une mention spéciale.

Depuis quelques années, nous avons pu suivre personnellement un certain nombre d'épidémies de typhus dans la Régence, en particulier à Tunis même (Prison civile, hôpital Sadiki, cas urbains), Metlaoui et Redeyef (C<sup>e</sup> des Phosphates de Gafsa) et aux îles Kerkennah (à l'est de Sfax). Nos observations nous avaient amené à considérer un insecte comme l'agent probable de diffusion de la maladie.

Le typhus est, en Tunisie comme ailleurs, une conséquence de l'encroisement et de la disette; il sévit sur les populations les plus misérables et les moins soucieuses des règles de l'hygiène; il n'est point contagieux dans une maison propre ou dans les salles d'un hôpital bien tenu. Dans ces conditions, seuls, les insectes parasites de l'habitation, du vêtement et du corps, poux, puces, punaises pouvaient être suspectés. L'époque ordinaire d'apparition des épidémies de typhus (printemps) rendait insoutenable le rôle des moustiques, des tiques ou des stomoxes.

Plusieurs faits d'observation nous ont amenés à limiter notre hypothèse au pou. A l'hôpital indigène de Tunis, les malades entrants sont lavés et revêtus d'effets propres; aucun cas de contagion intérieure n'y a été observé, notamment lors des épidémies de 1902 et 1906, malgré l'absence d'isolement et la présence de punaises nombreuses dans les salles. Les seuls cas de contagion notés l'ont été sur le personnel chargé de recueillir et de désinfecter les effets des entrants. Aux îles Kerkennah, foyer endémique du typhus, les punaises sont rares. Dans le Djerid, où la maladie se montre comme ailleurs, les puces manquent. Ces insectes pullulent au contraire dans les galeries des mines de phosphates; ils y attaquent indifféremment Européens et indigènes, et cependant ceux-ci seuls sont atteints de typhus. Enfin, deux observations nous sont connues où, après la durée d'incubation ordinaire, le typhus a succédé manifestement à la piqure d'un pou.

Ces remarques étaient présentes à notre esprit lorsque nous avons commencé en avril 1909 nos recherches expérimentales. Nous ne disposions alors que d'un nombre très restreint de singes, cependant cette hypothèse nous paraissait si probable et si im-

portante comme conséquences que nous n'avons point hésité à employer pour sa vérification 2 sur 6 des bonnets chinois que nous possédions.

Une première expérience de transmission de la maladie de l'homme au *M. cynomolgus*, au moyen de poux du corps prélevés sur un malade, ne nous avait donné qu'un résultat négatif. Nous jugeons inutile de rapporter cette expérience; le *M. cynomolgus* ne paraît point convenir à l'étude expérimentale du typhus, puisque le sang recueilli sur l'homme malade et sur le bonnet infecté ne se montrent point actifs pour lui.

Nous avons utilisé pour nos expériences le bonnet chinois I infecté avec succès par le virus du chimpanzé. Le 30 juin, 16<sup>e</sup> jour de son inoculation, 3<sup>e</sup> de son infection et aux premières heures après l'apparition de l'éruption, nous plaçons sur la peau de cet animal 29 poux du corps recueillis le matin même sur des indigènes sains et conservés à jeun depuis 8 heures.

Les poux du corps, contrairement à un préjugé, encore courant dans trop de livres de médecine et de parasitologie, ne vivent nullement de débris épidémiques, mais de sang. Il suffit pour s'en convaincre d'examiner leur abdomen, on y constatera la présence d'une masse rougeâtre que le microscope montre constituée par du sang.

Le pou du corps pique avec une égale voracité l'homme ou les macaques. La piqure de l'insecte à jeun est pour ainsi dire immédiate et cette rapidité même montre le grand danger qu'offre le plus court contact de ces parasites.

Pour conserver les poux en captivité, il est utile de les mettre à une température qui ne soit ni trop élevée, ni trop basse. A l'éauve, à 37°, ils meurent rapidement; ils succombent également assez vite lorsqu'on les laisse à la température ordinaire dans un tube de verre sans autre précaution. Le procédé qui nous a donné les meilleurs résultats consiste à remplir le tube, où on doit les mettre, de copeaux de papier entre lesquels les insectes se réfugient et où il est facile de les saisir ensuite. Ces tubes étaient conservés dans une armoire où la température se maintenait de façon à peu près constante aux environs de 16° à 24°.

Il faut nourrir les poux tous les jours en leur faisant piquer le singe. A jeun, après 48 heures, il y a déjà une certaine mortalité;

étaient mélangés et placés à des températures de 20° environ. Les 2 singes A et B avaient servi antérieurement à des expériences sur le Kala Azar; tous deux étaient guéris au moment de leur inoculation et, fait important, leur température prise deux fois par jour depuis 5 mois (singe A) et 1 an (singe B) n'avait jamais présenté d'élévation thermique.

Ces deux animaux ont contracté le typhus ainsi que le montrent leur observation clinique et la courbe de leur température.

**Bonnet chinois A.** — Rien à noter jusqu'au 22<sup>e</sup> jour de l'inoculation. A cette date, élévation de la température à 39°, 2 et 39°, 9, puis baisse les 23<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> jours. La température remonte au 25<sup>e</sup> jour pour atteindre ou dépasser 40° les 26<sup>e</sup>, 27<sup>e</sup> et 29<sup>e</sup> jours. Déferescence lente du 30<sup>e</sup> au 34<sup>e</sup> jour. Au 39<sup>e</sup> jour, la température remonte; rechute de 5 jours avec courbe thermique classique (maximum 40°, 5 le 41<sup>e</sup> jour). Mort le 44<sup>e</sup> jour au matin.

État général assez bon jusqu'au 30<sup>e</sup> jour; à cette date, abatement, l'animal mange moins, il est plus facile à saisir. Pas d'éruption. Agitation extrême lors de la deuxième période fébrile. Coloration violette des lèvres les 2 derniers jours. A l'autopsie, aucune lésion, sauf une ulcération du cœcum à surface irrégulière couverte d'un exsudat diphtéroïde. Rate, 8 grammes. Le poids de ce singe a baissé de 1.500 grammes à 1.300 grammes. Les résultats de l'examen microscopique des organes seront publiés ultérieurement.

**Bonnet chinois B.** — État absolument normal jusqu'au 40<sup>e</sup> jour de l'inoculation. Le 41<sup>e</sup> jour, élévation de la température coïncidant exactement avec la seconde poussée fébrile du singe A. Le 44<sup>e</sup> jour, température de 40°; défervescence à partir du 46<sup>e</sup> jour et, ce jour même, éruption. Les seuls symptômes observés ont été un peu de faiblesse et un peu moins d'appétit; retour presque immédiat à la santé.

Passages. Avec le sang de ces deux singes, nous avons inoculé plusieurs bonnets chinois. Les observations de ces animaux ont été relatées au chapitre II de cet article.

Rappelons seulement ici que :

1. Les bonnets chinois IV, V et VI, inoculés avec le sang du bonnet A, prélevé pour IV et V pendant la première période fébrile, pour VI, pendant la seconde, ont présenté tous trois une réaction avortée (élévation thermique éphémère, éruption légère ou les deux phénomènes associés). Il est possible que chez le bonnet A, la première période fébrile n'ait point été le typhus. La seconde poussée thermique, au contraire, identique dans le temps et comme caractères cliniques à celle du bonnet B, a présenté au contraire le tableau ordinaire de la maladie expérimentale.

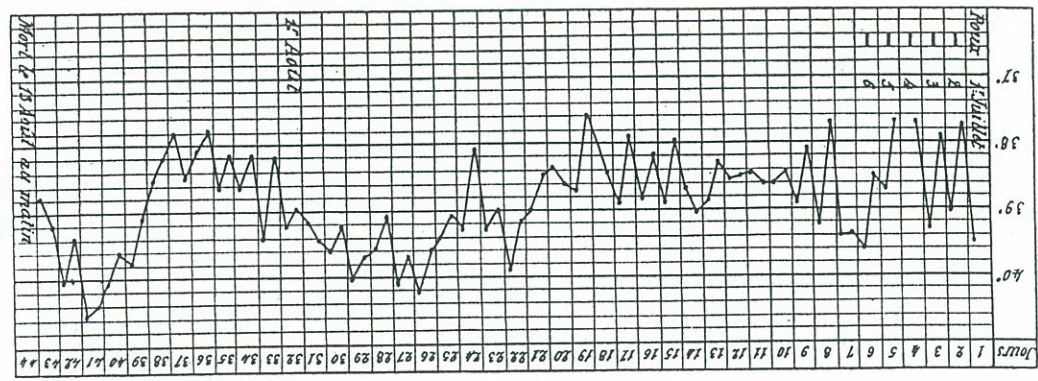
2. Sur 3 bonnets chinois VII, VIII, IX, inoculés avec le sang du bonnet B, prélevé pendant la période fébrile, les 2 premiers ont eu une réaction avortée,

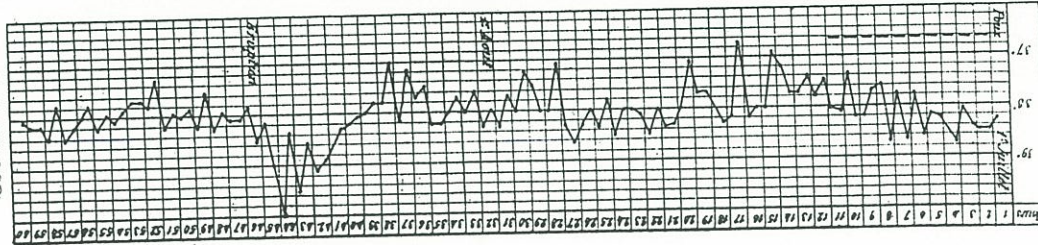
COURBE XVI

celle-ci frappe les deux tiers des insectes lors- que le jeûne atteint 3 jours.

En observant ces précautions, nous avons pu conserver des poux vivants en captivité pendant une vingtaine de jours. Nous sommes persuadés qu'on pourrait dépasser cette limite si dans les manipulations qu'on fait subir aux parasites en les prenant avec la pince, on ne s'exposait fatalement à les estropier. C'est à la suite d'un traumatisme que ces insectes paraissent toujours succomber.

Le 30 juin, nous avons donc placé sur la peau du bonnet chinois I, 29 poux conservés à jeun depuis 8 heures. Le lendemain et les jours suivants, nous les avons reportés sur les deux bonnets chinois A et B. Le singe A a été piqué 6 jours consécutifs par 15, puis 12, 13, 8, 6 et 3 poux, et le singe B 12 jours par 14, puis 15, 13, 9, 5, 6, 5, 4, 2 et 1 poux. Chaque jour après la piqûre, les poux





le bonnet IX un typhus typique (pour l'observation de ce bonnet, se reporter au chapitre II).

La signification de ces expériences nous semble indiscutable. Le pou du corps humain transmet le typhus de singe à singe; il n'est point douteux qu'il agisse de même d'homme à homme. S'en suit-il qu'il soit le seul agent de transmission de la maladie? Tout porte à le croire; des expériences ultérieures seules permettront de l'affirmer.

Dans tous les cas, et dès à présent, l'application de cette donnée nouvelle à la prophylaxie de la maladie chez l'homme s'impose. Les mesures à opposer au typhus devront avoir pour objet premier la destruction des parasites; elles viseront principalement le corps, le linge, les vêtements et les objets de couchage des malades.

Un autre point à retenir de ces expériences est l'affaiblissement de l'activité du virus par passages par le bonnet chinois; un seul des singes inoculés avec le sang de 2 bonnets infectés par les poux (le bonnet IX) a présenté un typhus net, les autres n'ont montré qu'une réaction avortée.

Nous ne faisons pas état dans ce chapitre d'une seconde série d'expériences entreprises avec le bonnet chinois IX. Des poux placés sur lui à diverses époques de son infection avaient été mis ensuite sur un lot de 5 bonnets neufs. Une diarrhée épidémique grave qui a sévi sur ces animaux, en troublant leur état général

et leur courbe thermique, a enlevé à nos constatations toute valeur. Il semble plutôt d'ailleurs que le résultat de ces expériences ait été négatif (1). Les passages par sang, d'autre part, n'ont rien donné (voir plus haut).

## V. — RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES

(En collaboration avec M. E. JÆGGY).

Ces recherches ont porté sur 4 seulement de nos singes, le chimpanzé et les bonnets I, II et IV. Disons de suite que pas une de nos préparations ne nous a montré la moindre forme microbienne. Le sang étant virulent au moment même où nous avons pratiqué plusieurs de nos prises, l'agent pathogène du typhus peut être rangé, provisoirement du moins, parmi les microbes invisibles.

### I. — ALTÉRATIONS DES GLOBULES BLANCS

La constatation la plus importante que nous ayons faite sur nos préparations de sang est celle d'une altération notable des globules blancs. Cette lésion porte principalement sur les polynucléaires neutrophiles.

Nous prendrons comme type de description les altérations observées dans le sang du chimpanzé. Nous passerons ensuite rapidement en revue les lésions analogues présentées par les autres singes.

(1) L'étude de l'épidémie de typhus exanthématique qui a sévi en Tunisie pendant l'année 1909 a permis de se rendre compte de la façon la plus nette du rôle joué par le pou du corps dans la propagation de la maladie. Le rapport du Dr Conseil, auquel nous avons fait allusion au début de cet article, le démontre d'une façon lumineuse.

Sur plus de 800 cas observés à Tunis même, les 45/116 ont frappé soit des ouvriers, vagabonds ou miséreux, soit les personnes en contact avec eux-mêmes, leurs vêtements ou leurs effets, tels qu'employés de chemin de fer, médecins, infirmiers, agents de police, chiffonniers, baigneurs, logeurs et petits marchands indigènes; et tandis que les malades se montraient dangereux tant qu'ils n'étaient point lavés et qu'ils portaient encore leurs vêtements, ils ne l'ont plus été jamais une fois baignés et changés de linge dans les hôpitaux d'isolement. Le personnel médical et auxiliaire très éprouvé de Dr Conseil a été atteint lui-même appartenant tout entier au service des recherches. Il n'y a pas un seul cas de contagion hospitalière, excepté dans le service d'entrée (désinfection et bains).

Deux fois seulement sur ces 800 cas, la contagion familiale a été observée; ce qui suffirait, étant donné les habitudes des Arabes de cracher-partout, pour faire rejeter complètement l'hypothèse de la contagion par les expectorations.

CHIMPANZÉ. — Non examens ont été pratiqués les 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jour du typhus expérimental, c'est-à-dire le jour du maximum thermique, le lendemain, le jour de l'éruption et le jour de la défervescence.

4<sup>e</sup> jour de l'infection. Les *polynucléaires* présentent des lésions évidentes, à des degrés divers et dont une étude attentive permet de reconnaître et de suivre l'évolution. L'altération des globules débute par le noyau. Le peloton de chromatine se déroule, en même temps qu'il se divise en fragments plus nombreux qu'à l'ordinaire, et ceux-ci se disposent généralement en couronne à la périphérie du leucocyte. Ces fragments perdent progressivement leur affinité pour les couleurs basiques; ils se teignent faiblement et mal, leurs contours deviennent flous, il semble qu'ils se dissolvent peu à peu dans le protoplasma, lequel se colore au contraire de façon plus intense; et, de fait, l'aboutissant de ce processus, qui parfois frappe le noyau avant sa fragmentation, est la forte de la chromatine. Cette lésion se complique de l'apparition dans le protoplasma de corpuscules très fins, différents des granulations neutrophiles normales. Ces grains, de couleur plus pâle et d'abord peu nombreux, augmentent de nombre et se teignent d'autant plus fortement que la lésion nucléaire progresse, en même temps que les granulations neutrophiles disparaissent. La cellule nécrosée apparaît alors comme une masse de dimension plus grande que la normale, à contours mal définis, et constituée par un protoplasma que le Giemsa colore en bleu sale et dans lequel on ne distingue plus de noyau, mais seulement des granulations basophiles nombreuses, irrégulières et disséminées sans aucun ordre.

La planche annexée à ce travail permet de se rendre compte de ces altérations et de suivre leur évolution.

Il semble qu'on doive attacher à ces lésions des polynucléaires du sang une importance particulière. Nous ne croyons point qu'elles se rencontrent ailleurs que dans le typhus et nous serions assez portés à voir dans leur existence et de leur intensité, une indication au point de vue du siège de l'agent inconnu de l'infection. Celui-ci serait vraisemblablement un microbe intraleucocytaire. D'autre part, la nécrose des polynucléaires pourrait bien être la cause de l'apparition de cette propriété agglutinante singulière vis-à-vis du *micrococcus meliitensis* qui est

si fréquente dans le sang des malades, que nous avons déjà signalée et sur laquelle nous reviendrons dans un travail spécial<sup>(1)</sup>.

Les *mononucléaires* peuvent présenter aussi des lésions de nécrose. Mais celles-ci ne frappent que de rares globules et toujours à un degré moindre que chez les polynucléaires. Hormis cet accident, les mononucléaires demeurent intacts. Leur diamètre, leurs contenus demeurent normaux, leur protoplasma garde sa transparence. On note seulement dans leur noyau non déformé une tendance de la chromatine à se segmenter en boules assez distinctes, que séparent les parties plus pâles d'aspect vacuolaire. Il en résulte que le noyau présente une apparence muriforme. Presque tous les mononucléaires montrent dans leur protoplasma quelques grosses granulations rondes ou légèrement ovales, que le Giemsa colore en bleu lilas et qui se disposent ordinairement à la périphérie de la cellule.

La description détaillée des lésions globulaires que nous venons de donner nous permettra d'être bref sur le résultat de nos autres examens du sang du même singe et aussi des bonnets chinois, car, au degré près, les lésions sont les mêmes chez tous les singes infectés.

5<sup>e</sup> jour de l'infection. Mêmes altérations qu'au 4<sup>e</sup> jour, peut-être encore plus prononcées.

6<sup>e</sup> jour de l'infection. *Idem*.

8<sup>e</sup> jour (jour de la défervescence). Le nombre des polynucléaires altérés est moindre et leurs lésions moins marquées. On note une forte réaction *myélocytaire*. Presque tous les polynucléaires présentent le caractère de jeunes cellules à grands noyaux, à protoplasma clair et à granulations neutrophiles nombreuses.

BONNET I. (Il s'agit du macaque infecté avec le sang du chimpanzé). — Un seul examen de sang, pratiqué au 4<sup>e</sup> jour de l'infection, le lendemain du maximum thermique, en pleine période fébrile, montre des lésions des polynucléaires identiques à celles observées à la même époque chez le singe précédent. Elles sont un peu moins accentuées en général et le nombre des globules atteints est moindre. Cependant, il nous a été possible de trouver dans le sang de ce bonnet des globules entièrement nécrosés. Celui qui, sur notre planche en couleurs, représente le degré le

(1) Le travail auquel nous faisons allusion a été présenté, pendant l'impression de cet article, à la *Soc. de pathologie expérimentale*, séance du 13 avril 1910. Cf. le Bulletin de cette Société, note de M.M. C. Nicolle et C. Comte.

plus avancé de la lésion (fig. 5) est précisément un polynucléaire de ce singe.

BONNET II (inoculé avec le sang du bonnet I; typhus expérimental classique). Mêmes réflexions à propos de cet animal. Les lésions sont de même ordre, mais moins prononcées et frappent un nombre moins grand de globules. Il y a parallélisme évident entre l'intensité de la maladie clinique et celle des altérations globulaires. Les examens ont été répétés chez ce singe aux diverses périodes de l'infection. La réaction myélocytaire de la fin de la période d'infection est particulièrement nette (voir le paragraphe suivant et le tableau annexé).

BONNET IV. — Chez cet animal, atteint de typhus abortif, les lésions des polynucléaires quoique de même ordre, sont plus rares et infiniment moins intenses; elles s'arrêtent généralement aux premiers stades.

#### II. NUMÉRATION DES GLOBULES BLANCS. FORMULE LEUCOCYTAIRE

Nous renvoyons pour tous les détails de ce paragraphe au tableau joint à ce travail et aux courbes thermiques des bonnets I et IV; une ligne pointillée y figure les oscillations du nombre des globules blancs. Nos recherches n'ont été suivies et complètes que pour ces 2 singes, atteints, ce qui est particulièrement instructif, l'un (bonnet II) de typhus classique, l'autre (bonnet IV) d'infection avortée.

Nous commencerons par eux l'exposé de nos constatations. BONNET II (typhus classique). *Numération globulaire.* Le nombre total des globules blancs monte pendant la période d'incubation; le maximum coïncide avec la fin de cette période; il baisse ensuite pendant la période d'état. Les chiffres obtenus chez ce singe ont été d'une façon générale relativement élevés. (Il n'est pas inutile peut-être de rappeler ici que ce singe était guéri depuis quelques mois d'un Kala Azar expérimental, vis-à-vis duquel une atteinte antérieure de bouton d'Orient semble l'avoir vacciné.)

*Formule leucocytaire.* Augmentation du nombre des éosinophiles; ce chiffre baisse cependant au moment de la période d'infection, pour se relever dans la convalescence. (Cette éosinophilie ne peut trouver son explication dans la présence de vers

intestinaux ou hépatiques; l'animal ayant été sacrifié peu de jours après la défervescence, ses organes n'ont montré aucun de ces parasites).

*Mononucléose relative.* Le nombre des mononucléaires (de toute espèce) augmente dès le 4<sup>e</sup> jour après l'inoculation, c'est-à-dire en pleine période d'incubation. Les polynucléaires, de moins en moins nombreux relativement jusqu'à la fin de la période fébrile, augmentent cependant de nombre à partir des derniers jours de l'incubation, pour diminuer ensuite de façon absolue et relative pendant la période d'état et se relever peu à peu vers la fin de l'infection. On note alors l'apparition des myélocytes.

BONNET IV (typhus abortif). La courbe des globules blancs est, chez cet animal, caractérisée par deux sommets correspondant à une leucocytose polynucléaire et ayant pour époque les 4<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> jours de l'inoculation. La première période précède, la seconde suit la période d'état de l'infection. Pendant cette période, nous constatons une leucopénie avec mononucléose relative, une diminution des éosinophiles et une réaction myélocytaire.

CHIMPANZÉ (il n'a pas été pratiqué de numération globulaire). La formule leucocytaire, recherchée du 4<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour de l'infection, montre l'absence d'éosinophiles, avec mononucléose relative et une réaction myélocytaire de plus en plus intense du 5<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour. En même temps et parallèlement, on note une augmentation du nombre des formes de transition.

BONNET I. — Un seul examen, portant sur la formule leucocytaire, a été pratiqué au 4<sup>e</sup> jour de l'infection, en pleine période fébrile. Il montre une mononucléose relative; la réaction myélocytaire est encore nulle à ce moment; même résultat avait été constaté à la période correspondante chez le chimpanzé.

#### III. NUMÉRATION DES GLOBULES ROUGES. DOSAGE DE L'HÉMOGLOBINE

Ces recherches n'ont été pratiquées que pour les bonnets II et IV. Les détails en sont donnés au tableau annexé.

Chez le bonnet I, nous avons noté une légère diminution de l'hémoglobine et des globules rouges vers la fin de la période d'état de la maladie. Chez le bonnet IV (typhus abortif), après

TABLEAU RÉSUMÉ DES RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES (numérations globulaires et dosage de l'hémoglobine).

	FORMULE LEUCOCYTAIRE											Globules blancs	Globules rouges	Hémoglobine (Hém. de Sahli)		
	Néutrophiles					Léucocytes			Mastzellen							
	Lympho	Moyens	Grands	Mycé	de mast	Total	Neuro	Eosino	Total	Mastzellen						
<b>CHIMPANZÉ</b>																
4 <sup>e</sup> jour de l'infection (27 <sup>e</sup> J. après l'inoculation)	41	20	3	0	3	67	33	0	33	0	19.000	3.700.000	65 %			
5 <sup>e</sup> jour de l'infection	36	26	3	3	5	73	27	0	27	0	22.000	3.330.000	63 %			
6 <sup>e</sup> jour	32	30	5	5	5	77	23	0	23	0	8.000		70 %			
7 <sup>e</sup> jour	28	24	7	7	11	76	24	0	24	0	7.000					
<b>BOYNET I</b>																
4 <sup>e</sup> jour de l'infection	31	22	4	0		59	39	2	11	0	19.000	3.700.000	65 %			
<b>BOYNET II</b>																
8 <sup>e</sup> jour après l'inoculation	30	30	4	0	3	64	20	16	36	0	22.000	3.330.000	63 %			
10 <sup>e</sup> jour	26	22	2	0	6	56	21	20	44	0	8.000		70 %			
15 <sup>e</sup> jour	20	32	1	0	5	58	33	9	12	0	7.000					
2 <sup>e</sup> jour de l'infection																
3 <sup>e</sup> jour	20	28	2	0	6	56	42	2	44	0	9.000	3.000.000	65 %			
4 <sup>e</sup> jour	23	30	3	3	5	64	34	2	36	0	16.000	3.000.000	53 %			
6 <sup>e</sup> jour	26	36	4	8	6	80	48	2	20	0	17.000		55 %			
8 <sup>e</sup> jour	28	32	1	2	4	67	29	7	33	0	15.000	2.800.000	53 %			
10 <sup>e</sup> jour											14.000	2.600.000	50 %			
12 <sup>e</sup> jour	29	35	2	0	4	70	26	10	30	0	14.000	2.300.000	50 %			
<b>BORNET IV</b>																
Avant l'inoculation	20	9	0	0	4	35	59	6	65	0	8.500	4.500.000	85 %			
Lendemain	20	9	0	0	3	34	62	3	66	0	7.800		80 %			
4 <sup>e</sup> jour de l'infection	23	10	2	0	2	37	60	63	0	16.000	4.000.000	85 %				
5 <sup>e</sup> jour	29	17	1	0	4	51	48	1	49	0	8.000					
6 <sup>e</sup> jour	20	24	2	0	5	61	47	2	49	0	6.000	4.000.000	80 %			
7 <sup>e</sup> jour	14	32	3	2	6	57	39	4	43	0	7.000					
9 <sup>e</sup> jour	14	20	2	0	2	38	60	2	62	0	6.500		80 %			
11 <sup>e</sup> jour											7.800		95 %			
12 <sup>e</sup> jour	19	17	5	5	7	53	44	2	46	1	5.000	8.000.000	140 %			
14 <sup>e</sup> jour	32	40	2	2	2	78	20	2	22	0	7.000	3.800.000	90 %			
16 <sup>e</sup> jour	13	12	3	1	3	32	68	0	68	0	16.000	2.500.000	80 %			
18 <sup>e</sup> jour											9.000					
21 <sup>e</sup> jour	10	25	2	3	7	47	47	6	53	0	9.000		80 %			
24 <sup>e</sup> jour	29	21	3	0	4	53	38	7	34	0	11.000	3.000.000	80 %			

une érythrocytose passagère, au 12<sup>e</sup> jour de l'inoculation, une baisse légère des globules rouges après la fin de la réaction fébrile atténuée.

VI. — DONNÉES ACQUISES.

Nos recherches ont permis d'acquies sur le typhus un certain nombre de données qu'il nous paraît intéressant de rappeler ici. Elles prouvent :

I. EN CE QUI CONCERNE L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA MALADIE :

- 1<sup>o</sup> La sensibilité du chimpanzé au virus humain.
- 2<sup>o</sup> La sensibilité du bonnet chinois au même virus après passage par le chimpanzé ;
- 3<sup>o</sup> La sensibilité du bonnet chinois au virus du bonnet chinois.

Cependant, le virus semble perdre assez rapidement son activité et ne plus donner, après quelques passages, qu'un typhus abortif.

Dans les cas où la maladie revêt le type classique, elle se caractérise chez ce singe par un tableau clinique sensiblement le même : Après une incubation de 13 à 15 jours, la température s'élève en 48 heures environ à 40° ou au-dessus, s'y maintient quelques jours, puis baisse assez vite à la normale. La durée totale de l'infection varie de 8 à 10 jours. On note de façon presque constante une éruption dont le siège est le visage, mais qui peut se réduire à l'injection des conjonctives. Cette éruption suit d'un ou 2 jours le maximum thermique. L'état général, normal jusqu'à son apparition, est atteint à partir de ce moment. Il y a diminution de l'appétit et des forces, tristesse, quelquefois énerverment ; l'animal ne monte plus aux barreaux de sa cage ; il maigrit. Mais ces symptômes n'ont point généralement de durée ; 8 jours après la chute de la température, sauf l'amaigrissement, l'état paraît redevenir normal.

Cependant, chez notre chimpanzé, l'infection, bénigne dans la période fébrile, s'est terminée par le marasme et la mort ; le bonnet chinois B, infecté par les poux, est mort au décours de la période fébrile et le bonnet IX, qui ne s'était point bien rétabli, pendant la convalescence.

4<sup>o</sup> La virulence du sang prélevé dès le début de l'infection et



jusqu'au moment de l'éruption. Nous ignorons si le sang est virulent à une période plus précoce. Une expérience que nous n'avons pas rapportée, parce qu'elle ne nous paraît point concluante, semblerait l'indiquer. Il ne paraît pas par contre que le microbe persiste dans le sang longtemps après le début de l'éruption. L'analogie serait donc sur ce point complète entre le typhus et la fièvre jaune, maladie d'autre part assez voisine de lui par sa physiologie clinique.

II. EN CE QUI CONCERNE LES CONDITIONS D'IMMUNITÉ NATURELLE ET ACQUISE :

- 1° La résistance du *B. chinensis* et du *M. cynomolgus* au virus, lorsque celui-ci provient directement de l'homme ;
- 2° La résistance du *M. cynomolgus*, du *M. inuus* et du *M. rhesus* n'est pas au virus du bonnet chinois. La résistance du *M. rhesus* n'est peut-être point absolue et il est possible que l'affaiblissement du virus par le passage par bonnet chinois, phénomène manifeste avons-nous dit pour le bonnet lui-même, joue un rôle dans les faits d'immunité naturelle que nous avons relevés chez les singes d'espèces voisines ;
- 3° L'immunité du chien et du rat blanc pour le virus du bonnet chinois ;
- 4° L'absence de pouvoir immunisant du sang humain non typhique pour le bonnet chinois ;
- 5° Le pouvoir immunisant du sang humain typhique (non infectant) pour le bonnet chinois vis-à-vis du virus de passage ;
- 6° La toxicité du sang du bonnet chinois convalescent de typhus.

III. EN CE QUI CONCERNE L'ÉTIOLOGIE DU TYPHUS :

La transmission du typhus du bonnet chinois infecté au bonnet neuf par l'intermédiaire du pou du corps humain. L'incubation chez l'animal est longue (40 jours dans nos deux expériences) elle paraît généralement plus courte chez l'homme (10-12 jours).

IV. EN CE QUI CONCERNE LA NATURE DE L'AGENT PATHOGÈNE DU TYPHUS, SON SIÈGE ET LES LÉSIONS SANGUINES :

- 1° Une nécrose des polynucléaires neutrophiles, d'autant plus prononcée et frappant un nombre d'autant plus grand de glo-



bules, que l'infection expérimentale est plus intense. Cette lésion nous paraît en rapport avec le siège du microbe inconnu du typhus;

2<sup>o</sup> Dans les cas typiques, *augmentation du nombre total des globules blancs vers la fin de l'incubation, diminution de ce nombre pendant la période d'état avec mononucléose relative, relèvement vers la normale à partir des derniers jours de l'infection et réaction myélocytaire concomittante.*

Parmi ces faits nouveaux que nos expériences démontrent, trois nous semblent d'une importance particulière :

La reproduction expérimentale du typhus chez le singe, qui va permettre l'étude scientifique de la maladie. — La transmission de l'infection par le pou du corps, qui indique les règles à suivre pour la prophylaxie. — La lésion des globules polynucléaires.

#### EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Coloration au Giemsa<sup>1</sup>.

Les figures 1 et 3 montrent les stades successifs de la nécrose des polynucléaires neutrophiles. Elles sont empruntées aux sangs du chimpanzé (fig. 1, 3, 4) et du bonnet chinois I (fig. 2 et 5), prélevés pendant la période d'infection.

La figure 6 montre un mononucléaire avec aspect muriforme du noyau et présence de granulations bleu lilas dans le protoplasma (bonnet I).

FILE

DE 1920  
L'INSTITUT PASTEUR

REVUE

Etat de nos connaissances expérimentales sur le  
Typhus exanthématique.

(Exposé des méthodes suivies et des problèmes  
qui restent à résoudre)

(Suite et fin) (1)

PAR CHARLES NICOLLE

II. — Virulence du sang aux diverses périodes du typhus exanthématique naturel ou expérimental. Localisation du virus. Identité des virus exanthématiques de toutes les régions du monde.

Le sang est virulent chez l'homme, le chimpanzé, les singes inférieurs et les cobayes pendant toute la durée de la période fébrile du typhus. Il peut l'être dans les deux jours qui précèdent l'élévation thermique et dans le jour qui suit la chute définitive de la température. Il semble que le sang soit de plus en plus actif durant la fièvre, à mesure qu'on approche du jour de la défervescence.

Le sang n'est pas le seul produit virulent chez l'homme ou l'animal infecté. Il est facile de se rendre compte chez le cobaye que tous les organes, même lavés par inoculation artérielle d'eau physiologique et privés de sang, sont virulents : rate, capsules surrénales, foie, pancréas, glandes salivaires, paroi intestinale, rein, cerveau, moelle osseuse, tissu musculaire strié. Les plus virulents semblent être le cerveau et les capsules surrénales.

(1) Voir le *Bulletin* du 15 janvier, pp. 1-12.

BOSTON MEDICAL LIBRARY  
MAR 4 1921

Nous reviendrons plus loin sur la virulence comparée des divers éléments du sang.

Le typhus exanthématique est une maladie une. La méthode des vaccinations réciproques a prouvé l'identité du typhus d'Albanie avec les divers virus du nord de l'Afrique, celui du virus mexicain avec celui de la maladie de BRILL (typhus des émigrants slaves à New-York), celui des cas parisiens autochtones et relevant de la même étiquette clinique, comme de la même origine, avec les virus nord-africains.

### III. — Immunisation

1. Immunisation active. — Une première atteinte de typhus exanthématique confère d'ordinaire à l'homme une immunité solide et durable vis-à-vis d'une seconde atteinte du même malade. Les récurrences sont exceptionnelles.

Il en est de même chez les singes et cobayes inoculés de sang virulent; mais cette immunité n'est obtenue à coup sûr que si l'inoculation a été suivie d'une infection grave. A plus forte raison, l'inoculation de virus chauffé à 50° (ce qui le stérilise) ne laisse à sa suite aucune immunité. Même l'inoculation de sérum de malade convalescent ou bien de celui d'animaux guéris ou hyperimmunisés, suivie de l'inoculation de virus ou associée à celle-ci, se montre en général inactive (hors le cas où le sérum protecteur a fait faillite et laissé la maladie expérimentale se développer).

Il semble cependant possible de créer un certain degré d'immunité par la répétition des inoculations de produits virulents mais trop peu actifs pour produire une infection chez celui qui les reçoit. Dans un cas, un homme, ayant reçu successivement et sans en témoigner de symptômes, à dix jours d'intervalle, trois inoculations du sérum sanguin de cobayes infectés, a pu subir impunément quinze jours plus tard une inoculation de sang virulent à dose infectante pour le cobaye.

Nous appuyant sur cette expérience et en l'absence de toute autre méthode de prévention plus active, nous avons pratiqué chez plus de quarante personnes déjà, des inoculations répétées deux fois de sérum sanguin de cobayes ou hommes, prélevé en pleine période fébrile (1 cc.). Aucune de ces personnes, dont

— 51 —  
plupart étaient exposées à la contagion par leurs fonctions, n'a témoigné de réaction fâcheuse, ni contracté ultérieurement le typhus. On ne saurait conclure de ces faits qu'à l'innocuité de la méthode.

L'immunité, conférée par une première infection, s'établit très vite. Chez les animaux, l'inoculation virulente d'épreuve se montre inactive dès le quatrième jour après la défervescence, elle dure chez eux (singés et cobayes) plus d'un an. Cette immunité n'est pas héréditaire. Les cobayes, nés de père et mère guéris d'une première atteinte expérimentale, sont tout aussi sensibles que les jeunes provenant de cobayes neufs.

2. Immunisation passive. Essais de sérothérapie spécifique. — Le sérum normal des hommes, anthropoïdes, singes ou cobayes, ne jouit d'aucune propriété préventive ou neutralisante vis-à-vis du virus exanthématique. Le sérum des malades convalescents et des singes ou cobayes guéris possède au contraire ces propriétés de façon souvent manifeste. Des singes inoculés de ces sérums six et vingt-quatre heures avant l'inoculation d'épreuve ont acquis de ce fait une immunité complète. Le pouvoir préventif ne se rencontre dans ces sérums que durant un temps court, du neuvième au onzième jour, surtout après la chute de la température dans nos expériences.

On peut constater dans ces mêmes sérums l'existence d'un pouvoir curatif parallèle, mais infiniment moins développé, aussi les applications qui en ont été faites à l'homme n'ont-elles donné que des résultats peu évidents. Chez aucun malade, ainsi traité, la durée du typhus n'a été manifestement abrégée. Sous l'action du médicament, l'état général semble bien dans certains cas s'améliorer, les symptômes nerveux, en particulier, paraissent perdre de leur gravité; mais le bénéfice est faible, incertain, nullement en rapport avec les difficultés pratiquement insurmontables d'application de ce traitement, nécessité de la présence auprès des malades de convalescents guéris depuis peu de jours, importance et danger pour ceux-ci de saignées tant soit peu importantes, danger de transmission de la syphilis obligeant soit à filtrer le sérum, soit à le stériliser par quelque autre procédé.

Malgré ces inconvénients, l'emploi du sérum de malades con-

valescents peut être la seule méthode à tenter dans certains cas et l'on aura raison d'y avoir recours.

Il est plus aisé de faire usage d'un sérum spécifique. Celui-ci ne peut être préparé dans l'état actuel de nos connaissances que par inoculations répétées du virus au cheval ou à l'âne. C'est ainsi que nous avons opéré à l'Institut Pasteur de Tunis, en utilisant comme virus les capsules surrénales et la rate de cobayes de passage, après un broyage fin. L'inoculation intraveineuse de ces organes est parfaitement supportée par l'âne et le cheval; elle peut être répétée durant des mois sans inconvénient tous les deux ou trois jours. Au bout d'une trentaine d'inoculations, le sang de l'âne montre des propriétés préventives et curatives du même ordre que celles que présentent les sérums des convalescents. On peut en juger facilement en opérant sur le singe. Le cobaye est un moins bon réactif, car le sérum thérapeutique, étant préparé par inoculations d'organes d'individus de la même espèce, se montre hautement toxique pour lui. Néanmoins, en employant des doses très minimes répétées (un quart de cent. cube à la fois par exemple), on arrive à arrêter l'infection expérimentale du cobaye. La répétition de ces inoculations à l'âne ou au cheval ne semble pas augmenter sensiblement le pouvoir curatif de leurs sérums.

L'application de la méthode au traitement du typhus humain a donné des bons résultats en Tunisie entre les mains de POIRSON (31 cas traités, dont 22 chez des Français et 1 décès; 2 Français de la même épidémie non traités sont morts) et entre celles de POIRSON (30 cas chez des indigènes sans mortalité). Plus tard, un centre de production plus important de ce sérum a été créé à l'Institut Pasteur de Paris. Nous ne croyons pas devoir tenir compte des résultats en général favorables qui nous ont été communiqués, les conditions de préparation ayant été rendues particulièrement difficiles par suite des épizooties sévissant sur les cobayes parisiens et de la contamination, puis de la perte par maturée du virus. Actuellement, la préparation du sérum antityphus exanthématique est interrompue dans les deux laboratoires où elle a été inaugurée. Il conviendrait de la reprendre. Une expérience plus étendue déterminera la valeur exacte de la méthode.

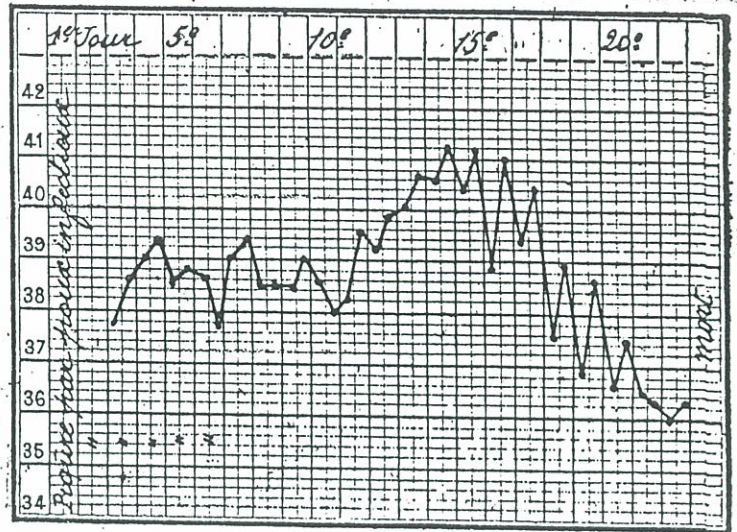
#### IV. — Étiologie du typhus exanthématique. Sa transmission par le pou. Conditions de cette transmission.

Le pou est l'agent de transmission du typhus exanthématique, comme il est celui de la fièvre récurrente. L'observation des épidémies eût suffi à le démontrer, si l'expérimentation s'était montrée impuissante. Le typhus en effet suit l'homme malade, dans ses déplacements, il campe aux relais où il couche, part de là pour accompagner à leur tour ceux qu'il y a fréquentés, il est lié à leur peau, à leurs loques et ne s'arrête qu'au seuil des hôpitaux et partout où l'homme trouve de l'eau, du savon et du linge propre. Il y a concordance entre les régions qu'habitent les populations les plus sales et les foyers endémiques de la maladie. Toutes les catastrophes collectives, qui ramènent l'humanité vers la barbarie, s'accompagnent d'épidémies typhiques. Ainsi ont agi au cours de l'histoire les guerres et les disettes, même dans les périodes, comme la nôtre, où la civilisation semblait les avoir abolies. Il y a d'autre part correspondance saisonnière entre le nombre des poux rencontrés sur l'homme et l'écllosion des épidémies typhiques (printemps dans le nord de l'Afrique, hiver dans les régions froides et montagneuses de la Chine ou sous les épais vêtements des indigènes qui ne les dépouillent jamais, les poux trouvent, au rapport de nos missionnaires, les conditions les plus favorables à leur multiplication).

Aucun autre insecte ne peut être suspecté, ni la puce absente de certains foyers sahariens où le typhus sévit, ni la punaise présente dans toutes les habitations des contrées où règne le typhus, alors que seuls les porteurs de poux en sont frappés, ni les stomoxes, moustiques ou tiques répandus partout et dont l'époque d'apparition ne concorde pas avec celle des épidémies de typhus.

Ce que l'observation eût dû révéler et qui a échappé pourtant même au génie de MURCHISON, attardé à suspecter l'air confiné, l'expérimentation sur le singe l'a prouvé dès les premiers temps où l'étude du typhus fut entreprise. Il suffit de nourrir des poux sur un homme malade ou un singe infecté, puis de leur faire piquer pendant les jours qui suivent des singes neufs pour observer parmi ceux-ci des cas de transmission de la maladie.

La courbe ci-après en donne un exemple :



Courbe 6.

Si, au lieu de les faire piquer, on inocule sous la peau de singes (ou cobayes) les poux infectieux, les résultats sont constants. Il est évident que ce procédé non naturel doit être aussi plus sévère.

Le pou ne devient virulent qu'après quelques jours après le repas infectant. Dans une série de nos expériences, sur treize lots de poux inoculés au singe ou au cobaye, il n'y a eu aucun cas de transmission (huit résultats négatifs sur huit séries) avec de insectes nourris sur des singes exanthématiques et inoculés d'un à sept jours après le repas infectant, alors que nous n'avons constaté que des résultats positifs (cinq séries sur cinq) avec de poux nourris neuf et dix jours auparavant sur des singes malades. Il semble qu'il y ait soit évolution, soit culture du microbe inconnu du typhus chez le pou.

Ce microbe existe dans le tube digestif de l'insecte au moment où sa piqûre devient infectante, car les crottes du pou se montrent virulentes pour le singe ou le cobaye dans les mêmes conditions que la piqûre (résultats négatifs dans nos expériences avec des crottes de poux nourris trois à six jours auparavant sur des singes infectés, un résultat négatif et un douteux sur deux essais avec celles de poux de trois à sept jours, deux résultats positifs sur deux expériences avec crottes de poux ayant piqué



l'animal infecté jusqu'au dixième jour après le repas).

La transmission héréditaire du virus exanthématique chez le pou ne nous semble pas démontrée, au contraire de ce qui se passe dans la fièvre récurrente.

Ces expériences sur les animaux ont reçu confirmation de faits analogues observés ou provoqués sur l'homme. Nombreux sont depuis nos recherches, les cas où des médecins contaminés par un pou ont crainé, puis observé sur eux le typhus après une incubation de durée classique. Nous avons rapporté une observation de contamination de laboratoire en l'absence de tout cas de typhus à Tunis depuis des années; nous avons cité également une expérience faite par un surveillant de pénitencier; des contaminations analogues ont été également réalisées par suite d'erreurs.

Le pou de la tête transmet le typhus comme celui du corps.

L'expérimentation sur les poux nécessite une technique spéciale. Les poux, destinés aux expériences, doivent être prélevés sur l'homme en dehors de foyers typhiques. Ce sont des insectes très fragiles, qu'il est nécessaire de bien nourrir et de manier avec précaution. Seul, le sang de l'homme convient exactement à la nourriture du pou; celui des singes vient ensuite; aucun être vivant ne saurait les remplacer. Les poux piquent mal le cobaye et meurent de ce repas toxique. Il est difficile de se servir de l'homme pour la nourriture des poux infectés sur les malades atteints de typhus, puisque c'est précisément par la piqûre du pou que la maladie se transmet à l'homme; mais il peut arriver qu'on rencontre un sujet guéri de l'infection et qui consente à les nourrir.

On se sert ordinairement de singes. Le nombre des repas doit être de deux par jour. La peau du ventre des singes sera rasée avant chaque repas et les poux déposés sur elle avec une aiguille courbe, jamais avec une pince qui pourrait les blesser. On attend, avant d'enlever les poux, que leur abdomen se remplisse de sang et devienne rouge. On prélève alors les insectes gorgés et on les dépose par groupes de vingt à trente dans des tubes à essais bouchés au papier et à l'intérieur desquels on a disposé au préalable des languettes de papier mousseline.

Les poux se cachent dans l'intervalle de ces languettes, auxquelles ils demeurent attachés, comme s'il s'agissait de poils, et sur les bords desquelles ils déposent leurs œufs. On doit éviter

l'emploi du coton ou des étoffes, dont les fins filaments s'accrochent aux pattes des poux et ne peuvent en être détachés sans dommage généralement mortel pour l'insecte. Les tubes à essai remplis de poux sont eux-mêmes renfermés dans une chambre humide, qu'on place à l'étuve à 28°.

En suivant exactement cette technique, la mortalité est très faible; elle relève uniquement des traumatismes inévitables même avec ces précautions. On peut ainsi conserver les mêmes poux vivants pendant un mois et obtenir des générations successives.

Toutes les expériences tentées pour la transmission du typhus avec d'autres insectes ont échoué. La souillure de la peau intacte par le sang, la projection du virus dans les yeux, une piqûre même avec un instrument contaminé, ne transmettent pas la maladie.

Le pou est donc le seul agent de transmission du typhus; un malade privé de ses poux n'est nullement dangereux. Jamais on n'a observé de cas de contagion dans un hôpital bien tenu, surtout précisément chez le personnel de la porte qui ne peut se défendre. Les résultats obtenus par les seules mesures dirigées contre les poux dans les épidémies récentes de la guerre ont surabondamment démontré le rôle exclusif de ces insectes.

Si l'on se souvient que le sang de l'homme ou de l'animal infecté se montre virulent de l'avant-veille de la fièvre jusqu'au jour qui suit la défervescence, il est aisé de se rendre compte avec la plus parfaite exactitude des conditions dans lesquelles la maladie se transmet et du rôle des deux facteurs: 1° *homme*, réservoir unique de virus dans la nature, chez qui le microbe existe en circulation dans le sang durant plus que l'étendue de la maladie; 2° *poux*, agent exclusif de transmission et dont la piqûre devient virulente sept à huit jours au moins après qu'il a commencé à se nourrir du sang de l'homme malade. La virulence des crottes doit laisser supposer un autre mode de contamination, indirect celui-ci, par le pou: l'excoriation de la peau souillée de crottes par le grattage.

Un rôle important dans l'étiologie du typhus est joué par l'enfant, chez lequel la maladie se montre généralement très légère (parfois, chez le nouveau-né, du type *infection inapparente*), dont on ne se défie pas et qui réalise ainsi le plus classique et plus dangereux réservoir de virus.

Ces connaissances nouvelles ont servi et devront servir de base désormais à la prophylaxie du typhus. Elles ont reçu déjà plusieurs confirmations éclatantes : la disparition du typhus exanthématique de la ville de Tunis et des pénitenciers de la Régence où des épidémies sévissaient chaque année, la non importation du typhus en Afrique française par les troupes serbes réfugiées et contaminées presque totalement, tous les faits analogues enfin qu'a démontrés la guerre et qui se sont traduits par la protection de plusieurs centaines de mille, peut-être de millions d'hommes.

#### V. — Nature de l'agent pathogène du typhus exanthématique. Propriétés et siège du virus.

L'agent pathogène du typhus est encore inconnu. Il y a des raisons de croire qu'il appartient à la catégorie des microbes filtrants ; il y en a aussi de le considérer comme une bactérie. Nous poserons ici les données actuelles du problème dont la solution, encore en suspens, sera apportée par les expérimentateurs de demain.

Ce qui fait penser tout d'abord à la nature filtrante du microbe du typhus, c'est que ni le microscope, ni l'ultramicroscope ne montrent de formes parasitaires indiscutables dans le sang virulent de l'homme malade ou des singes ou cobayes infectés. Les corps bacilliformes à coloration bipolaire décrits par quelques auteurs sont trop mal connus et trop exceptionnels pour qu'on puisse attacher une importance au seul fait de leur rencontre.

D'autre part, les essais déjà nombreux de filtration du virus exanthématique ont donné des résultats positifs si inconstants, que ceux-ci ne peuvent être véritablement interprétés comme valables. Pour expliquer ces résultats et mettre d'accord l'hypothèse d'un microbe invisible et cependant non présent dans le filtrat (à dose du moins virulente), nous avons émis autrefois l'opinion que le virus avait exclusivement un siège intracellulaire (intraleucocytaire pour le sang) et que le filtre, arrêtant ces cellules, ne laissait point passer le virus qu'elles contiennent. Cette vue semblait recevoir un appui de l'expérience suivante. Si l'on centrifuge à fond du sang virulent, après l'avoir légèrement citraté et qu'on inocule séparément les diverses couches au singe, on remarque que les globules rouges lavés sont dépourvus de

toute virulence, que le sérum sanguin n'est qu'inconstamment actif et que par contre la couche leucocytaire se montre hautement infectieuse (un millimètre cube en infecte le singe, alors qu'une dose deux mille cinq cent fois plus grande de globules rouges lavés ne le rend malade, ni le vaccine). D'autre part, les globules blancs du sang sont, chez l'homme malade, manifestement altérés.

A cette interprétation des résultats d'une expérience indiscutable, les partisans de la théorie bactérienne peuvent objecter que, dans la centrifugation du sang citraté, le dépôt des bactéries se fait naturellement à la surface de la couche leucocytaire et que la virulence de celle-ci tient seulement à ce que bactéries et leucocytes sont inséparables dans le prélèvement. Cette objection est très sérieuse.

La doctrine de la nature invisible du virus exanthématique reçoit une nouvelle infirmation du fait qu'entre nos mains même et dans trois expériences (dont une inédite), le filtrat de poux infectieux sur bougies cependant très perméables (laissant dans l'expérience inédite passer le virus de la grippe) ne s'est pas montré virulent, alors que la moindre trace de dépôt sur le filtre infectait singe ou cobaye.

Par contre, les auteurs qui soutiennent la nature bactérienne de l'agent du typhus n'ont pas apporté jusqu'à présent le seul argument qui soit susceptible de convaincre : la reproduction du typhus expérimental si net du singe ou du cobaye avec leurs cultures.

Certains d'entre eux, il est vrai, ont décrit des formes bactériennes incultivables, principalement chez le pou, où celles-ci (*Rickettsia*) parasitent les cellules intestinales ; mais d'autres plus nombreux ont isolé et cultivé des germes, qu'ils considèrent comme les agents du typhus. Les bactéries décrites sont généralement différentes entre elles ; le plus souvent, elles n'ont été découvertes que sur l'homme ou chez le pou ; il est cependant aisé de reconnaître dans les descriptions de plusieurs auteurs des germes voisins peut-être identiques et peut-être aussi les mêmes, chez l'homme et le pou. Il est vrai que, sans être les agents du typhus, certaines de ces bactéries peuvent avoir joué chez les malades, dont elles ont été isolés, le rôle de microbes d'infection secondaire.

Nous engageons les savants, qui ont isolé ces microbes et qui

les possèdent en culture, à réaliser la simple expérience suivante : Inoculer avec ces cultures des cobayes. Ou bien ceux-ci présenteront à la suite la maladie uniquement fébrile, transmissible indéfiniment en série et que nous avons décrite plus haut longuement, la démonstration de la légitimité de leur microbe sera presque faite et il ne s'agira plus que de prouver qu'il est bien l'agent du typhus au moyen de vaccinations croisées sur animaux ayant reçu ce microbe et un virus exanthématique d'origine indiscutable. Ou bien ils n'obtiendront rien, ce qui jugera la question contre eux. Ou bien, enfin, ils observeront, ainsi que plusieurs l'ont déjà annoncé, la mort rapide du cobaye, ce qui semblera condamner encore leur doctrine. Qu'ils ne s'arrêtent pas à cette constatation cependant. L'inoculation de cultures n'agit point peut-être comme celle du virus. Tout se passe, dans les expériences où l'on utilise le sang infectieux, comme si le microbe était rare dans ce liquide, puisqu'il faut (sauf par voie cérébrale) en inoculer une certaine dose pour obtenir une infection à coup sûr. Une culture au contraire est riche en bactéries ; qu'ils diluent les leurs et qu'ils recommencent. Mieux encore, que, sur leurs premiers cobayes morts rapidement, ils prélèvent du sang et l'injectent à d'autres cobayes ; il n'est pas possible, si leur bactérie est celle du typhus, qu'après au moins quelques passages ils ne réalisent pas le tableau si caractéristique de l'infection expérimentale du cobaye, avec son incubation jamais inférieure à cinq jours.

Nous serions disposés pour notre part à réaliser cette expérience, car nous savons les faiblesses de la théorie du virus filtrant et, pour dire toute notre pensée, nous ne connaissons encore aucune opinion sur la nature du virus exanthématique, qui nous convainque. Nous avons perdu le virus exanthématique, que nous cultivions depuis cinq ans et demi sur cobayes, et les applications de nos recherches ont reculé en Tunisie le typhus dans des campagnes éloignées, où il nous est difficile de le poursuivre. Force nous est donc de nous contenter de conseiller la méthode, que nous croyons préférable ; notre impuissance actuelle à résoudre par nous-même le problème est peut-être la meilleure raison qui nous ait poussé à écrire cette revue.

En attendant que des expériences plus claires tranchent le débat dans l'un ou l'autre sens, nous sommes obligés de considérer, dans ce qui nous reste à dire, l'agent pathogène du

typhus comme un virus et de le définir par ses propriétés de virulence et de son mode de transmission. Il a pour caractères : d'être très sensible à la chaleur (à 50° le détruit), à la glycérine, à l'acide phénolique (à 5 o/o), de résister par contre à la saponine (à 1 o/o) et à l'action du sérum normal de cheval (de se conserver quelques jours (2 à 6) à la glacière) et à l'action du sérum normal de cheval (de se conserver quelques jours (2 à 6) à la glacière) mélangé à une solution stérile de gélatine dans l'eau physiologique ou organes inclus dans cette solution).

#### VI. — Diagnostic expérimental du typhus exanthématique

Nous ne connaissons qu'une méthode valable pour le diagnostic expérimental du typhus, *l'inoculation du sang du cobaye par voie péritonéale*.

On se conformera pour la pratiquer aux indications que nous avons données en détail au commencement de cette revue. On inoculera toujours plusieurs cobayes et on ne dépassera pas une dose de 2 cc. 1/2 de sang. L'inconvénient du procédé, en dehors du temps qu'il exige, est qu'en cas de typhus bénin le cobaye ne s'infecte pas, et que, même avec le sang d'un malade atteint de typhus grave, il est des cobayes qui résistent. Le singe se laisse infecter plus facilement, qu'il conviendrait d'employer de même pour le diagnostic expérimental du typhus. Nous répétons que la température doit être prise chez les animaux inoculés d'expérience pendant quarante jours, qu'aucun résultat n'est valable sans cette condition, enfin que toute fièvre qui débute chez le cobaye (ou le singe) moins de cinq jours après l'inoculation, n'est pas le typhus.

En dehors de ce moyen spécifique, l'emploi de cultures bactériennes sensibles aux agglutinines, que développe le sang de l'homme malade atteint de typhus, pourra rendre de bons services. Nous avons autrefois indiqué pour cet usage le *M. melitensis*; nous y avons renoncé en raison de sa sensibilité trop grande à toutes les agglutinines pathologiques de l'homme. On se sert aujourd'hui souvent dans un but analogue de cultures d'un échantillon de *M. proteus* (*Proteus* X 19 ou *Felix*); nous n'avons pas eu l'occasion de faire usage de ce microbe, puisque nous ne voyons plus en Tunisie de typhus. Si, malgré tout, il ne vaudrait pas mieux que puissent être ses avantages, il ne vaut pas une méthode spécifique.

## ANALYSES

### Biologie et variation des Bactéries.

S. GURNEY-DIXON. — *The Transmutation of Bacteria*. Cambridge, Univ. Press., 1 vol. in-8°, de xviii-180 p., 1919, cartonné toile, prix 10 sh. net.

L'auteur distingue la « transmutation » de la *variation* proprement dite en ce que cette dernière joue dans des limites assez étroites et qu'elle n'est pas permanente ; la différence est donc surtout de degré. Il en est de même avec l'*évolution*, au sujet de laquelle G.-D. note en plus, en faveur de la *transmutation*, une question de rapidité de changement. En somme ses transmutations ne paraissent pas différer des mutations, devenues familières aux biologistes depuis une vingtaine d'années, bien qu'il vise peut-être plus haut, à de véritables transformations d'espèces classées, les unes dans les autres. Quoi qu'il en soit, les mutations ne semblent pas rares parmi les Bactéries : notre *Bulletin* a enregistré de nombreux travaux à ce sujet et a signalé la revue documentée de Dobell (v. t. XI, p. 1031) qui s'étendait en plus aux Trypanosomes, si intéressants au point de vue de la conservation des caractères acquis.

Le livre de G.-D. est une compilation, qui s'arrête en 1914, l'auteur étant alors parti aux Armées. Elle tient surtout compte des travaux écrits en anglais ; la critique est parfois insuffisante.

Dans une série de chapitres, l'auteur passe en revue les variations de la morphologie des bactéries, de leur pouvoir fermentatif, de leur virulence (c'est-à-dire du pouvoir de donner la maladie), de leur action pathogène (c'est-à-dire du pouvoir de produire chez des animaux déterminés certains symptômes et certaines lésions ; par ex. : méningocoque et gonocoque). Il recherche ensuite s'il peut se produire des transmutations dans l'organisme ; il pense, d'après les faits, qu'elles sont probablement certaines. Quant à celles consécutives aux inoculations expérimentales (G.-D. a surtout en vue les expériences de Horrocks sur les transformations du b. typhique et les siennes propres sur les rapports des bac. de Gärtner et du type Ertryck), il reconnaît qu'elles ne comportent pas de conclusion.

Il faut encore signaler un dernier chapitre sur la théorie diastasique de la maladie. Si G.-D. entendait par là que les microbes agissent par leurs toxines, il énoncerait une idée admise par tous. Il paraît viser autre chose, c'est que les microbes n'agissent que par des « corps ultra-microscopiques » qui produisent symptômes et lésions ; ils peuvent manquer et le microbe rester le même, sans transmutation.

F. MÉSNIL.

En  
pé-  
ne  
en  
re,  
fin  
ing  
lo-

ia-  
de

us  
on  
la  
ors  
ye  
int  
un  
us  
ux  
tif  
ui  
ès

c-  
ez  
r-  
c-  
té  
e.  
l-  
l-  
o-  
ls  
de

bules, que l'infection expérimentale est plus intense. Cette lésion nous paraît en rapport avec le siège du microbe inconnu du typhus;

2° Dans les cas typiques, *augmentation du nombre total des globules blancs vers la fin de l'incubation, diminution de ce nombre pendant la période d'état avec mononucléose relative, relèvement vers la normale à partir des derniers jours de l'infection et réaction myélocytaire concomittante.*

Parmi ces faits nouveaux que nos expériences démontrent, trois nous semblent d'une importance particulière :

La reproduction expérimentale du typhus chez le singe, qui va permettre l'étude scientifique de la maladie. — La transmission de l'infection par le pou du corps, qui indique les règles à suivre pour la prophylaxie. — La lésion des globules polynucléaires.

---

#### EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Coloration au Giemsa.

*Les figures 1 à 5* montrent les stades successifs de la nécrose des polynucléaires neutrophiles. Elles sont empruntées aux sangs du chimpanzé (fig. 1, 3, 4) et du bonnet chinois I (fig. 2 et 5), prélevés pendant la période d'infection.

*La figure 6* montre un mononucléaire avec aspect muriforme du noyau et présence de granulations bleu lilas dans le protoplasma (bonnet I).



*Article on  
Nisolle*

## NOBEL PRIZE WINNERS

---

*An H. W. Wilson Biographical Dictionary*

---

### Editor

Tyler Wasson

### Consultants

Gert H. Brieger, M.D.

*William H. Welch Professor of the History of Medicine  
The Johns Hopkins University School of Medicine*

Erwin H. Hiebert

*Professor of the History of Science  
Harvard University*

Martin J. Klein

*Eugene Higgins Professor of the History of Physics  
Yale University*

Erik F. Lundberg

*Professor Emeritus  
Stockholm School of Economics*

William McGuire

*Former Editorial Manager, Bollingen Series  
Bollingen Foundation and Princeton University Press*

Alden Whitman

*Former Chief Obituary Writer  
New York Times*

The H. W. Wilson Company  
New York  
1987

unacceptable to us in the context in which we live, then so much the worse for the context."

ADDITIONAL WORKS IN ENGLISH TRANSLATION: Three Material Songs, 1948; The Man Who Told His Love, 1959; Selected Poems, 1961; Nocturnal Collection, 1966; The Heights of Macchu Picchu, 1967; Twenty Poems, 1967; We Are Many, 1967; Pablo Neruda: The Early Poems, 1969; A New Decade: 1959-1967, 1969; The Captain's Verses, 1972; New Poems: 1968-1970, 1972; The Splendor and Death of Joaquín Murieta, 1972; Bestiary, 1974; Five Decades: 1925-1970, 1974; Fully Empowered, 1975; Song of Protest, 1976; Ode to Typography, 1977; Memoirs, 1978; A Call for the Destruction of Nixon and Praise for the Chilean Revolution, 1980; Isla Negra, A Notebook, 1981; Passions and Impressions, 1983; Still Another Day, 1984; Art of Birds, 1985; One Hundred Love Sonnets, 1986; Winter Garden, 1986.

ABOUT: Agosin, M. Pablo Neruda, 1986; Bellit, B. Adam's Dream, 1978; Bizzaro, S. Pablo Neruda: All Poets the Poet, 1979; Current Biography December 1970; de Costa, R. The Poetry of Pablo Neruda, 1979; Durán, M., and Safir, M. Earth Tones: The Poetry of Pablo Neruda, 1981; Felstiner, J. Translating Neruda: The Way to Macchu Picchu, 1980; Gallagher, D. P. Modern Latin American Literature, 1973; Plimpton, G. (ed.) Writers at Work, volume 5, 1981; Riess, F. The Word and the Stone, 1972; Santí, E. M. Pablo Neruda: The Poetics of Prophecy, 1982.

#### NICOLLE, CHARLES

(September 21, 1866-February 28, 1936)  
Nobel Prize for Physiology or Medicine,  
1928

The French physician and bacteriologist Charles Jules Henri Nicolle (né kôl') was born in Rouen, the younger of two sons of Eugène Nicolle, a physician and professor of natural history. Although he felt a strong literary calling and later wrote a number of novels, Nicolle followed his father and his older brother Maurice, a well-known pathologist, into medicine. After studying in Rouen and Paris, he passed the examination for a medical residency in 1889. His brother persuaded him to enter the Pasteur Institute in Paris, where he studied under Émile Roux, a collaborator of Louis Pasteur. Nicolle wrote his doctoral dissertation in 1893 on the role of Ducrey's bacillus in the development of soft-chancres venereal disease.

After obtaining his medical degree, Nicolle returned to Rouen, where he worked in the municipal hospital, directed the work in a bacteriology laboratory, and lectured at the medical school. Nicolle hoped Rouen would become



CHARLES NICOLLE

a major center for medical research but was frustrated in this ambition by an intransigent city bureaucracy and by increasing deafness that interfered with his relations with his patients and his medical peers. Throughout his life, Nicolle's inability to follow conversation made him socially withdrawn and reinforced a tendency to direct his energies toward research and writing.

When Nicolle was invited to become director of a branch of the Pasteur Institute located in Tunis, North Africa, in 1902, he felt sufficiently discouraged with his life in France to accept. Although that branch of the institute did not have a truly independent status when Nicolle arrived in Africa, he soon converted it from a rabies vaccination unit into a center for medical research and vaccine production. Under Nicolle, the Pasteur Institute of Tunis became a leading laboratory in the study of tropical diseases. Nicolle investigated leishmaniasis and toxoplasmosis (diseases caused by protozoa), examined the role of flies in the transmission of trachoma (an eye disease common in North Africa), and demonstrated that influenza is caused by a virus.

"Of all the problems which were open to me for study," Nicolle later wrote, "typhus was the most urgent and unexplored." Typhus, which had been known in Europe for several hundred years, was notorious for decimating the ranks of armies, jails, and the urban poor. Typhus fever is caused by *Rickettsia* microorganisms; it is a disease that spreads

## NICOLLE

rapidly and often has a very high mortality rate—typically 30 percent, sometimes 70 percent or more. The disease was a major problem in the Napoleonic wars in the early nineteenth century, after which it was limited to eastern Europe. Nicolle had seen few cases before he went to Tunis, but he found that typhus epidemics were a yearly occurrence in North Africa.

Nicolle began his investigations by observing the distribution of typhus within the community. At the native hospital in Tunis, he was struck by the peculiar limits to the spread of the disease within the hospital walls. Until they entered the general wards of the hospital, typhus patients infected their families, their personal physicians, and even the hospital staff in charge of admissions. As soon as they entered the wards, however, patients no longer spread the disease. "I took this observation as my guide," Nicolle said. "I asked myself what happened between the entrance to the hospital and the wards. This is what happened: the typhus patient was stripped of his clothes and linen, shaved, and washed. The contagious agent was therefore something attached to his skin and clothing, something which soap and water could remove. It could only be the louse."

In a series of experiments, Nicolle transmitted typhus to chimpanzees, certain monkeys, and then guinea pigs by the use of infected lice. The discovery that typhus is spread by lice had great practical value. In three years, public health measures to rid the population of Tunis of lice virtually eliminated typhus from the city, which had suffered yearly outbreaks of the disease for centuries. During World War I the armies of both belligerents deloused everyone going to or from the trenches. As a result, the German, French, and British armies suffered few losses from typhus, whereas typhus deaths among the less meticulous Russian and Serbian forces on the eastern front numbered in the millions.

In the course of his work, Nicolle observed that (some animals) exposed to typhus developed no signs of infection but were still capable of transmitting the disease to others. This phenomenon, called inapparent infection, explained a major problem in the frequency and distribution of typhus and other diseases.

Human beings are the primary hosts for classic epidemic (exanthematous, or European) typhus; the disease is spread directly from person to person by lice, without passing through a stage in other organisms. Diseases that are spread in this manner tend to die out

quickly except in large populations. The reason is that the chain of infection is broken unless the population contains a number of people who have never been exposed to the disease and thus are not immune.

In the case of typhus, however, the disease often persists in areas without a large population, seeming to die out and then return spontaneously. Nicolle's studies showed that this pattern is caused by inapparent infection. A small percentage of the population carry typhus unknowingly until they become infectious and start a new chain of infection, often years later.

The 1928 Nobel Prize for Physiology or Medicine was awarded to Nicolle "for the successful transmission of exanthematous typhus fever to chimpanzees in the acute stages by the injection of a small amount of the body louse." The decision to award Nicolle the Nobel Prize was far from unanimous because his discoveries concerning typhus involved no new principles. In his Nobel lecture Nicolle pointed out that "we have known for a long time that primary infection of typhus confers immunity in man in almost all cases and that this immunity lasts a lifetime. I established that laboratory animals were subject to similar immunity." By 1897 RONALD ROSS's studies of malaria had already demonstrated that insects can transmit human diseases. The factor that tipped the balance in Nicolle's favor, however, was the prevention of typhus during World War I.

Nicolle was appointed to the prestigious chair of experimental medicine at the Collège de France in 1932, where he taught for three years. His lectures on the scientific enterprise, medicine, and human destiny were widely influential among French scientists. He died in Tunis, still at his post as the director of the Pasteur Institute, in 1936. Nicolle, in addition to his outstanding investigations in the fields of bacteriology and immunology, was a poet, philosopher, and scholar.

In 1895 Nicolle married Alice Avicé; they had two sons, both of whom entered the medical profession.

Among other awards Nicolle became a commander of the Legion of Honor (1920) and received the Orisis Prize of the Academy of Sciences (1927). He was named an associate in the Academy of Medicine and a correspondent to the Academy of Sciences.

ABOUT: Dictionary of Scientific Biography, volume 15, 1978; Major, T. Classic Description of Disease, 1932.

no. specification

Nobel Citation

## THE NOBEL PRIZES AND NOBEL INSTITUTIONS

by Carl Gustaf Bernhard

Alfred Nobel died on December 10, 1896. In his remarkable will, written in Paris on November 27, 1895, Nobel stated:

The whole of my remaining realizable estate shall be dealt with in the following way:

The capital shall be invested by my executors in safe securities and shall constitute a fund, the interest on which shall be annually distributed in the form of prizes to those who, during the preceding year, shall have conferred the greatest benefit on mankind. The said interest shall be divided into five equal parts, which shall be apportioned as follows: one part to the person who shall have made the most important discovery or invention within the field of physics; one part to the person who shall have made the most important chemical discovery or improvement; one part to the person who shall have made the most important discovery within the domain of physiology or medicine; one part to the person who shall have produced in the field of literature the most outstanding work of an idealistic tendency; and one part to the person who shall have done the most or the best work for fraternity among nations, for the abolition or reduction of standing armies, and for the holding and promotion of peace congresses.

The prizes for physics and chemistry shall be awarded by the [Royal] Swedish Academy of Sciences; that for physiological or medical works by the Karolinska Institute in Stockholm; that for literature by the [Swedish] Academy in Stockholm; and that for champions of peace by a committee of five persons to be elected by the Norwegian Storting [Parliament]. It is my express wish that in awarding the prizes no consideration whatever shall be given to the nationality of the candidates, so that the most worthy shall receive the prize, whether he be a Scandinavian or not.

The invitation to assume the responsibility of selecting laureates was accepted by the awarding bodies designated in Nobel's will only after considerable discussion. Several members of these organizations were doubtful and, referring to the vague formulation of the will, claimed that it would be difficult to implement. In spite of these reservations, in 1900 the Nobel Foundation was established and statutes were worked out by a special committee on the basis of the will's stipulations.

The foundation, an independent, nongovernment organization has the responsibility of administering the funds in a manner "destined to safeguard the financial basis for the prizes, and for the activities associated with the selection of prizewinners." The foundation also protects the common interests of the prize-awarding institutions and represents the Nobel institutions externally. In this capacity the foundation arranges the annual Nobel Prize ceremonies on behalf of the awarding institutions. The Nobel Foundation itself is not involved in proposing candidates, in the evaluation process, or in the final selections. These functions are all performed independently by the prize-awarding assemblies. Today, the Nobel Foundation also administers the Nobel Symposia, which since 1966 have been supported mainly through grants to the foundation from the Bank of Sweden's Tercentenary Foundation.

The statutes for the Nobel Foundation and the special regulations of the awarding institutions were promulgated by the King in Council on June 29, 1900. The first Nobel Prizes were awarded on December 10, 1901. The political union between Norway and Sweden came to a peaceful end in 1905. As a result, the current special regulations for the body awarding the peace prize, the Norwegian Nobel Committee, are dated April 10, 1905.

## THE NOBEL PRIZES AND NOBEL INSTITUTIONS

In 1968 the Bank of Sweden at its tercentenary made a donation for a prize in the economic sciences. After some hesitation, the Royal Swedish Academy of Sciences accepted the role of prize-awarding institution in this field, in accordance with the same rules and principles that apply to the original Nobel Prizes. This prize, which was established in memory of Alfred Nobel, is also awarded on December 10, following the presentation of the other Nobel Prizes. Officially known as the Prize in Economic Sciences in Memory of Alfred Nobel, it was awarded for the first time in 1969.

Today, the Nobel Prize—independent of the monetary award which at present exceeds 2 million Swedish kronor (\$225,000)—is widely regarded as the highest recognition of intellect that can be bestowed on a man or woman. It is also one of the few prizes known by name to a great part of the nonscientific public, and probably the only prize about which almost every scientist knows. According to the statutes, the Nobel Prize cannot be given jointly to more than three persons. As a consequence, relatively few, however distinguished, can hope to receive the award.

The prestige of the Nobel Prizes depends on the serious work devoted to the selection of the prizewinners and on the effective mechanisms for this procedure, which were instituted from the very outset. It was felt desirable to obtain properly documented proposals from qualified experts in different countries, thereby also emphasizing the international character of the prizes.

For each prize there is a Nobel committee. The Royal Swedish Academy of Sciences appoints three committees, one each for physics, chemistry, and the economic sciences. The Karolinska Institute names a committee for physiology or medicine, and the Swedish Academy chooses a committee for literature. In addition, the Norwegian Parliament, the Storting, appoints a peace prize committee. The Nobel committees play a central role in the selection process. Each consists of five members but may also request temporary assistance from additional specialists in relevant fields.

Nominations of candidates for the prizes can be made only upon invitation, and these invitations are distributed in the fall of the year preceding the award. The recipients are invited to submit a written proposal stating the reasons for their choice. For each prize, more than 1,000 individuals in different parts of the world are invited to submit nominations. Invitations for the science prizes are sent out to active scholars at universities and research institutions. For the literature prize, submissions are invited from academic representatives in the fields of literature and languages as well as from members of distinguished academies and societies of the same character as the Swedish Academy. In order to obtain proposals for the peace prize, representatives from the fields of philosophy, history, and the legal and political sciences, as well as those active in various peace activities, are contacted. Some individuals always receive invitations to submit nominations; among them are previous Nobel laureates and members of the Royal Swedish Academy of Sciences, the Nobel Assembly of the Karolinska Institute, and the Swedish Academy, as well as permanent and active professors in the respective fields from all the Scandinavian countries. Invitations to propose names are confidential, as are the nominations.

Nominations must be received by February 1 of the award year. At that date, the work of the Nobel committees begins, and from then until September committee members and consultants evaluate the qualifications of the nominees. Committees meet several times, with proposals assigned to different committee members as well as to outside experts, all of whom attempt to determine the originality and significance of the nominee's contributions. Several committee members or outside experts may report on various aspects of a single proposal. Every year several thousand persons are involved in the preparatory work. After this work is

completed, the prize-awarding

By September  
In physics, the  
"classes" of the  
members. The  
The procedure  
of the Nobel  
Institute. In  
the decision on  
prize is made by

In October, the  
notified of the  
in Stockholm  
contain the names  
At this occasion  
explanation of the

Subsequently,  
ceremonies held  
takes place in the  
chemistry, physics  
King of Sweden  
representatives of the  
in the Town Hall

In Oslo the  
in the presence of  
from the chairman  
Stockholm and  
the volume *Les F*

Obviously, a  
are selected. In  
results in 200  
nominators, the  
enemy makes the  
are proposed over  
only once.

The Nobel selection  
of the selection process  
statutes mandate  
connection with the  
direct that no proposals  
of opinion have any

As to the singular  
candidates than previously  
served as chairman  
following way: "You  
given to the person  
the only alternative

## THE NOBEL PRIZES AND NOBEL INSTITUTIONS

completed, the committees submit their secret reports and recommendations to the respective prize-awarding bodies, which have the sole right to make the final decisions.

By September or the beginning of October, the Nobel committees are ready with their work. In physics, chemistry, and the economic sciences, they submit their reports to the respective "classes" of the Royal Swedish Academy of Sciences, each of which has about twenty-five members. The classes then send their recommendations to the academy for the final decision. The procedure for the prize in physiology or medicine is similar, except that the recommendation of the Nobel committee goes directly to the fifty-member Nobel Assembly of the Karolinska Institute. In deciding the literature prize, the eighteen members of the Swedish Academy make the decision on the basis of the proposal from the Nobel committee. The decision for the peace prize is made by the Norwegian Nobel Committee itself.

In October, final votes are cast in the various assemblies. The laureates are immediately notified of the decisions, which are then announced internationally at a press conference held in Stockholm and attended by representatives of the international news media. The messages contain the names of the laureates and a short statement describing the reasons for the awards. At this occasion, specialists in the various fields are also present to give a more comprehensive explanation of the winners' achievements and their significance.

Subsequently, the Nobel Foundation invites the laureates and their families to the Nobel ceremonies held in Stockholm and Oslo on December 10. In Stockholm the prize ceremony takes place in the Concert Hall and is attended by about 1,200 persons. The prizes in physics, chemistry, physiology or medicine, literature, and the economic sciences are presented by the King of Sweden following a short résumé of the laureates' achievements presented by representatives of the prize-awarding assemblies. The celebration continues at a foundation banquet in the Town Hall.

In Oslo the peace prize ceremony takes place in the Assembly Hall of the University of Oslo in the presence of the King of Norway and the royal family. The laureate receives the prize from the chairman of the Norwegian Nobel Committee. In connection with the ceremonies in Stockholm and Oslo, the laureates present their Nobel lectures, which are later published in the volume *Les Prix Nobel*.

Obviously, a considerable amount of work is devoted to the sifting process by which laureates are selected. In the sciences, the distribution of more than 1,000 invitations for each prize results in 200 to 250 nominations. Since the same scientists are often proposed by several nominators, the number of actual candidates is somewhat less. In literature the Swedish Academy makes the choice from 100 to 150 candidates. Generally, most of the strong candidates are proposed over several years, and very rarely is a laureate selected after having been proposed only once.

The Nobel selections have often been criticized in the international press, as has the secrecy of the selection procedure. As to the complaints about the secrecy, suffice it to say that the statutes mandate that the deliberations, opinions, and proposals of the Nobel committees in connection with the awarding of prizes may not be made public or otherwise revealed. They direct that no protest shall be laid against the award of an adjudicating body and that if conflicts of opinion have arisen, they shall not be recorded in the minutes or otherwise revealed.

As to the singularity of the prizes, it is certainly true that there are many more worthy candidates than prizes. The 1948 Swedish Nobel laureate in chemistry, Arne Tiselius, who served as chairman of the Nobel Foundation for several years, described the situation in the following way: "You cannot in practice apply the principle that the Nobel Prize should be given to the person who is best; you cannot define who is best. Therefore, you are left with the only alternative: to try to find a particularly worthy candidate."

## THE NOBEL PRIZES AND NOBEL INSTITUTIONS

Naturally, the handling of the prizes is based on the principles delineated in the will of Alfred Nobel. In physics, chemistry, and physiology or medicine, the will speaks of an important discovery, improvement, or invention within these fields. Thus, the science prizes are awarded not for the work of a lifetime, but for a specific achievement or a particular discovery. As an experimenter and inventor, Nobel knew very well what a discovery was. Concepts are extremely useful, but concepts change; what remains are the experimental facts—the discoveries. The contributions of some scientists may be of great importance in the development of their fields, but they may not fulfill the specific requirements stipulated by the Nobel Prize rules.

The performance of scientific work and the conditions under which scientists now labor are quite different from those in effect during Alfred Nobel's lifetime, a fact that complicates the selection of laureates. Today, teamwork is common and often results in significant discoveries. The prizes, however, are meant for individuals and not for large groups. This contemporary situation has resulted in a dilemma with which the prize-awarding juries have had to deal in their efforts to fulfill Nobel's intentions.

In his will, Nobel declares that "an idealistic tendency" should be an essential qualification for the prize in literature. This vague expression has caused endless arguments. In *Nobel, The Man and His Prizes* (1962), Anders Österling, a past secretary of the Swedish Academy, writes: "What he really meant by this term was probably works of a humanitarian and constructive character which, like scientific discoveries, could be regarded as of benefit to mankind." Today the Swedish Academy by and large refrains from trying to find guidance from this expression.

To appraise achievements in widely different fields with reference to the phrase "for the benefit of mankind" is, of course, extremely difficult. A glance at the lengthy list of Nobel Prize winners in all fields shows, however, that serious efforts have been made to pay respect to a great variety of claims. For instance, the science prizes have been given for discoveries in pure sciences as well as for advances in applied fields. Lars Gyllensten, a former secretary of the Swedish Academy, has noted, "One has to adopt some sort of pragmatic procedure and take into consideration the basic view in Alfred Nobel's will to promote science and poetry and to distribute prizes in an international perspective to the benefit of mankind, not to distribute empty status awards."

At an early point, it became clear that the stipulation that the prizes be awarded for literary or scientific achievements made during the preceding year could not be observed in practice while at the same time maintaining a high standard. To resolve this difficulty, the following rule was inserted in the regulations: "The provision in the will that the annual award of prizes shall refer to works during the preceding year shall be understood in the sense that the award shall be made for the most recent achievements and for older works only if their significance has not become apparent until recently." The discovery of penicillin, for instance, took place in 1928, but the prize was not given until 1945 when the drug's value had been established by practical use. Likewise, the importance of literary contributions may not be fully appreciated until they can be seen in the context of an entire body of work. Therefore, many laureates in literature have received their prizes late in their careers.

That the choice of laureates for the peace and literature prizes often arouses controversy is self-evident; that there are some unfortunate mistakes in the list of the science prizes must also be admitted. These circumstances reflect the difficulties that the prize juries encounter. It is, however, surprising that criticism is so relatively scarce in the extensive literature that has been written about the Nobel Prizes and the Nobel work.

Very often the Nobel Foundation is criticized for not awarding prizes in other fields. The reason is simply that it was Nobel's wish that only the five specific areas he designated be taken into account. The single exception is the Nobel Prize in Economic Sciences, also administered

by the foundation. Nobel's will speaks of widening frameworks for their discoveries and patterns, and in 1974 and in 1978, given for the example of the increase

For twenty-five years as a member and chairman of the secretary-general of the part in the Nobel work this thirty-five-year period prize juries fulfilled their in various fields when

While engaged in work organizations around national prize was going topics carefully so that is to make a selection the selection process. one which may involve magnitude of the cost prize ceremonies is more

The Nobel Prizes are wondered why the prize reason may be that the principal historical tradition from the very beginning on society. The strict rules have also been crucial awarded in December round activity, in which in directing the interest various fields covered

## THE NOBEL PRIZES AND NOBEL INSTITUTIONS

by the foundation. Nonetheless, contemporary juries are in fact acting within successively widening frameworks. In 1973, for instance, the medicine prize was given to three ethologists for their discoveries concerning organization and elicitation of individual and social behavior patterns, and in 1974 pioneering research in radio astrophysics was honored. The physics prize in 1978, given for the discovery of cosmic microwave background radiation, also provides an example of the increasingly liberal interpretation of the prize field.

For twenty-five years, while a professor of physiology at the Karolinska Institute, I served as a member and chairman of its Nobel committee. Subsequently, as president and later secretary-general of the Royal Swedish Academy of Sciences, I also had the pleasure of taking part in the Nobel work in physics, chemistry, and the economic sciences for ten years. During this thirty-five-year period, I saw firsthand the diligence with which the members of the science prize juries fulfilled their delicate mission and witnessed the painstaking work of the specialists in various fields when adjudicating the prize proposals.

While engaged in work relating to the Nobel Prizes, I was often asked by representatives of organizations around the world to discuss the Nobel selection process when some new international prize was going to be created. I usually gave three pieces of advice. First, define the topics carefully so that a proper assessment can be made. We know how extremely difficult it is to make a selection, even in a "hard science" like physics. Second, allow enough time for the selection process. Third, ask for sufficient funds to cover the costs of the selection process, one which may involve a great many specialists and consist of several steps. Actually, the magnitude of the costs of selecting the Nobel laureates and of organizing and conducting the prize ceremonies is more or less the same as that of the Nobel Prizes themselves.

The Nobel Prizes are unique and carry with them considerable prestige. It is frequently wondered why the prizes attract more attention than any other twentieth-century award. One reason may be that they were created at the right time and that they epitomize some of the principal historical transformations of the age. Alfred Nobel was a true internationalist, and from the very beginning, the international character of the prizes made an important impression on society. The strict rules of the selection process, which were implemented from the outset, have also been crucial in establishing the importance of the awards. As soon as the prizes are awarded in December, the task of selecting of the next year's Nobel laureates begin. This year-round activity, in which so many of the world's intellectuals are engaged, plays a decisive role in directing the interest of society to the importance of the work that is proceeding in the various fields covered by the prizes, for "the benefit of mankind."