

151

CONTRIBUTION

A LA

PATHOGÉNIE DE L'APPENDICITE

(ÉTUDE DE LA VIRULENCE DU COLI-BACILLE DANS L'APPENDICITE EXPÉRIMENTALE)

PAR

CHARLES DE KLECKI

Professeur de pathologie générale et expérimentale à l'Université de Cracovie.

MUZEUM HISTORYCZNE

Wydziału lekarskiego Univ. Jag.

Extrait des *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1899



SCEAUX

IMPRIMERIE E. CHARAIRE

98-100, RUE HOUDAN, 98-100

—
1899

WE K/17c 1899

Z-138241

Akc. z l. 2023 nr 416

Contribution à la pathogénie de l'appendicite.

(Étude de la virulence du coli-bacille dans l'appendicite expérimentale.)

PAR CHARLES DE KLECKI

Professeur de pathologie générale et expérimentale à l'Université de Cracovie.

MUZEUW HISTORYCZNE
Wydziálu lekarskiego Uniw. Jag.

Malgré les nombreuses recherches sur l'appendicite et les fréquentes discussions sur cette affection dans les sociétés médicales de tous les pays, la pathologie de l'appendice cæcal renferme toujours beaucoup de questions qui ne sont pas encore résolues.

Il est bien établi que, dans l'appendicite non spécifique, il se produit une infection locale de l'appendice cæcal par les saprophytes intestinaux, et que dans la majorité des cas cette infection est mixte. Mais on ne sait pas encore quel rôle jouent dans cette poly-infection les différents microbes intestinaux, ni quels sont les agents principaux de l'infection appendiculaire.

Dans les produits pathologiques de l'appendicite, on rencontre le plus constamment, quelquefois en culture pure, le coli-bacille, (Adenot¹, Poncet et Jaboulay², Talamon³, Tavel et Lanz⁴, Kirmisson⁵, Fowler [Erik Wilson⁶], Obrastzow⁷, Hodenpyl⁸) ; pour la plupart des auteurs il joue dans la pathogénie de cette affection un rôle important. D'après MM. Monod⁹, Dieulafoy¹⁰, Kummel¹¹, Achard et Broca¹², les agents habituels de l'appendicite non spécifique sont le coli-bacille et le streptocoque. Pour

1. ALENOT, *Soc. de biol.*, 1891.

2. PONCET et JABOULAY, *Revue de méd.*, 1892, n° 17.

3. TALAMON, Appendicite et pérityphlite, Paris, 1892.

4. TAVEL et LANZ, *Über die Aetiologie der Peritonitis*, *Mittheil. aus kliniken u. med. Inst. d. Schweiz*, I, Basel, 1893.

5. KIRMISSON, *Soc. de Chirurgie*, séance du 16 septembre 1895.

6. FOWLER (Erik Wilson), *Über Appendicitis*, Berlin, 1895.

7. OBRASTZOW, Typhlite catarrhale aiguë, *La Méd. moderne*, 1896, n° 30.

8. HODENPYL, cité par LEGUEU. De l'Appendicite, Paris, 1897.

9. MONOD, *Soc. de Chirurgie*, séance du 16 octobre 1895.

10. DIEULAFOY, *Bull. de l'Académie de méd.*, 1896, n° 10.

11. KUMMEL, *Über Perityphlitis*, Leipzig, 1896.

12. ACHARD et BROCA, *Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 26 mars 1897.

M. Macaigne¹, le streptocoque est l'agent principal de la lésion. M. Welch² a trouvé dans un cas d'appendicite dans l'épanchement péritonéal le streptocoque en culture pure. Parmi les autres microbes, qui contribuent à la poly-infection de l'appendice, on cite le staphylocoque doré, des diplocoques, le bacille pyogène fétide, le bacille pyocyanique, le *micrococcus flavus liquefaciens*, le *proteus vulgaris*, le *bacillus subtilis* et quelques autres espèces microbiennes non déterminées, qui présentent une certaine ressemblance avec le bacille de Löffler, le pneumocoque, le bacille du tétanos et celui de la morve.

Dans l'appendicite expérimentale du lapin, MM. Roger et Josué³ ont constaté les mêmes espèces microbiennes qu'on trouve dans l'appendice normal ; dans une expérience, le pus appendiculaire ne renfermait que le coli-bacille en culture pure.

D'après les recherches récentes de MM. Veillon et Zuber⁴, les agents principaux de l'appendicite non spécifique sont des microbes anaérobies, dont les auteurs citent le *bac. fragilis*, *bac. ramosus*, *bac. perfringens*, *bac. fusiformis*, *bac. furcosus* et le *staphylococcus parvulus*. MM. Veillon et Zuber ont constaté dans 22 cas d'appendicite la virulence de ces microbes pour le cobaye et le lapin, et surtout leur prédominance sur le coli-bacille et les autres aérobies, quelquefois même leur existence exclusive dans le pus appendiculaire.

On voit donc qu'il règne encore parmi les auteurs un désaccord prononcé sur un point capital de l'étiologie de l'appendicite non spécifique.

La pathogénie de cette affection n'est pas mieux connue que son étiologie.

L'appendicite non spécifique résultant d'une infection par les microbes habituels de l'appendice, on peut admettre que, pour que l'affection éclate, il faut que les microbes exaltent leur virulence, ou que la paroi appendiculaire soit rendue accessible à l'action des sâprophytes. Dans les deux cas, l'infection serait donc un procès secondaire, dû à une altération antérieure du microbe ou de l'appendice même. Les microbes

1. MACAIGNE, cité par MONOD.

2. WELCH, cité par TALAMON.

3. ROGER et JOSUÉ, Recherches expérimentales sur l'appendicite, *Revue de méd.* 1896 et *Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 31 janvier 1896.

4. VEILLON et ZUBER, Recherches sur quelques microbes strictement anaérobies et leur rôle en pathologie, *Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, 1898, n° 4.

exaltent-ils leur virulence dans l'appendicite, et quelles sont les conditions pathologiques qui entraînent cette altération? Une appendicite peut-elle éclater sans exaltation de la virulence des microbes. Voilà des questions de premier ordre qui s'imposent à l'étude de l'appendicite, des questions qui sont encore loin d'être résolues.

Généralement les auteurs ont attribué un rôle prédominant, quelquefois même exclusif, à une seule condition ou à un seul des agents pathologiques, qui sont ici aussi nombreux et aussi compliqués que dans la plupart des autres affections.

C'est ainsi qu'on a établi les différentes théories de l'appendicite. Je ne veux pas entrer dans les détails de ces théories, si bien exposées dans les monographies sur l'appendicite de date récente, comme celles de MM. Fowler, Legueu, Monod et Vanverts¹, et dans un court résumé de M. Schmidt², et je me bornerai à citer la théorie de la colique appendiculaire par corps étranger (ou calcul stercoral) de M. Talamon; la théorie de l'appendicite par stagnation du contenu appendiculaire (Reclus³), provoquée par une affection catarrhale chronique du gros intestin (Aufrecht⁴, Iversen, Kummel, Foges⁵), spécialement par une entérite muco-membraneuse (Reclus⁶, Mathieu et Le Gendre⁷); la théorie de l'appendicite par catarrhe lithogène (Mathieu⁸); la théorie par altérations régressives de l'appendice cæcal (Poirier⁹), et la théorie mécanique (Roux¹⁰, Porter¹¹, Poirier¹²). On a aussi décrit une appendicite non spécifique épidémique (Goluboff¹³) qu'on attribue à une cause générale.

Enfin, la théorie la plus récente de l'appendicite de cause

1. MONOD et VANVERTS, L'appendicite. *Encyclopédie scientifique des aide-mémoire*, Paris.

2. SCHMIDT, Neuere Anschauungen über die Aetiologie der Perityphl. *Centralbl. f. d. Grenzgebiete d. Méd. u. Chirurgie*, 1898, n° 11.

3. RECLUS, *Soc. de Chirurgie*, séances des 9 et 23 décembre 1896.

4. AUFRECHT, Zur Pathologie und Therapie d. Perityphlitis, *Therap. Monatshefte*, 1895 n° 5.

5. FOGES, Über Appendicitis. *Soc. méd. de Vienne*, séance du 6 mars 1896.

6. RECLUS, cité par SCHMIDT.

7. MATHIEU, et LE GENDRE, *Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 29 janvier 1897.

8. MATHIEU, *Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 28 février 1896.

9. POIRIER, cité par RECLUS.

10. ROUX, cité par LEGUEU, *Revue méd. de la Suisse romande*, avril 1890.

11. PORTER cité par LEGUEU, *Boston méd. and. Surgery Journal*, 1891, n° 14.

12. POIRIER, *Soc. de Chirurgie*, séance du 16 décembre 1896.

13. GOLUBOFF, Appendicite, maladie infectieuse, *Medicina*, 1896, n° 12.

locale est la théorie « de la cavité close » de M. Dieulafoy. D'après M. Dieulafoy, l'appendicite est toujours le résultat de la transformation du canal appendiculaire en une cavité close. Cette transformation peut se faire par différents mécanismes : par oblitération du canal appendiculaire par un calcul stercoral, par tuméfaction de la muqueuse résultant d'une infection locale, quelquefois par rétrécissement fibreux, lent et progressif. Une fois le canal appendiculaire transformé en cavité close n'importe par quel mécanisme, les microbes normaux de l'appendice, jusque-là inoffensifs, pullulent et exaltent leur virulence. Dans une théorie antérieure, M. Talamon attribuait aussi une certaine importance à la transformation de la cavité appendiculaire en un « vase clos »; M. Dieulafoy en fit le point essentiel de sa théorie.

La théorie de l'appendicite par cavité close est fondée pour une part sur les recherches cliniques et anatomiques de M. Dieulafoy; pour une autre, notamment en ce qui concerne la pullulation et l'exaltation de la virulence des microbes en cause, elle s'appuie sur les résultats d'une étude sur la pathogénie de la péritonite d'origine intestinale, que j'ai publiée dans ces *Annales*¹ en 1895. Dans cette étude, j'ai trouvé que les microbes renfermés dans une anse intestinale étranglée et non perforée pullulent, et que le coli-bacille, dont le rôle pathogène était l'objet spécial de mes recherches, exalte sa virulence encore à l'intérieur de l'anse étranglée, avant son passage à travers la paroi intestinale dans la cavité péritonéale. J'ai obtenu ce résultat dans 8 expériences, où l'étranglement d'une anse intestinale avait produit une stase veineuse et des altérations inflammatoires de la paroi. Pour étudier les variations de la virulence du coli-bacille dans ces conditions, j'avais appliqué la méthode comparative, qui seule d'après mon avis fournit des résultats exacts; c'est pourquoi il a fallu immobiliser le contenu de l'anse étranglée, en autres termes transformer la cavité de cette anse en une cavité close. M. Dieulafoy, trouvant une analogie entre ces expériences et ce qui passe en conditions pathologiques dans l'appendice cæcal, appliqua leur résultat à la pathogénie de l'appendicite.

¹. DE KLECKI, Recherches sur la pathogénie de la péritonite d'origine intestinale. Étude de la virulence du coli-bacille. *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1895.

*
* *

L'exaltation de la virulence d'un microbe résulte de la somme d'influences biologiques exercées sur le microbe, et de ses réactions réciproques. Il est évident que dans la cavité intestinale ces agents, encore peu étudiés, sont très nombreux et très compliqués. J'ai essayé de montrer pour le coli-bacille une de ces influences, notamment celle qui dépend des conditions symbiotiques du microbe. Il est fort probable que d'autres saprophytes intestinaux peuvent aussi, de même que le coli-bacille, exalter leur virulence; mais cette hypothèse, très justifiée, manque encore d'une démonstration expérimentale.

Si on envisage les altérations que subit la constitution chimique et morphologique du contenu d'une anse étranglée, on est conduit à la conclusion que le changement des propriétés vitales des microbes qu'elle renferme est en rapport avec les altérations de leur milieu extérieur.

Il est vrai que seule l'occlusion mécanique d'une anse intestinale peut entraîner quelques altérations de son contenu, notamment celles qui résultent de l'action irritante des masses stagnantes sur la paroi intestinale, et celles qui résultent de la résorption inégale de différents éléments du contenu intestinal. Dans les stades avancés de la maladie, l'occlusion intestinale peut même contribuer, par accumulation du contenu de l'anse pathologique et par distension de sa paroi, aux altérations de la circulation sanguine dans cette anse, et à celles de son contenu qui en sont la conséquence. Mais dans une anse étranglée les altérations du contenu, provoquées par l'occlusion mécanique, passent au second plan vis-à-vis des altérations résultant de la lésion histologique de la paroi intestinale, dont les produits pathologiques se mélangent aux éléments du contenu de l'anse étranglée et changent sa constitution d'une façon très prononcée.

Dans mon étude antérieure, citée plus haut, l'étranglement d'une anse intestinale n'entraînait pas dans tous les cas une exaltation de la virulence du coli-bacille. Sur 10 expériences, où l'anse étranglée fut transformée en une cavité close, j'ai constaté une exaltation de la virulence du coli-bacille 8 fois; c'étaient les expériences « caractérisées par la stase veineuse et en même temps par un état inflammatoire de la paroi de l'anse étranglée ».

Dans les 2 autres expériences « où on avait produit une anémie de la paroi de l'anse étranglée », la virulence du coli-bacille n'était pas exaltée; dans une de ces expériences, elle était même un peu inférieure à celle du microbe retiré de la même anse à l'état normal.

Les altérations du contenu intestinal, résultant de la lésion de la paroi, sont trop compliquées pour qu'on puisse affirmer, en s'appuyant sur ces expériences, qu'une stase veineuse d'une anse intestinale entraîne toujours une exaltation de la virulence du coli-bacille renfermé dans son contenu, et que cette altération du microbe ne se produise jamais dans une anse anémique. Néanmoins, je pense qu'il ressort de ces expériences un certain rapport entre les propriétés vitales du coli-bacille et la lésion histologique de l'anse étranglée, notamment celle qui est due à l'altération de la circulation sanguine. Il me paraît parfaitement admissible que les altérations chimiques et morphologiques du milieu extérieur des microbes, provoquées par la lésion histologique, influencent la flore intestinale non seulement en favorisant le développement de quelques espèces microbiennes, et en supprimant d'autres, mais qu'elles influencent aussi directement les propriétés vitales, et par conséquent la virulence des microbes. La stagnation des masses fécales, transformées par les produits de la lésion histologique, contribue peut-être aussi par accumulation des sécrétions bactériennes à une altération des influences réciproques des microbes.

En poursuivant ces idées, j'ai cru pouvoir les appliquer à l'étude de la pathogénie de l'appendicite.

Dans les recherches présentes, j'ai étudié la virulence du coli-bacille dans l'appendicite expérimentale du lapin.

Les expériences ont été exécutées en 1897; je ne publiai pas leur résultat, attendant que les observations cliniques, si nombreuses et si détaillées dans ces derniers temps, éclairent de leur côté la pathogénie de l'appendicite.

A présent que les recherches de MM. Veillon et Zuber tendent à éliminer le rôle des aérobies de l'étiologie de cette affection, je présente mes observations sur la virulence du coli-bacille dans l'appendicite expérimentale.

En regardant le coli-bacille comme un des agents pathogènes de l'appendicite non spécifique, je me suis demandé si l'occlu-

sion de la cavité appendiculaire est une condition indispensable pour l'exaltation de la virulence de ce microbe ; j'ai tâché de me rendre compte, si cette altération du microbe ne dépend pas plutôt de la lésion histologique de la paroi appendiculaire. Pour l'étude expérimentale, la question se présentait donc de la façon suivante : est-il possible d'exalter la virulence du coli-bacille dans un appendice cæcal, dont la cavité reste ouverte, et dans quelles conditions est-ce possible ? Est-il possible que le microbe n'exalte pas sa virulence, malgré une occlusion du canal appendiculaire ? Enfin, l'importance de l'occlusion appendiculaire dans la pathogénie de l'appendicite étant confirmée par les expériences de MM. Roger et Josué, qui ont trouvé que le seul procédé expérimental pour provoquer chez le lapin une appendicite est la ligature complète de l'appendice, je me suis demandé si une appendicite suppurée ne peut éclater chez cet animal sans occlusion de la cavité appendiculaire.

En partant des idées exposées plus haut, surtout du fait qu'il existe un certain rapport entre la virulence du coli-bacille et la lésion histologique de la paroi intestinale dont la circulation sanguine est altérée, j'ai exécuté 13 expériences de la façon suivante :

Je retirais par un tube effilé, de la cavité appendiculaire d'un lapin sain, chloralisé, un peu de contenu que j'ensemenciais en bouillon de bœuf et en gélatine qu'on coulait en plaques ; j'en isolais ensuite une variété type du coli-bacille, dont la virulence était déterminée. Ayant fermé par un point de suture la petite plaie provenant de la piqûre, je plaçais le mésappendice entre deux bandes en caoutchouc, fixées par des sutures, traversant les deux bandes et le mésappendice entre les vaisseaux à direction perpendiculaire à l'axe longitudinale de l'appendice. En serrant et resserrant les nœuds de ces sutures, on exerçait une pression voulue sur les vaisseaux. Quelquefois on ajoutait à ce procédé une ligature complémentaire de quelques vaisseaux artériels ou veineux de l'appendice ; le plus souvent je faisais la ligature de la grande veine marginale de l'appendice.

Après, suivant l'expérience, on procédait de deux façons : dans une série d'expériences on fermait la cavité appendiculaire par une ligature en caoutchouc, dans une autre on la

laissait ouverte. Les vivisections ont été faites d'une façon strictement aseptique.

Il est vrai que ce n'est pas toujours qu'on obtient par ce procédé l'altération voulue de la circulation sanguine dans la paroi appendiculaire. Les adhérences péritonéales qui sont ici la règle modifient souvent le résultat visé de l'expérience, en ajoutant par leur rétraction à la compression artificielle des vaisseaux une compression naturelle. Il faut tenir compte de ce fait, surtout si on veut provoquer une altération relativement légère, par exemple une hyperémie veineuse de moyenne intensité, sans foyers nécrotiques. Cependant on parvient toujours, dans une série d'expériences, à provoquer la prédominance de l'altération voulue.

Dans la majorité des expériences l'animal succombait à la suite de l'opération. On ouvrait alors l'abdomen le plus tôt possible après la mort, et on retirait de nouveau de la cavité appendiculaire un peu du contenu pour en isoler la même variété du coli-bacille (par le procédé indiqué dans mon étude antérieure. — Voir *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895), et comparer sa virulence avec celle du microbe retiré de l'appendice sain. Quelquefois l'animal survivait; alors on le sacrifiait quand la maladie était apparente et on examinait le contenu appendiculaire de la même façon. Pour déterminer la virulence du coli-bacille, je me servais de cobayes et de jeunes lapins; on déterminait la dose mortelle minime d'une injection intrapéritonéale d'une culture en bouillon de bœuf de 24 heures.

Dans les expériences avec occlusion de l'appendice cæcal, il ne se produisait nul déplacement de son contenu, de sorte que les changements des propriétés vitales des microbes se sont accomplis pour sûr ici même, dans la cavité appendiculaire. Mais quant aux expériences où la cavité appendiculaire est restée ouverte, on pourrait faire l'objection que la flore bactérienne de l'appendice a pu changer à cause de la circulation fécale qui persistait. Je ne crois pas que cette objection soit juste; les animaux en expérience étaient mis à jeun pendant 24 heures avant l'opération, leur intestin se trouvait donc dans un état de repos: ensuite, il se produisait dans ces expériences toujours une péritonite, dont l'influence paralysante sur l'intestin est bien connue; enfin, tenant compte de la susdite objection, je

retirais toujours le contenu de la partie la plus profonde de la cavité appendiculaire, tout près du bout en cul-de-sac de l'organe, où le déplacement des masses fécales est le plus difficile.

Dans toutes les expériences, on constatait des lésions profondes de l'appendice, analogues à celles qu'on observe dans l'appendicite suppurée ou gangréneuse de l'homme : hyperémie et stase veineuse avec ou sans nécrose, infiltration leucocytaire et hémorragique de la paroi intestinale, nécrose et desquamation de la couche épithéliale, quelquefois nécrose de toute la muqueuse, folliculite circonscrite ou diffuse, altérations de la séreuse appendiculaire, anémie, gangrène et perforation de la paroi intestinale; quelquefois on trouvait aussi des petits abcès périappendiculaires.

Le contenu de l'appendice se présentait sous divers aspects : souvent il était sanguinolent, quelquefois brunâtre, stercoral. Il renfermait toujours des globules blancs en grande quantité et des hématies rouges; une fois, il était parfaitement purulent. Parmi les microbes, le coli-bacille se trouvait toujours en grande abondance; quelquefois il se développait sur gélatine en culture pure.

La lésion histologique de l'appendice étant souvent compliquée, ce n'est pas toujours qu'on trouve dans sa cavité précisément ce genre de contenu auquel on s'attend d'après l'altération macroscopique de la paroi. Dans les cas de stase veineuse prononcée, on constate le plus souvent un contenu liquide, sanguinolent; mais on trouve aussi quelquefois en pareils cas un contenu liquide ou presque liquide, d'une couleur brunâtre ou semblable à celle du café au lait; ce genre de contenu renferme aussi une certaine quantité de globules rouges et de cristaux d'hémoglobine, mais surtout il est riche en globules blancs. Dans ces cas, l'altération du contenu provoquée par la stase veineuse est combinée avec celle due à l'inflammation de la paroi appendiculaire et qui peut même la masquer. Dans les expériences, où l'altération prédominante de la paroi appendiculaire est une anémie, on constate le plus souvent un contenu stercoral; mais on y trouve aussi des hématies rouges en petite quantité, ce qui correspond aux hémorragies qu'on trouve dans la paroi, et des globules blancs qui sont parfois si nombreux que le contenu appendiculaire devient purulent.

Pour démontrer les variations de la virulence du coli-bacille dans l'appendicite, je vais reproduire en résumé quelques-unes de mes expériences, sans citer celles qui ont donné des résultats analogues.

Expérience a.

On retire un peu de contenu de la partie terminale de l'appendice. Compression des vaisseaux du mésappendice par des bandes en caoutchouc; ligature de quelques petites veines. La cavité appendiculaire reste ouverte.

Mort de l'animal en 3 jours après l'opération. La cavité péritonéale renferme un liquide séro-fibrineux avec très peu d'hématies. On trouve l'appendice entouré par les anses intestinales voisines, avec lesquelles il est légèrement soudé. L'appendice est d'un rouge foncé; on voit dans sa paroi quelques petits foyers nécrotiques, correspondant aux vaisseaux fermés par la ligature. L'appendice n'est pas perforé. 5 centimètres au-dessus de son bout on voit une légère impression de la paroi, sans que la cavité appendiculaire soit fermée. La muqueuse est hyperémiée et œdémateuse, d'un brun foncé. Dans la partie supérieure de l'appendice apparaît un tout petit abcès de la paroi. On trouve dans la cavité appendiculaire un liquide sanguinolent qui imbibe quelques masses fécales. On prend une goutte de ce liquide pour l'examen bactériologique.

Examen histologique. Nécrose et desquamation de la couche épithéliale. Nécrose centrale des follicules. Dilatation des vaisseaux, infiltration leucocytaire et hémorragique de la muqueuse, submuqueuse et subséreuse; ces lésions sont beaucoup moins prononcées dans la tunique musculaire. Desquamation de l'endothèle péritonéal.

Virulence du coli-bacille, retiré de l'appendice sain :

Dose mortelle minima, tuant un cobaye de 650-700 grammes en 24 heures : 3 c. c. d'une culture en bouillon de bœuf de 24 heures (2,5 c. c. de la même culture tuent un animal de même poids en 7 jours.

Virulence de la même variété du coli-bacille, retiré de l'appendice pathologique : dose mortelle minima, tuant l'animal en 24 heures : 2 c. c. (1,75 c. c. de la même culture ne produit qu'une maladie passagère; chez un cobaye femelle, cette dose provoque un avortement).

Dans cette expérience, la virulence du coli-bacille, faible à l'état normal, fut exaltée en conditions pathologiques sans occlusion de la cavité appendiculaire.

Expérience b.

Compression des vaisseaux du mésappendice par des bandes en caoutchouc, ligature de la grande veine marginale; au cours de l'expérience, la coloration de l'appendice devient livide. On laisse la cavité appendiculaire ouverte.

Mort en 3 jours. On trouve dans la cavité péritonéale un liquide sanguinolent en petite quantité; parmi les microbes qu'il renferme, les plus nom-

breux sont des cocci. L'appendice cæcal se présente tout de suite après l'ouverture de l'abdomen ; les adhérences péritonéales qui l'entourent sont très faibles. Il n'y a pas la moindre torsion ni étranglement, ni perforation de l'appendice.

La coloration de l'appendice est d'un rouge foncé. La muqueuse, très rouge, œdémateuse. Lésions histologiques analogues à celles de l'expérience *a*. Le contenu de l'appendice est presque liquide, d'une coloration de café au lait ; il renferme des globules blancs en énorme quantité et des hématies rouges.

Virulence du coli-bacille retiré de l'appendice sain :

Dose mortelle minima, tuant un cobaye de 450-500 grammes en 20 heures ; 0,75 c. c. d'une culture en bouillon de bœuf de 24 heures.

Virulence du même bacille, retiré de l'appendice pathologique : dose mortelle minima 0,25 c. c. d'une culture analogue.

Dans cette expérience, la virulence du coli-bacille, retiré de l'appendice pathologique, est 3 fois plus grande que celle du même bacille retiré de l'appendice normal. Le coli-bacille a exalté sa virulence dans un appendice à cavité ouverte.

Expérience *c*.

Compression des vaisseaux du mésappendice par des bandes en caoutchouc, ligature de la veine marginale. Le contenu de l'appendice normal est liquide, jaunâtre. On laisse la cavité appendiculaire ouverte.

Mort en trois jours. Péritonite septique aiguë. L'appendice, très hyperémié, est fixé au centre d'un paquet d'anses intestinales voisines par de fortes adhérences péritonéales ; en quelques endroits il est étranglé par ces adhérences, de sorte que sa cavité est fermée. Le contenu appendiculaire est sanguinolent. La folliculite est très prononcée dans cette expérience.

Le coli-bacille, dont la dose mortelle minima pour un jeune lapin de 650-700 gr., tuant l'animal en 24 heures, était à l'état normal 1,75 c. c. d'une culture en bouillon de bœuf de 24 heures, n'a pas exalté sa virulence dans cette expérience en conditions pathologiques, malgré la stase veineuse prononcée de la paroi appendiculaire et le caractère sanguinolent de son contenu.

Expérience *d*.

Ligature de plusieurs petits vaisseaux (artères et veines) du mésappendice et de la grande artère marginale.

Rupture de la veine marginale, hémorragie, par conséquent anémie très prononcée de l'appendice cæcal. On ferme la cavité appendiculaire par une ligature en caoutchouc.

Pendant 4 jours après l'opération, l'animal ne semble pas souffrir ; le seul symptôme pathologique est l'anorexie. Son poids tombe de 4,700 à 4,410 grammes. Le 5^e jour apparaissent des symptômes graves, l'animal est sacrifié.

A l'autopsie, on trouve une péritonite adhésive périappendiculaire. Les adhérences péritonéales entre les anses intestinales qui entourent l'appendice cæcal sont très fortes. L'appendice n'est pas perforé. Il est très anémique, d'un gris verdâtre, sa cavité est dilatée. Il renferme un contenu peu abondant, liquide, stercoral, d'un brun foncé et un gaz très fétide en grande quantité. Dans le contenu liquide on constate à côté des éléments ordinaires des globules blancs en grande quantité, quelques hématies rouges et quelques cristaux d'hémoglobine. Nécrose de presque toute la muqueuse; dans les restes de cette tunique et dans la submuqueuse, on constate quelques hémorragies, mais surtout une infiltration leucocytaire. Les fibres de la tunique musculaire sont dissociées, leur noyaux se colorent mal ou ne se colorent pas du tout. Desquamation complète de l'endothèle de la séreuse appendiculaire, couverte presque totalement par un exsudat plastique.

Virulence du coli-bacille retiré de l'appendice sain : dose mortelle minima tuant un jeune lapin de 750-800 grammes en 14-15 heures est 2,25-2,5 c. c. d'une culture en bouillon de bœuf de 24 heures (quelques animaux ont résisté à l'injection intrapéritonéale de 2,25 c. c. de cette culture).

Virulence du même bacille, retiré de l'anse pathologique. Dose mortelle minima 2,25 c. c. d'une culture analogue.

Dans cette expérience, où on avait provoqué une anémie de la paroi d'un appendice, dont la cavité fut fermée, le coli-bacille n'a pas exalté sa virulence.

Expérience e.

Compression des vaisseaux du mésappendice par des bandes en caoutchouc. Ligature complémentaire de quelques-uns de ces vaisseaux. On ferme le canal appendiculaire par une ligature en caoutchouc; il se produit une anémie prononcée de la paroi appendiculaire. L'animal se porte bien pendant deux jours après l'opération. Le 3^e jour, le lapin est moribond; il est sacrifié.

A l'autopsie, on trouve l'appendice très anémique, très adhérent aux anses intestinales voisines. On constate quelques petits foyers nécrotiques de la paroi non perforée. La cavité appendiculaire ne renferme que très peu de gaz et des masses stérocales qui diffèrent peu du contenu du même appendice à l'état normal.

Virulence du coli-bacille retiré de l'appendice sain : dose mortelle minima, tuant un cobaye de 700-750 grammes en 20 heures, est 2,5-3 c. c. d'une culture en bouillon de bœuf de 24 heures (quelques animaux supportent une injection intrapéritonéale de 2,5, même de 2,75 c. c. de cette culture).

Dose mortelle minima du même microbe retiré de l'appendice pathologique, 2,5-3, c. c. d'une culture analogue (quelquefois une dose de 2,5 c. c. de cette culture ne provoquait qu'une maladie passagère).

Dans cette expérience, la virulence du coli-bacille, faible en

conditions normales, n'a subi aucune exaltation dans un appendice anémique, dont la cavité fut fermée.

Expérience f.

Compression des vaisseaux du mésappendice (artères et veines) par des bandes en caoutchouc et ligature complémentaire de quelques-uns de ces vaisseaux. Le contenu retiré de la cavité appendiculaire est assez épais, d'un brun verdâtre. On laisse la cavité appendiculaire ouverte. L'animal est sacrifié 4 jours après l'opération. A l'autopsie, on trouve une péritonite périappendiculaire; l'appendice cæcal est libre, sa cavité est restée ouverte. L'examen histologique relève une desquamation de la couche épithéliale, hyperémie de la muqueuse et submuqueuse; on constate dans ces tuniques quelques hémorragies, mais la lésion prédominante est une infiltration leucocytaire; on en trouve aussi dans les autres tuniques de la paroi intestinale. La cavité appendiculaire est remplie de pus. A l'examen microscopique, on trouve dans ce pus des bâtonnets à bouts arrondis en énorme quantité. On cultive de ce pus le coli-bacille en culture pure.

Virulence du coli-bacille retiré de l'appendice sain : dose mortelle minima tuant un jeune lapin de 1,100-1,200 grammes, en 22 heures : 5 c. c. d'une culture en bouillon de bœuf de 24 heures. La même dose d'une culture analogue du même bacille retiré du pus appendiculaire ne tue un jeune lapin du même poids qu'en 80 heures.

Dans cette expérience, où la cavité appendiculaire est restée ouverte, on a réussi à provoquer une appendicite suppurée très nette par une altération de la circulation sanguine dans la paroi intestinale. La virulence du coli-bacille retiré du pus appendiculaire était, dans cette expérience, inférieure à celle du microbe, retiré de l'appendice sain.

On voit par ces recherches que dans un procès pathologique expérimental qui entraîne des altérations histologiques analogues à celles qu'on constate souvent dans l'appendicite de l'homme, le coli-bacille exalte quelquefois sa virulence.

Il ressort de ce fait que le coli-bacille n'est pas un saprophyte banal, mais qu'il peut exercer une action pathogène au cours d'une appendicite; bien entendu il est parfaitement admissible que d'autres microbes intestinaux, aérobies ou anaérobies, agissent en même temps.

Une exaltation de la virulence du coli-bacille se produisait dans ces expériences seulement dans le cas où la lésion prédominante de la paroi appendiculaire se caractérisait par une stase veineuse prononcée. Une seule fois (expérience c) où cette altération existait, la virulence du coli-bacille n'était pas exaltée; il

faut expliquer ce fait par la multiplicité des influences que subissent les microbes en pareilles conditions, influences qui peuvent se neutraliser réciproquement. Dans les cas où la paroi appendiculaire était anémique, on ne trouvait jamais la virulence du coli-bacille exaltée.

Il résulte donc de ces expériences, pour l'appendice cæcal, le même rapport entre l'altération de la paroi et la virulence du coli-bacille que j'ai constatée en 1895 pour l'intestin grêle.

D'autre part, je n'ai pu constater nulle relation entre la virulence du microbe et l'occlusion de la cavité appendiculaire : je trouvais une exaltation de la virulence du coli-bacille dans une cavité appendiculaire ouverte, et je ne la trouvais pas dans les cas où la cavité appendiculaire était close. Cependant, comme la virulence du coli-bacille dépend d'autres agents, dont un paraît ressortir de ces expériences, et comme les résultats de mon étude antérieure sur le coli-bacille démontrent que ce microbe peut exalter sa virulence dans une anse intestinale fermée, il est évident qu'il le peut également dans une cavité appendiculaire close, par exemple dans un appendice étranglé, avec stase veineuse prononcée de sa paroi.

L'expérience *f* démontre qu'on peut provoquer chez le lapin une appendicite suppurée sans occlusion de la cavité appendiculaire. Il est très intéressant que précisément dans cette expérience la virulence du coli-bacille non seulement n'était pas exaltée, mais au contraire qu'elle était inférieure à celle du même microbe isolé du contenu de l'appendice sain. D'après MM. Roger et Josué l'appendicite suppurée expérimentale n'est pas due à une exaltation de la virulence des microbes intestinaux, mais elle résulte de l'accumulation des produits microbiens dans la cavité appendiculaire. L'expérience *f* démontre qu'en effet il peut éclater une appendicite suppurée sans exaltation de la virulence du coli-bacille. Les résultats des recherches de MM. Veillon et Zuber, s'appliquant surtout à la forme gangréneuse de l'appendicite, les propriétés pyogènes du coli-bacille, si bien connues, la prédominance de ce microbe, dans l'expérience *f*, dans le pus appendiculaire, et son développement en culture pure sur plaques de gélatine ensemencées avec ce pus, nous conduisent à la conclusion que dans cette expérience le coli-bacille avait exercé une action pathogène. Mais la virulence de ce microbe n'étant pas exaltée, com-

ment expliquer son rôle pathogène? Faut-il recourir à l'hypothèse de l'accumulation des produits toxiques de ce microbe, due à la stagnation du contenu appendiculaire?

Je suis parfaitement d'accord avec MM. Roger et Josué que, pour expliquer l'appendicite, il n'est pas nécessaire d'invoquer pour tous les cas une exaltation de la virulence des microbes intestinaux; je l'ai constaté dans plusieurs expériences. Mais en même temps je pense qu'il n'est pas nécessaire non plus d'invoquer exclusivement l'accumulation des sécrétions bactériennes par stagnation du contenu de l'appendice, due à une occlusion de sa cavité. Dans les cas analogues à l'expérience *f*, il suffit de tenir compte du fait, qu'un microbe comme le coli-bacille, qui possède même à l'état de saprophyte une certaine virulence, peut sans l'exalter exercer une action pathogène sur un organe à moindre résistance. Cette explication a déjà été appliquée théoriquement à la pathogénie de l'appendicite par M. Talamon. L'expérience *f* parle en faveur de cette explication.

Dans l'expérience *f*, la virulence du coli-bacille isolé de l'appendice pathologique était inférieure à celle du microbe retiré de l'appendice sain. Le contenu de l'appendice pathologique étant ici constitué par du pus, il faut chercher l'explication de ce fait dans les substances bactéricides dérivant de la leucolyse, et qui peut-être sont aussi sécrétées par les globules blancs vivants. Cependant ce n'est pas dans tous les cas où les globules blancs sont très nombreux dans le contenu appendiculaire que la virulence du coli-bacille est atténuée; on constate en pareils cas quelquefois même une exaltation de la virulence du coli-bacille (expérience *b*). On trouve une explication de ce fait dans la complexité d'influences chimiques et biologiques, exercées en pareilles conditions sur le microbe. Ces influences, dont le caractère, l'intensité, le moment et la durée sont différents, peuvent se combiner de diverses façons, et ce n'est que leur ensemble qui se traduit comme altération des propriétés vitales du microbe.

*
*

La question du passage des microbes à travers la paroi intestinale n'est pas encore résolue d'une façon définitive. D'après les recherches plus anciennes, les microbes traversent assez facilement la paroi intestinale en conditions pathologiques, tandis

que d'après les recherches de date plus récente le passage des microbes n'est possible qu'à travers une paroi présentant de graves altérations histologiques. Tout le monde est d'accord que les microbes traversent les foyers nécrotiques de la paroi intestinale; mais on n'est pas encore fixé sur le passage des microbes à travers la paroi intestinale pathologique, mais non nécrosée, sur la résistance des différentes tuniques intestinales vis-à-vis les microbes.

D'après MM. Grawitz ¹ et Okar-Blom ², c'est la séreuse intacte qui constitue pour les microbes la barrière la plus difficile à franchir. Les expériences de M. Pawlowsky ³ ont démontré qu'une lésion chimique de cette tunique ne suffit pas pour provoquer un passage des microbes à travers l'anse altérée. M. Korkumoff attribue un rôle important à la couche épithéliale. En étudiant le passage des microbes à travers la paroi d'une anse intestinale étranglée, j'ai constaté (voir ces *Annales*, 1895, p. 734) que dans les cas où les microbes envahissent la paroi intestinale dans toute son épaisseur, « c'est la tunique musculaire qui paraît être la couche la plus résistante ». Dans une étude expérimentale plus récente, M. Tschistowitsch ⁴ arrive à la conclusion que la séreuse intacte ne constitue pas la seule barrière pour les microbes traversant la paroi intestinale, et que son rôle protecteur est le même que celui de la tunique musculaire et de la muqueuse.

D'après les observations de M. Bizzozero ⁵, confirmées par celles de MM. Ribbert et Ruffer, et de M. Sundberg ⁶, on trouve des microbes intestinaux dans la muqueuse de l'appendice cæcal du lapin, même à l'état normal. En étudiant la paroi de l'appendice normal du lapin en préparations fixées au sublimé et colorées par la thionine, je suis arrivé à la conclusion que ce n'est pas toujours qu'on y relève des microbes. En tout cas, la quantité des microbes constatés dans une paroi appendiculaire

1. GRAWITZ, *Charité-Annalen*, XI Jhrg., 1886.

2. OKAR-BLOM, *Centralbl. f. Bact. u. Parasit.*, t. XV, 1893, n° 46.

3. PAWLOWSKY, *Zur Lehre von der Aetiologie, der Entstehungsweise und d. Formen d. acuten Peritonitis*, *Virchow's Archiv.*, t. CXVII, 1889.

4. TSCHISTOWITSCH, *Über die Durchdringlichkeit der Darmwand für Mikroorganismen bei experim. Peritonitis*, *Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie* 1889, n° 137.

5. BIZZOZERO, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1885, n° 45.

6. SUNDBERG, *Upsala*, 1892.

normale, est négligeable en comparaison avec celle qu'on y trouve en conditions pathologiques.

MM. Roger et Josué ont trouvé que, dans l'appendicite suppurée du lapin, les microbes intestinaux ne pénétrèrent pas dans la paroi; qu'ils s'y trouvent toujours en petit nombre et ne se rencontrent que dans les parties nécrosées.

Dans l'expérience *f* (appendicite suppurée), je n'ai trouvé des microbes (coli-bacilles?) que dans les couches superficielles, nécrosées de la muqueuse. Le résultat de cet examen confirme donc parfaitement l'opinion de MM. Roger et Josué. Mais dans l'appendicite gangréneuse, que j'avais provoquée dans la majorité de mes expériences, je trouvais constamment des microbes dans la paroi intestinale. C'étaient surtout les parties nécrosées qui étaient envahies par les microbes; on les trouvait aussi dans les vaisseaux et dans les foyers hémorragiques où ils étaient quelquefois très nombreux. Dans la plupart des expériences, on trouvait des microbes dans les follicules appendiculaires; mais ils étaient ici beaucoup moins nombreux que dans le tissu interfolliculaire qui leur servait de voie de propagation.

Dans les appendices dont la muqueuse et la submuqueuse étaient envahies par les microbes, on n'en trouvait relativement que très peu dans la tunique musculaire. Dans les cas où ils étaient moins nombreux dans la muqueuse et la submuqueuse, ils faisaient défaut dans la tunique musculaire. Ce fait démontre la résistance de cette tunique au passage direct des microbes intestinaux et confirme les résultats de mes recherches antérieures.

* *

Sans perdre de vue la différence qui existe entre une lésion artificielle de l'appendice cæcal du lapin, qui est chez cet animal un organe bien développé, et l'affection naturelle du rudimentaire appendice de l'homme, je pense qu'on peut appliquer quelques conclusions générales, ressortant de ces recherches, à la pathogénie de l'appendicite.

D'après les observations de M. Ribbert¹, l'appendice cæcal est souvent vide. J'ai pu constater sur quelques dizaines d'appendices humains, qui ont été gracieusement mis à ma disposition

1. RIBBERT, Beiträge zur normalen und pathol. Anatomie d. Wurmfortsatzes. *Virchow's Archiv.*, t. CXXXII, 1893.

par l'Institut d'anatomie pathologique de Cracovie, qu'on trouve en effet, à côté des appendices dont le contenu stercoral ou muqueux est assez copieux, des appendices dont le contenu est très peu abondant. Mais on y trouve toujours des microbes et le coli-bacille n'y manque jamais. Une infection de l'appendice cæcal par ce bacille est donc toujours possible.

Dans l'appendicite expérimentale du lapin, le coli-bacille exalte sa virulence en certaines conditions pathologiques. Il est parfaitement admissible qu'en conditions analogues il le fait également dans l'appendicite de l'homme.

J'ai pu constater dans ces expériences un certain rapport entre l'exaltation de la virulence du coli-bacille et les altérations de la paroi appendiculaire dues à une stase veineuse; dans l'appendicite de l'homme, on trouve souvent des lésions analogues. Dans la majorité des cas, ces lésions sont secondaires; elles succèdent à l'infection de l'appendice et sont la conséquence d'une péritonite périappendiculaire plastique qui provoque des altérations de la circulation sanguine dans la paroi appendiculaire par formation d'adhérences et de brides péritonéales. Dans ces cas, une exaltation secondaire de la virulence du coli-bacille peut aggraver l'infection appendiculaire. Quelquefois l'appendicite est provoquée par une torsion ou par un étranglement de l'appendice cæcal ou de son mésentériole; dans ces cas, les altérations de la circulation sanguine précèdent l'infection appendiculaire; si le coli-bacille exalte sa virulence, l'infection est rendue plus facile.

Un corps étranger ou un calcul stercoral peut également provoquer des altérations locales de la circulation sanguine par compression et distension de la paroi appendiculaire. Dans les stades avancés de l'appendicite, l'accumulation du contenu appendiculaire peut agir de la même façon. Les procès pathologiques aboutissant à la formation d'un tissu fibreux dans la paroi appendiculaire ont le même effet. En un mot, il existe dans la pathogénie de l'appendicite toute une série d'agents qui peuvent influencer la virulence du coli-bacille par altération de la circulation sanguine dans la paroi appendiculaire.

A côté de cette influence sur la virulence du coli-bacille il en existe d'autres, dont on connaît déjà quelques-unes; ces agents peuvent également jouer un rôle dans la pathogénie de l'appen-

dicite. MM. Lesage et Macaigne ont trouvé que le coli-bacille exalte sa virulence dans les affections catarrhales de l'intestin. Pour beaucoup d'auteurs l'appendicite est en rapport intime avec l'entérite. Il est donc possible qu'une exaltation de la virulence du coli-bacille dans la cavité appendiculaire se produise quelquefois par propagation d'une affection catarrhale du gros intestin sur la muqueuse de l'appendice. De même, un coli-bacille à virulence exaltée dans une autre partie de l'intestin peut s'introduire et se fixer dans la cavité appendiculaire. Il est également admissible que, dans les appendicites épidémiques encore peu étudiées, il se produit une altération des propriétés vitales des microbes intestinaux, due à une infection qui influence leurs relations symbiotiques.

Il résulte de mes expériences que chez le lapin l'occlusion de la cavité appendiculaire n'est pas indispensable pour que le coli-bacille y exalte sa virulence et pour qu'une appendicite éclate. Dans ces dernières années, on a observé chez l'homme toute une série de cas d'appendicite avec cavité appendiculaire ouverte. D'autre part, on sait que les oblitérations de l'appendice cæcal sans procès inflammatoire de la paroi ne sont pas rares, surtout chez les individus âgés. M. Ribbert les a constatées sur 400 observations, 99 fois; dans la majorité des cas, c'étaient des oblitérations partielles; des oblitérations totales se trouvaient dans $3\frac{1}{3}$ 0/0 des cas. Les hydropisies de l'appendice cæcal, où cet organe est transformé en un kyste dont le contenu liquide n'exerce qu'une action mécanique sur la paroi intestinale, parlent aussi en faveur de l'opinion qu'une occlusion de l'appendice cæcal ne provoque pas toujours une infection de cet organe. La stagnation du contenu appendiculaire joue sans doute un certain rôle dans la pathogénie de l'appendicite; mais, excepté le contenu gazeux, elle se produit dans les stades avancés de toute appendicite, avec ou sans occlusion du canal, par paralysie de la paroi appendiculaire. L'occlusion du canal appendiculaire ne peut donc jouer un rôle prédominant dans la pathogénie de toute appendicite.

Il résulte également de mes expériences qu'il peut éclater une appendicite suppurée avec prédominance du coli-bacille dans le pus appendiculaire sans exaltation de la virulence de ce microbe, par simple altération de la nutrition de la paroi appendiculaire.

De là, il ressort pour la pathogénie de l'appendicite l'importance de la moindre résistance du milieu intérieur. D'après les observations de M. Kümmel¹ et de M. Sonnenburg², l'appendicite aiguë éclate toujours dans un organe dont la paroi est altérée par des procès pathologiques chroniques; il est fort probable que ces procès entraînent la moindre résistance de la paroi appendiculaire. Le rôle de cet agent devient pour toutes les infections de plus en plus évident. Pour l'appendicite non spécifique, son importance est d'autant plus grande que l'infection est dans cette affection toujours secondaire.

Ces recherches n'aboutissent pas à une nouvelle théorie générale de l'appendicite. Au contraire, tenant compte des variations que subit en conditions pathologiques la virulence des microbes intestinaux et la résistance de la paroi appendiculaire, je pense que la pathogénie de l'appendicite est, suivant les cas, différente. Plus on étudie les polyinfections non spécifiques, plus on arrive à la conclusion que les procès morbides qu'elles provoquent sont dus à toute une série d'agents pathogènes de différents ordres, dont la complexité ne permet pas de les renfermer dans les cadres d'une théorie générale.

Cracovie, décembre 1898.

1. KUMMEL, *l. c.*

2. SONNENBURG, Neuere Erfahrungen über Appendicitis, *Mittheilungen aus d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir.*, t. III, 1898.

MUZEUM HISTORYCZNE
dla

Wydziału Lekarskiego Uniw. Jag.