

tained numerous bacilli of the typhoid-coli group, some larger bacilli were also present. In some cases they grew in far larger numbers than the coli types of bacteria; but this was only so when precautions were taken to eliminate the action of a dissolving substance which infected the colonies so rapidly that they were dissolved before attaining a size visible to the eye. Here, then, is a similar condition to that found in vaccinia, and the greatest difficulty was experienced in obtaining the bacilli free from the transparent dissolving material, so rapidly was the infection increased and carried from one colony to another. Finally, cultures were obtained by growing the bacilli with certain members of the typhoid-coli group for a few generations and then plating out. From the colonies cultures were obtained on ordinary agar. Some of these cultures being slightly infected with the dissolving material rapidly became transparent and were lost, while a few grew well. The bacillus has several curious characters, and these are now being investigated. It is in no way related to the typhoid-coli group. The relation of this bacillus and the dissolving material to infantile diarrhoea has not yet been determined, but probably it will be found also in cases of dysentery and allied conditions; and I greatly regret that I have not been afforded an opportunity of investigating the dysenteric conditions in the Dardenelles to determine this and other points.

When possible, experiments should be conducted to determine the relative toxicity of cocci and bacilli when free from and when associated with the dissolving material, and vaccines prepared with the transparent material should be tested.

I regret that financial considerations have prevented my carrying these researches to a definite conclusion, but I have indicated the lines along which others more fortunately situated can proceed.

Y dos años más tarde se publica:

SUR UN MICROBE INVISIBLE ANTAGONISTE DES BACILLES DYSENTERIQUES LOS INSECTOS*

Note (1) de M. F. D'HERELLE, présentée par M. ROUX

Des selles de divers sujets convalescents de dysenterie bacillaire, et dans un cas de l'urine, j'ai isolé un microbe invisible doué de propriétés antagonistes vis-à-vis du bacille de Shiga. Sa recherche est particulièrement aisée dans les cas d'entérite banale consécutive à une dysenterie; chez les convalescents ne présentant pas cette complication la disparition du microbe anti suit de très près celle du bacille pathogène. Malgré de nombreux examens, je n'ai jamais trouvé de microbes antagonistes, ni dans les selles de dysentériques à la période d'état, ni dans les selles de sujets normaux.

L'isolement du microbe anti-Shiga est simple: on ensemence un tube de bouillon avec quatre à cinq gouttes de selles, on place à l'étuve à 37° pendant 18 heures puis on filtre à la bougie Chamberland L₂. Une petite quantité d'un filtrat actif ajoutée, soit à une culture en bouillon de bacilles de Shiga, soit à une émulsion de ces bacilles dans du bouillon ou même dans de l'eau

(1) "Comptes Rendus de l'Académie de Sciences", Paris, 10 de setiembre de 1917, págs. 373-375.

physiologique, provoque l'arrêt de la culture, la mort des bacilles puis leur lyse qui est complète après un laps de temps variant de quelques heures à quelques jours suivant l'abondance plus ou moins grande de la culture et la quantité de filtrat ajoutée.

Le microbe invisible cultive dans la culture lysée de Shiga car une trace de ce liquide, reportée dans une nouvelle culture de Shiga, reproduit le même phénomène avec la même intensité: j'ai effectué jusqu'à ce jour, avec la première souche isolée, plus de 50 réensemencements successifs. L'expérience suivante donne d'ailleurs la preuve visible que l'action antagoniste est produite par un germe vivant: si l'on ajoute à une culture de Shiga une dilution d'une culture précédente lysée, de façon que la culture de Shiga n'en contienne qu'un millionième environ, et si, immédiatement après, on étale sur gélose inclinée une gouttelette de cette culture on obtient, après incubation, une couche de bacilles dysentériques présentant un certain nombre de cercles d'environ 1 mm de diamètre, où la culture est nulle; ces points ne peuvent représenter que des colonies du microbe antagoniste: une substance chimique ne pourrait se concentrer sur des points définis. En opérant sur des quantités mesurées, j'ai pu voir qu'une culture lysée de Shiga contient de cinq à six milliards de germes filtrants par centimètre cube. Un trois-milliardième de centimètre cube d'une culture précédente en Shiga, c'est-à-dire un seul germe, introduite dans un tube de bouillon, empêche la culture du Shiga même ensemencé largement; la même quantité ajoutée à 10 cm³ d'une culture de Shiga la stérilise et la lyse en cinq ou six jours.

Les diverses souches du microbe anti que j'ai isolées n'étaient primitivement actives que contre le bacille de Shiga; par culture en symbiose avec les bacilles dysentériques type Hiss ou Flexner j'ai pu, après quelques passages, les rendre antagonistes pour ces bacilles. Je n'ai obtenu aucun résultat en opérant sur d'autres microbes: bacilles typhiques et paratyphiques, staphylocoques, etc. L'apparition d'une action antagoniste contre le bacille de Flexner ou celui de Hiss s'accompagne d'une diminution puis d'une perte du pouvoir contre le Shiga, ce pouvoir reparaît d'ailleurs avec son intensité primitive après quelques cultures en symbiose; la spécificité de l'action antagoniste n'est donc pas inhérente à la nature même du microbe invisible, mais acquise dans l'organisme du malade par la culture en symbiose avec le bacille pathogène.

En l'absence de bacilles dysentériques le microbe anti ne cultive dans aucun milieu, il n'attaque pas les bacilles dysentériques tués par la chaleur, par contre il cultive parfaitement dans une émulsion en eau physiologique de bacilles lavés: il résulte de ces faits que le microbe antidysentérique est un bactériophage obligatoire.

Le microbe anti-Shiga n'exerce aucune action pathogène sur les animaux d'expérience. Les cultures lysées de Shiga sous l'action du microbe invisible, qui sont en réalité des cultures du microbe anti, jouissent de la propriété d'immuniser le lapin contre une dose de bacilles de Shiga tuant les témoins en cinq jours.

J'ai recherché si l'on pouvait mettre en évidence un microbe anti chez les convalescents de fièvre typhoïde: dans deux cas, une fois dans l'urine, l'autre fois dans les selles, j'ai réussi à isoler un microbe filtrant doué de propriétés lytiques nettes vis-à-vis du bacille paratyphique A, mais toutefois moins marquées que chez le microbe anti-Shiga. Ces propriétés se sont atténuées dans les cultures suivantes.

En résumé, chez certains convalescents de dysenterie, j'ai constaté que la disparition du bacille dysentérique coïncidait avec l'apparition d'un microbe invisible doué de propriétés antagonistes vis-à-vis du bacille pathogène. Ce microbe, véritable microbe d'immunité, est un bactériophage obligatoire;

son parasitisme est strictement spécifique, mais s'il est limité à une espèce à un moment donné, il peut s'exercer tour à tour sur divers germes par accoutumance. Il semble donc que dans la dysenterie bacillaire, à côté d'une immunité antitonique homologue, émanant directement de l'organisme du sujet atteint, il existe une immunité antimicrobienne hétérologue produite par un microorganisme antagoniste. Il est probable que ce phénomène n'est pas spécial à la dysenterie, mais qu'il est d'un ordre plus général car j'ai pu constater des faits semblables, quoique moins accentués, dans deux cas de fièvre paratyphoïde.

