

le poumon, en une seule séance, a été 100 centimètres cubes. C'est une quantité énorme qui, je crois, devra être rarement atteinte. Le malade d'ailleurs n'en a pas été incommodé. Bien plus, pendant le cours de l'injection, un point de côté violent dont il souffrait a disparu. J'ai expliqué ce résultat par l'ischémie artificielle que j'ai produite : la masse injectée a dû momentanément produire l'affaissement des vaisseaux. Je dis momentanément, car une demi-heure plus tard le point de côté a reparu et n'a diminué que le lendemain.

« La toux est habituellement insignifiante, l'expectoration devient parfois franchement sanglante par le fait du traumatisme. Mais cette hémoptysie, que j'ai toujours vue légère, s'est arrêtée constamment en moins d'une heure.

« La douleur est quelquefois notable sans jamais être excessive. C'est là le seul inconvénient de la piqûre du poumon que j'ai eu l'occasion de constater.

« J'arrive à la partie la plus épineuse de mon exposition. Quelle solution faut-il injecter ? J'avoue tout de suite qu'à cet égard mon expérience n'est pas suffisamment faite et j'en suis encore à la période de tâtonnement. Le benzoate de soude en solution, même concentrée, m'a paru peu utile ; de même l'iodure de potassium en solution faible ; mais il n'en est pas de même en solution concentrée ; dans ce cas il a amené une défervescence précoce (1). Une solution de bichlorure hydrargyrique au quarante-millième m'a donné plusieurs fois d'excellents résultats. A ce degré une solution de bichlorure n'est pas trop irritante pour le poumon, tandis que, si le titre de la solution est double, elle détermine dans le poumon (sain) du chien une hémorragie intra-alvéolaire et une inflammation fibrineuse assez étendue, ainsi que je l'ai constaté avec le docteur L. Blanc. Pour ce motif, je n'ai pas osé employer chez l'homme une solution au vingt-millième. A dire vrai, je ne suis pas encore satisfait et j'ai

(1) Voir l'observation publiée dans la *Revue de médecine*, décembre 1885.

besoin d'expérimenter d'autres solutions, en premier lieu celle d'un sel quinique, chez le chien. Quand l'innocuité m'en sera démontrée, je les essaierai chez un pneumonique.

« En attendant, j'estime qu'il vaut mieux pécher par excès de prudence que par témérité. Les injections intra-pulmonaires ont été jusqu'ici inoffensives, mais un cas malheureux peut se produire, si on s'écarte beaucoup des règles que j'ai formulées. Quant à l'avenir de la méthode, il est prématuré de se demander si la plus grande partie des pneumonies sera justiciable des injections, ou si celles-ci doivent être réservées aux pneumonies graves. J'ai seulement indiqué aujourd'hui la voie dans laquelle je suis entré ; l'expérience m'apprendra jusqu'où je dois la poursuivre. »

## § II.

SOMMAIRE. — Tuberculose pulmonaire. — Action des antiseptiques sur le virus tuberculeux. — Expériences de H. Martin, Vallin, Niepee, Pilate, Mairet et Cavalier, Sormanni et Brugnatelli, Coze et Simon. Médicaments antiseptiques employés dans le traitement de la phthisie. — Créosote. — Iode, Iodures, Iodoforme. — Phosphate de cuivre. — Tannin. — Menthol. Inhalations et pulvérisations d'iode, de benzoate de soude, de biiodure de mercure, d'acide picrique, d'acide fluorhydrique, d'acide sulfureux. — Atmionètre de Jacobelli. Injections rectales gazeuses : acide carbonique, hydrogène sulfuré, sulfure de carbone. — Méthode de Bergeon. — Appareils de Morel, Bardet, Faucher. Injections hypodermiques avec la vaseline liquide médicinale comme excipient. — Eucalyptol. — Acide sulfureux. — Acide phénique. Injections intra-parenchymateuses dans les cavernes. Prophylaxie de la tuberculose basée sur l'antisepsie. Rapport de M. Vallin à la Société médicale des hôpitaux.

Dès le jour où Villemin a eu démontré la contagiosité de la matière tuberculeuse, et bien longtemps avant que Koch eût

isolé, cultivé et inoculé avec succès l'agent contagieux, des médecins s'étaient inquiétés d'employer dans le traitement de la phthisie des médicaments désinfectants et antiputrides, comme on disait alors.

Mais c'est surtout depuis que l'étiologie de la tuberculose a été mise hors de contestation, que la thérapeutique s'est orientée résolument et presque exclusivement vers l'antisepsie.

On a commencé par essayer presque au hasard tous les antiseptiques connus. La logique eût voulu que l'on fit un premier triage parmi ces médicaments en se basant sur l'expérimentation *in vitro* sur l'agent septique. C'est à ce parti qu'on est revenu au bout de quelque temps ; et alors on a fait plusieurs constatations assez décourageantes.

La première, c'est que même *in vitro* il est difficile de stériliser les produits organiques contenant des bacilles (crachats de phthisiques, etc.). On a vu que les spores de ces microbes sont douées d'une résistance telle que, pour les anéantir, il faut employer soit des moyens physiques inapplicables à l'homme (chaleur sèche à 150° ou humide à 120° sous pression), soit des agents chimiques très toxiques, et en solutions si concentrées que leur emploi thérapeutique devenait dangereux pour les malades.

C'est évidemment sur le bacille, isolé des tissus et cultivé, qu'il fallait étudier l'action des agents antiseptiques. Mais on a été assez longtemps avant de trouver des milieux de culture dans lesquels le bacille se développât assez bien. Koch avait bien réussi à le cultiver, mais dans les autres pays les expérimentateurs n'arrivaient pas à l'imiter. Les bacilles cessaient rapidement de se développer et de se multiplier dans les milieux où on les plaçait ; car, fait au premier abord paradoxal, ce microbe, si résistant aux agents antiseptiques, cesse rapidement de pouvoir être cultivé en dehors de l'organisme.

MM. Nocard et Roux ont donc fait une importante découverte, quand ils ont trouvé qu'en additionnant de glycérine le sérum gélatinisé de Koch, la gélose et le bouillon, on rendait ces milieux de culture entièrement favorables au développement des bacilles tuberculeux.

Depuis qu'on a pu obtenir rapidement et à coup sûr de bonnes cultures, on a pu recommencer avec assurance l'étude de l'action des antiseptiques sur le bacille. Un certain nombre de substances ont ainsi pris le pas sur les autres dans l'estime des médecins.

Mais, en admettant que l'on trouve des agents antiseptiques d'un effet certain sur les cultures, à des doses qui en permettent l'emploi en thérapeutique, il reste à étudier les moyens de faire pénétrer ces antiseptiques dans les points où se trouvent les colonies bacillaires, c'est-à-dire le plus souvent dans les profondeurs de l'organisme, parenchymes ou séreuses.

On s'est donc évertué à faire absorber les antiseptiques soit par le tube digestif (voies gastrique ou rectale), soit par les voies respiratoires sous forme de pulvérisations ou inhalations, soit par injections dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit par injections dans les parenchymes ou les séreuses. Suivant la voie à laquelle on s'est adressé, on a employé les médicaments antiseptiques solubles ou insolubles, à l'état solide, liquide ou gazeux.

#### Action des antiseptiques sur le virus tuberculeux.

Hippolyte Martin, procédant comme avaient fait Arloing, Cornevin et Thomas dans leurs essais des antiseptiques sur la bactériidie charbonneuse, exprime le suc de viscères tuberculeux, le dilue dans du liquide amniotique frais de brebis et, après avoir additionné le mélange d'une quantité déterminée de l'agent antiseptique, injecte le tout dans le péritoine

d'un cobaye. Quand l'animal a succombé, M. Martin continue les inoculations en série, suivant la méthode qu'il a inaugurée pour différencier la vraie tuberculose des granulations pseudo-tuberculeuses. Les recherches de Martin ont porté sur l'acide salicylique, le brome, l'acide phénique, la créosote, la quinine, le sublimé.

L'acide salicylique en solution 1/500 ne détruit pas la virulence du suc tuberculeux.

Le brome à 1/10,000 et 1/1000 est inefficace. A 1/500 il agit, mais c'est alors une solution caustique.

L'acide phénique n'a aucun effet à 1/1000; n'a qu'un effet douteux à 3/100 ou 6/100, solution caustique.

La créosote ne détruirait pas le virus tuberculeux à 1/1000, pas plus que la quinine; et le sublimé même serait sans action sur le bacille tuberculeux à 1/1000.

L'acide fluorhydrique en revanche tuerait le germe tuberculeux à 1/3000 et même 1/4000; mais il possède un très haut degré de causticité.

C'est par la chaleur de 85° à 100° et plus que Martin a obtenu la neutralisation de l'activité du tubercule.

Vallin, en 1883, avait expérimenté les antiseptiques sur le virus tuberculeux par un autre procédé. Il écrasait des produits tuberculeux entre des bandelettes de papier à filtre, imbibées d'eau distillée. Ce papier, après avoir été séché à l'air libre, était soumis à l'action de divers agents désinfectants, puis imbibé de nouveau d'eau distillée. On exprimait le liquide et on l'injectait dans le péritoine des cobayes. M. Vallin avait trouvé que le sublimé, inefficace à 1/2000, détruit la virulence tuberculeuse à 1/1000. Préoccupé surtout de la désinfection des locaux par les vapeurs, il a expérimenté le soufre qui, comburé à la dose de 30 grammes par mètre cube, stérilise le virus tuberculeux par l'acide sulfureux produit; ce que fait aussi le nitrosyle à la dose de 0 gr. 66 par mètre cube.

Niepce (d'Allevard) a dit qu'on réussit avec l'acide sulfhydrique à neutraliser les crachats bacillifères. Pilate, avec Mairat et Cavalier (1885) ont trouvé l'acide sulfhydrique plus actif contre le bacille tuberculeux que l'acide mercurique, le sublimé, l'hélénine, le thymol, l'iode, l'acide phénique et l'acide borique expérimentés concurremment.

Sormanni et Brugnatelli (1885) ont étudié aussi la virulence par inoculation sous cutanée des crachats bacillifères, mélangés avec des antiseptiques pendant 1 à 2 heures dans l'étuve de 35° à 45°: ils concluent en rangeant les substances suivantes par degré d'antiseptie croissante: acide lactique, camphorique et camphre, bromure d'éthyle, naphthol  $\beta$ , térébenthine, chlorure de palladium, créosote, naphthol, acide phénique, bichlorure d'hydrargyre. etc.,

Coze et Simon (Nancy 1884) ont procédé de trois manières différentes: tantôt ils injectaient sous la peau des cobayes, des crachats bacillifères mélangés pendant 48 heures aux substances antiseptiques; tantôt ils inoculaient la matière tuberculeuse seule, aussitôt après ils injectaient au point inoculé la substance antiseptique, et renouvelaient ces injections plusieurs jours de suite; tantôt enfin ils essayaient d'entraver par les injections antiseptiques l'évolution tuberculeuse déjà confirmée.

Les principaux antiseptiques qu'ils ont essayés étaient le sublimé, l'eucalyptol, l'hydrogène sulfuré, la créosote, l'hélénine, le thymol. Avec les deux procédés cités en dernier ils n'ont eu aucun résultat; avec le premier, la créosote leur a semblé entraver le développement de la tuberculose.

#### Créosote.

Nous avons dit (page 78) que la créosote, essayée contre la phthisie dès son apparition, puis abandonnée, avait été remise en honneur par MM. Bouchard et Gimbert en 1877,

Ces messieurs reconnurent d'abord que, depuis bien des années, la créosote vraie, la créosote du goudron de bois avait disparu des officines et que l'on n'employait plus qu'un mélange impur d'acide phénique, n'ayant de la créosote que le nom.

La créosote pure de Reichenbach, dit M. Bouchard dans son Exposé des titres scientifiques, administrée à l'individu sain à la dose de 0 gr. 40 par jour en solution aqueuse à 1/1000, ne modifie en rien la nutrition et n'influence pas sensiblement la respiration, la circulation et la colorification. Le seul effet notable, c'est une diminution d'un tiers dans l'élimination de l'acide urique.

Administrée à des phthisiques, à la même dose, ou à des doses plus élevées, qui ont été portées jusqu'à 3 gr. 60, elle produit, dans les cas favorables, la diminution de l'expectoration, puis la diminution de la toux, puis l'amélioration des signes physiques, et comme conséquences de l'amélioration locale l'apaisement de la fièvre, le relèvement des forces, tardivement la suppression des sueurs, et enfin l'arrêt de la consommation, même un retour à l'embonpoint.

La créosote n'agit ni sur l'hémoptysie, ni sur la diarrhée, ni sur l'albuminurie.

Dans l'étude expérimentale que M. Bouchard a poursuivie chez des animaux ayant subi l'inoculation du tubercule, il a réussi à injecter la créosote dans le tissu cellulaire, sans produire d'accidents locaux à la condition de la dissoudre dans l'huile. A l'aide de cet excipient qui ne mouille pas les tissus, et qui, s'opposant à un contact immédiat, permet cependant une absorption graduelle, M. Bouchard a pu élever le degré de concentration des solutions jusqu'à 50 0/0 sans produire ni eschare ni phlegmon. M. Bouchard a reconnu ainsi qu'on peut injecter 35 centigrammes de créosote par kilogramme de poids du corps sans provoquer d'ac-

cidents généraux, tandis que 70 centigrammes par kilogramme produisent une intoxication mortelle.

Dans le travail que MM. Bouchard et Gimbert ont publié en 1877, époque à laquelle ces messieurs employaient la créosote avec plus de timidité qu'aujourd'hui, voici les résultats statistiques qu'ils avaient fait connaître. Sur 93 phthisiques, ils avaient obtenu 25 guérisons apparentes (disparition de la toux et de l'expectoration, cessation de la fièvre et de la consommation, retour de l'embonpoint, suppression des râles bullaires et modifications graduelles des signes physiques); — 29 améliorations (retour de l'embonpoint ou suppression de la consommation, diminution durable de la toux et de l'expectoration, diminution ou état stationnaire des signes physiques). 18 insuccès (états stationnaires et aggravations); — 21 morts.

L'analyse des cas suivant le degré auquel était arrivée la maladie quand la médication a commencé est indiquée dans le tableau suivant :

1 <sup>er</sup> degré, 8 cas.	Guérisons .....	5 — 62 pour 100
	Améliorations .....	3 — 30 —
	Insuccès .....	0 — 0 —
	Morts .....	0 — 0 —
2 <sup>e</sup> degré, 67 cas.	Guérisons .....	20 — 29 —
	Améliorations .....	20 — 30 —
	Insuccès .....	15 — 23 —
	Morts .....	12 — 18 —
3 <sup>e</sup> degré, 18 cas.	Guérisons .....	0 — 0 —
	Améliorations .....	6 — 33 —
	Insuccès .....	3 — 17 —
	Morts .....	9 — 50 —
Total, 93 cas.		

Le D<sup>r</sup> Hugues, dans une thèse faite en 1878, concluait aussi, d'après l'observation de 29 malades, que la créosote est surtout utile au premier et au deuxième degrés, que les phthisiques du troisième degré pouvaient encore être soulagés.

Depuis cette époque, les résultats obtenus par MM. Bouchard et Gimbert ont été vérifiés par d'autres observateurs. M. Dujardin-Beaumetz place la créosote en première ligne parmi les médicaments qui agissent contre la tuberculose. M. G. Sée en reconnaît l'importance. M. Grancher admet son utilité contre l'abondance et la fétidité de l'expectoration, sans lui attribuer d'action anti-bacillaire.

L'administration de la créosote peut se faire en pilules, ou en dissolution dans l'alcool, le vin ou l'huile. Voici des formules qu'on peut employer :

*Vin créosoté.* (Bouchard et Gimbert).

Créosote pure de goudron de bois.....	13 gr. 50
Teinture de gentiane .....	20
Alcool de Montpellier .....	250 p.
Vin de Malaga.....	q. s. pour un litre.

Pour faire un litre. Deux à quatre cuillerées à bouche du mélange par 24 heures, chaque cuillerée dans un verre d'eau.

*Elixir créosoté.* (Dujardin Beaumetz).

Créosote de goudron de hêtre.....	3 gr.
Alcool .....	100
Vin de Banyuls.....	300
Sirop de sucre.....	100

Une cuillerée à bouche à la fin des repas dans un verre d'eau édulcorée avec du sirop de groseilles.

*Huile créosotée.*

Huile de foie de morue.....	450 gr.
Créosote pure de goudron de bois.....	1 à 2 gr.

*Pilules créosotées à l'iodoforme.*

Créosote pure de goudron de hêtre.....	} a à 4 gr.
Iodoforme.....	
Poudre de réglisse.....	6 gr.
Miel.....	q. s.

Faites 80 pilules ; 8 par jour.

M. Fraentzel, président de la Société de médecine interne de Berlin, a porté en 1887 témoignage en faveur de l'emploi de la créosote dans la tuberculose pulmonaire. Il reconnaît, chose rare chez ses compatriotes, que ce sont des

Français, MM. Bouchard et Gimbert, qui sont les initiateurs de la méthode. M. Fraentzel l'a appliquée dans son service de la Charité à Berlin, depuis 1877, en prenant comme véhicule le sherry suivant la formule : créosote 13 gr. 5. teinture de gentiane 30, esprit de vin rectifié 250, vin de Xérès. 1000. Deux à trois cuillerées à soupe par jour dans un verre d'eau.

M. Fraentzel a obtenu de bons résultats de la créosote quand il l'a administrée à une période peu avancée de la maladie ; mais les phthisiques véritables, les tuberculeux dont la température dépasse 38°, 5, ceux dont les crachats contiennent une grande quantité de bacilles, ne tirent guère bénéfice de la créosote. Quand ce médicament réussit, on voit diminuer l'expectoration, augmenter l'appétit et le poids. Il y a des cas, assez rares, où la créosote est mal supportée à toutes les périodes, où elle provoque des vomissements, de l'inappétence, des douleurs gastriques, de la diarrhée. La créosote en inhalations a toujours été inefficace.

Dans l'espace de neuf ans, le professeur Sommerbrodt (1) a administré la créosote à près de cinq mille phthisiques. Chez presque tous les malades cette médication a amené une amélioration des symptômes morbides ; ont fait seuls exception à cette règle les individus chez lesquels le processus pathologique était très avancé et a envahi un grand nombre d'organes. Mais dans les cas relativement récents (hémoptysies initiales, catarrhe des sommets, infiltrations limitées), la créosote donne des résultats surprenants : conservation des forces, diminution de la toux et de l'expectoration, augmentation de l'appétit, amoindrissement des sueurs nocturnes et de la fièvre ; enfin, dans un grand nombre de cas, et surtout chez les individus jeunes, disparition des signes physiques, notamment de la matité. Dans plusieurs cas, l'auteur a également obtenu la cicatrisation des ulcérations du larynx, bien que la tuberculose laryngienne se prête moins bien à la médication par la

(1) *Berliner Klin. Wochenschrift*, 1887, no 15.

créosote. Enfin, les tumeurs ganglionnaires disparaissent rapidement. L'auteur fait prendre à ses malades des capsules de gélatine contenant chacune 5 centigrammes de créosote et 20 centigrammes de baume de tolu.

Le premier jour ils doivent prendre 1 capsule, le second 2, puis, durant huit jours, 3 capsules immédiatement après les principaux repas. Dès la seconde semaine, le nombre des capsules doit être de 4, dans la troisième semaine, de 5, dans la quatrième, de 6, et cette dose devra être maintenue pendant deux mois, les malades arrivent ainsi progressivement à prendre 9 capsules par jour ; la durée du traitement est au minimum d'une année. Dans le but de ne pas fatiguer l'estomac, il importe de diminuer de temps en temps la dose de créosote, ou mieux encore d'interrompre le traitement pendant quelque temps, parfois jusque près de quatre semaines. Enfin, pour ce qui concerne les femmes, le traitement doit être suspendu pendant tout le cours de leurs époques.

#### Iode. Iodures. Iodoforme.

L'iode a été depuis longtemps essayé contre la phthisie. Trousseau et Pidoux employaient les vapeurs d'iode ; Piorry en était grand partisan.

Les *iodures alcalins* sont utilisés à doses faibles ou fortes. M. Potain prescrit souvent l'usage quotidien de l'iodure de sodium conjointement avec le bromure et le chlorure. On a cité des cas de guérison de méningite tuberculeuse par l'iodure de potassium. Mais, comme le diagnostic clinique entre certaines encéphalopathies syphilitiques et la méningo-encéphalite tuberculeuse est trop souvent impossible, beaucoup d'observateurs et des meilleurs, M. Fournier, M. Grancher notamment, sont tentés d'admettre que les méningites tuberculeuses qu'on a cru guérir par l'iodure comme par le calomel étaient des cas de syphilis cérébrale.

Quoi qu'il en soit, M. Lépine a publié récemment un cas où il a cru avoir tiré avantage de l'iodure de sodium à haute dose (10 à 15 grammes par jour). Il s'agissait d'une femme qui, ayant perdu son mari de phthisie, toussait et dépérissait depuis deux mois. On porte le diagnostic de tuberculose aiguë à forme pneumonique. Sa fièvre était à 40° ; après quelques jours de traitement ioduré, elle tombe à 38°. Cette pseudo-déferescence fut suivie d'une ébauche de résolution ; cependant la faiblesse et l'adynamie allaient en s'accroissant, la malade succomba un mois après le début de l'affection. Mais ce qui frappa beaucoup M. Lépine à l'autopsie, c'est qu'au lieu de la granulation généralisée qu'il s'attendait à trouver dans toute l'étendue des poumons, comme c'est la règle dans la tuberculose aiguë pneumonique, on ne vit qu'un très petit nombre de granulations tuberculeuses aux deux sommets. Le professeur de Lyon incline à attribuer cette rareté des granulations à l'action des hautes doses d'iodure.

Les recherches relatives à l'*atténuation du virus* de la tuberculose entreprises sur les animaux par M. le Dr Gosselin, professeur à l'École de médecine de Caen, ne sont pas de nature à faire espérer qu'on puisse réaliser de sitôt la prophylaxie. Les animaux regardés jusqu'à un certain point comme réfractaires à la tuberculose, chien, chat, corneille, ne le sont nullement : les bacilles, en passant par leur organisme, ne perdent rien de leur puissance. — Voici encore quelques conclusions des recherches de l'auteur. Un certain nombre de tuberculoses dites bénignes, tuberculoses locales ou chirurgicales des os, des articulations, du testicule, ne doivent leur caractère de bénignité qu'au milieu dans lequel elles évoluent. Le principe actif n'est nullement amoindri, il reprend sa vitalité ordinaire aussitôt qu'il se retrouve dans des conditions favorables.

Le sang d'un tuberculeux à la période de cachexie amène par injection la tuberculose, et les animaux injectés sans