

tique doit nous les faire omettre à dessein. Nous ne signalerons que les indications, pratiquement réalisables à l'heure actuelle, que créent les maladies infectieuses.

Ces maladies sont locales ou générales. Un certain nombre, locales d'abord, peuvent se généraliser ensuite ; mais au point de vue thérapeutique on admet deux sortes de procédés à opposer à l'infection : ceux qui visent l'infection locale et ceux qui visent l'infection générale.

Qu'elle soit locale ou générale, l'infection suppose plusieurs termes qui ne sont pas toujours réunis sur le même sujet, mais qui, dans les cas les plus complexes, peuvent engendrer chacun une indication. C'est d'abord et surtout le germe infectieux lui-même contre lequel est dirigée précisément la médication désinfectante ou antiseptique¹.

Cette médication ne doit pas seulement s'attaquer au microbe qui a créé la maladie, mais encore à tous les agents pathogènes qui pourraient profiter de l'atteinte portée à l'organisme pour faire effraction dans un milieu affaibli. C'est ainsi que dans une pleurésie il est indiqué de veiller à l'antisepsie de la bouche et de l'arrière-bouche, dans le but de chercher à éviter autant que possible l'entrée par cette voie de microbes pyogènes et la purulence.

Elle doit encore s'attaquer aux microbes pathogènes ou non pathogènes surajoutés à une infection, qui, par le fait d'un développement exagéré ou par celui de leur présence anormale dans un point de l'économie, peuvent devenir nuisibles soit par eux-mêmes, soit par leurs pro-

1. Nous avons partout employé indifféremment les termes *antiseptiques* et *désinfectants*, parce que, en pratique, l'antisepsie ne diffère pas essentiellement de la désinfection et que d'autre part les différences qu'on a cherché à établir théoriquement nous ont paru des distinctions subtiles. Pour Koch les désinfectants sont les agents qui *détruisent* complètement les microbes, les antiseptiques sont ceux qui *s'opposent* à leur développement. D'après Arnould l'antisepsie est plutôt *préventive*, la désinfection étant *réparatrice*. Pour Soulier, les antiseptiques ont pour but de combattre un microbe ou de détruire les toxines et de modifier le terrain, les désinfectants ont pour but de supprimer les conséquences de la maladie infectieuse. Si nous comprenons bien la pensée de l'auteur, l'antisepsie s'adresserait au malade et la désinfection à l'infection causée par le malade.

duits. L'antisepsie intestinale dans la fièvre typhoïde est une application de la première de ces indications ; l'antisepsie des foyers où les microbes de la putréfaction et ceux de la suppuration cotoient des microbes pathogènes réputés spécifiques, augmentant ainsi le trouble local provoqué par ces derniers, est une application de la seconde.

Un deuxième terme est constitué par la production dans les tissus et les humeurs des poisons chimiques qui prennent naissance sous l'influence de l'évolution vitale des microbes (Selmi, Nencki, Gautier, Brouardel, Brieger, etc.). Nous avons vu quelle part importante ces poisons ou ptomaines prennent dans la production des phénomènes morbides. D'après Gautier, les cellules vivantes de l'économie peuvent produire des poisons de même nature, les *leucomaines*, dont l'élaboration est exagérée pendant la fièvre : leur action doit être placée à côté de celle des ptomaines. Les unes et les autres créent pour le médecin une deuxième indication, celle d'en débarrasser l'organisme, soit par destruction, soit par élimination. Si nous ne connaissons pas de moyen pour activer la destruction de ces toxines, du moins devons-nous nous abstenir de ceux qui sont susceptibles de restreindre les oxydations qui sont un moyen de destruction.

De plus, les microbes, en modifiant les milieux nutritifs et les tissus par leurs propriétés spéciales, troublent les fonctions de la cellule vivante. Il en résulte une troisième indication beaucoup plus générale et non moins impérieuse à remplir, celle de soutenir les éléments anatomiques dans cette lutte. Si cette indication ne vise pas directement le principe même de la maladie et n'a pas une efficacité immédiate, en revanche elle est plus accessible aux agents thérapeutiques dont nous disposons.

Enfin il est vraisemblable que certaines maladies infectieuses supposent une participation toute spéciale du terrain sur lequel elles germent, participation prédisposante, mal connue, désignée sous le nom peu significatif de tempérament, mais susceptible de créer dans certains

cas une nouvelle source d'indications qu'on remplira en employant les modificateurs capables de mettre l'organisme dans des conditions normales de résistance et de fonctionnement.

En résumé, pour remplir les trois premières de ces indications qu'on doit toujours mener de front, il existe trois sortes de procédés thérapeutiques. Les premiers, qui s'attaquent directement aux germes pathogènes, constituent la médication *antiseptique* en général. Les seconds, destinés à combattre l'empoisonnement par les ptomaines et les leucomaines, sont ceux qui assurent le fonctionnement régulier des *émonctoires* et des *sécrétions* (purgatifs, diurétiques, sudorifiques, etc.) ou qui sont capables de neutraliser les effets toxiques produits, comme les antipyrétiques. Enfin les actions thérapeutiques, destinées à rendre leur aptitude physiologique aux éléments anatomiques troublés par l'infection, sont les stimulants, en particulier ceux du système nerveux, et les modificateurs des réactions des humeurs. En mettant en relief l'influence de la paralysie du centre vaso-dilatateur sur les processus infectieux, Bouchard nous a montré combien les médicaments peuvent être utiles ou nuisibles, suivant qu'ils ont pour effet une action stimulante ou une action dépressive sur le système nerveux.

2. Moyens curatifs empruntés aux produits bactériens

Ces moyens ont été mis en usage pour le traitement de la *rage* et de la *tuberculose*.

1. — Traitement de la rage après morsure

L'atténuation du virus rabique résulte de deux opérations successives : 1° le passage dans des organismes vivants ; 2° la dessiccation. La première exalte l'activité des virus, la seconde la diminue passagèrement.

Ce n'est pas sans une série d'études laborieuses que Pasteur¹ est arrivé à poser les règles du traitement de la

1. Voir Pasteur, *Acad. des sciences*, 1881, 1884 et 1885.

rage après morsure. Au début de ses travaux (1881), il établit simplement qu'il est possible d'obtenir des virus rabiques, d'intensité différente, par des passages successifs dans l'organisme de divers animaux. Ainsi, le virus de la rage des rues s'affaiblit par son passage sur le singe¹ ; il s'exalte, au contraire, par son passage sur le lapin. Il est donc possible d'obtenir une sorte de gamme de virulences progressives. Pasteur reconnut en outre que le virus d'un degré inférieur était doué de propriétés vaccinales à l'égard du virus du degré immédiatement supérieur ; d'où la possibilité de rendre les animaux réfractaires à la rage, à l'aide d'inoculations successives et progressivement plus virulentes.

On sait quels furent les résultats de cette première série d'études : 19 chiens rendus réfractaires à la rage par Pasteur résistèrent, sans exception, aux inoculations variées tentées par une Commission académique.

Peu après, Pasteur découvrit dans la dessiccation un autre moyen d'atténuer le virus rabique. De ces deux ordres de découvertes devait bientôt surgir le traitement de la rage après morsure.

Il y a une grande différence entre les inoculations *préventives* et les inoculations *thérapeutiques*. Si les premières étaient relativement faciles, les secondes semblaient devoir déjouer toutes les tentatives. En effet, au moment où l'on commence le traitement, le malade est déjà infecté ; il faut donc que le virus vaccinant *gagne de vitesse* le virus morbide. Or, on sait que la période d'incubation de la rage après morsure est de vingt-cinq à soixante jours et plus ; ce temps semble être celui que l'agent spécifique de la maladie met pour remonter du lieu de la morsure aux centres nerveux par l'intermédiaire des cordons nerveux. Le problème revenait à trouver un virus vaccinant qui fût capable de créer l'immunité pour les centres nerveux, avant leur imprégnation par le virus

1. Galtier (de Lyon) avait déjà constaté que le virus rabique paraît s'atténuer en traversant l'organisme du mouton.

morbide. Pasteur pensa utiliser dans ce but le passage du virus de la rage des rues dans l'organisme du lapin, passage qui, avons-nous dit, exalte l'activité de ce virus.

Cette exaltation de la virulence se manifeste par la diminution progressive de la durée de l'incubation; après vingt-cinq passages de lapin à lapin, cette période se maintient définitivement à sept jours. On est donc en possession d'un virus qui agit plus vite que celui de la rage des rues. Ainsi, ce n'est pas un virus *atténué* qui servira aux vaccinations, c'est un virus *renforcé*, ainsi qu'en témoignent à la fois la durée moindre de la période d'incubation et la constance des résultats positifs après inoculation.

Après cette première constatation, Pasteur remarqua que la moelle des lapins morts enrégés après l'inoculation du virus le plus virulent perd peu à peu de son activité si on la soumet à la dessiccation, en évitant la décomposition cadavérique. La période d'incubation devient d'abord plus longue; puis, si la moelle est desséchée pendant plus de sept jours, elle devient incapable de donner la rage; enfin, la virulence s'éteint au bout de treize à quinze jours. On conçoit qu'en se mettant dans des conditions toujours identiques, mais en faisant varier la durée de la dessiccation, on puisse obtenir une série de moelles, de la plus virulente possible à la moins virulente possible.

Les effets de cette dernière s'observent au bout de quatorze jours au plus, c'est-à-dire dans un laps de temps notablement inférieur à la durée de l'incubation de la rage après morsure. D'où la conclusion logique que si l'on inocule la série des virus affaiblis¹ peu de temps

1. Nous nous servons du mot *virus affaibli* sans préjuger du fond de la question. Pasteur fait jouer un rôle important dans la création de l'immunité à la substance soluble d'origine microbienne qui imprègne les centres nerveux des rabiques; il pense que les moelles desséchées renferment une matière vaccinale qui serait associée au microbe rabique, celui-ci gardant sa virulence propre, intacte, dans toutes les moelles en dessiccation, mais s'y détruisant progressivement et plus vite que la matière vaccinale (Pasteur, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, p. 10.)

après la morsure, on pourra arriver à rendre le malade réfractaire à la rage *avant l'éclosion des accidents*.

Cette déduction fut rigoureusement vérifiée sur les animaux, mais Pasteur hésitait à l'appliquer à l'homme, lorsqu'un enfant de neuf ans, Joseph Meister, qui avait été mordu, le 4 juillet 1885, à la jambe et aux cuisses, lui fut adressé par Weber, de Villé. Les blessures étaient profondes; Vulpian et Grancher, consultés par Pasteur, le pressèrent d'essayer sur cet enfant, qu'ils considéraient comme voué à la mort, la méthode qui réussissait constamment chez les chiens. Le jeune Meister survécut.

Bientôt les cas se multiplièrent et avec eux les succès; mais il y eut aussi des insuccès, surtout chez les sujets mordus par des loups. Pasteur, les attribuant à un excès de virulence de la rage du loup, imagina, pour les combattre, la *méthode intensive*, qui consiste à inoculer toute la série des moelles dans l'espace de quarante-huit heures.

Quant aux résultats généraux du traitement, ils sont des plus favorables. En ne tenant compte que des cas de personnes pour lesquelles la rage de l'animal mordeur a été constatée par un vétérinaire, on voit que sur 5,241 malades traités à Paris de 1886 à 1889, il n'y a eu que 33 cas de mort, soit 0,63 pour 100; résultat important, l'observation ayant démontré que sur 100 personnes mordues et non traitées par les inoculations, 16 sont presque fatalement vouées à la rage.

Il nous reste à indiquer sommairement comment le traitement est mis en pratique. La moelle des lapins rabiques est retirée avec les précautions d'une rigoureuse asepsie, puis divisée en fragments de 2 centimètres, qu'on suspend dans un flacon stérilisé dont le fond contient de gros fragments de potasse caustique; on maintient ce flacon à 20° pendant un nombre de jours qui varie avec le degré de virulence auquel on désire s'arrêter. Avec 1 millimètre de longueur de cette moelle ainsi modifiée, pour 1 gramme d'eau, on prépare une émulsion dont, au début, on injectait chaque jour 1 centimètre cube et demi dans les cas de morsures simples, en commen-

cant par une moelle de quatorze jours pour s'arrêter à une moelle de quatre ou même trois jours.

Actuellement le traitement ordinaire dure quinze jours : les cinq premiers jours on pratique deux injections par jour, les dix derniers jours une seule. La quantité injectée peut atteindre 3 centimètres cubes, pour les moelles du 14^e au 7^e jour; on ne dépasse pas 2 centimètres cubes avec les moelles de moins de 7 jours.

Les morsures siègent-elles à la face, sont-elles en même temps profondes ou anciennes, on commence par quatre injections par jour. Le 1^{er} jour on donne les moelles des 14^e et 13^e jours, par deux piqûres, une à chaque flanc, le soir du même jour, les moelles des 12^e et 11^e. Le lendemain on emploie les moelles du 10^e au 7^e jour. Le 3^e jour on pratique deux injections de moelle du 6^e jour. Puis on s'en tient à une injection par jour avec les moelles plus virulentes¹. Arrivé aux moelles du 3^e jour on reprend les inoculations avec les moelles datant de six jours, cinq jours, quatre jours et trois jours. Puis on recommence une 3^e et même une 4^e série.

La durée totale du traitement varie donc de 15 à 22 jours suivant les cas.

II. — Traitement de la tuberculose par la méthode de Koch

Jamais découverte en médecine ne causa une émotion aussi générale que celle qui suivit l'annonce du traitement de la tuberculose par le remède de Koch. Puis bientôt même dans le monde médical, on est passé d'un enthousiasme peu scientifique à un dédain moins scientifique encore; car, si la méthode de Koch ne paraît pas, du moins pour l'instant, avoir enrichi la thérapeutique au point de vue de la curation de la tuberculose, elle n'en constitue pas moins un progrès incontestable dans l'étude générale de l'évolution et du traitement des maladies infectieuses.

Au congrès international de Berlin (4 août 1890), Koch avait signalé un procédé capable de rendre le cobaye réfractaire à l'inoculation de la tuberculose, et même d'arrêter l'évolution de la maladie chez cet animal préalablement rendu tuberculeux. Fort de ces résultats, il entreprit sur l'homme des essais, dont il fit connaître les résultats², prématurément et

1. Widal, *Traité de médecine*, t. I, p. 621.

2. *Deutsche med. Wochenschrift*, 14 novembre 1890, et *Semaine méd.*, du 15 novembre 1890.

contre son gré, poussé qu'il y fut par des indiscrétions et des exagérations qui s'étaient répandues jusque dans le monde scientifique. Dans cette communication, Koch gardait le secret sur la nature de son remède qui fut désigné bientôt sous le nom de *lymphe de Koch* et plus tard sous celui de *tuberculine*.

Dans une troisième communication¹, Koch déclara que son remède est un *extrait glycérolé de cultures pures de bacilles de la tuberculose*. Voici comment il fut amené à expérimenter cette substance :

Quand on inocule à un cobaye sain une *culture pure* de bacilles de la tuberculose, la plaie d'inoculation se referme généralement et semble guérie pendant quelque temps; mais au bout de dix à quatorze jours, on voit apparaître un nodule induré qui s'entr'ouvre plus tard et forme une ulcération qui persiste jusqu'à la mort de l'animal. Au contraire, si l'on inocule un cobaye infecté de tuberculose depuis quatre à six semaines, il ne se forme pas de nodule au point d'inoculation; mais au bout d'un ou deux jours, ce point durcit, prend une teinte plus foncée, et les jours suivants la peau se sphacèle. L'escarre s'élimine, laissant une ulcération plane, dont la guérison s'opère d'une manière rapide et durable, sans que les ganglions lymphatiques voisins soient altérés.

On observe les mêmes phénomènes si l'on injecte une culture dont les bacilles ont été détruits.

Continuant l'étude de ces cultures pures dont les bacilles ont été tués, Koch reconnut qu'injectées en grande quantité à des cobayes sains, elles sont pyogènes. Injectées à des cobayes tuberculeux, leurs effets varient suivant la dose. A une certaine dose, très faible, elles tuent ces animaux entre six à quarante-huit heures; à doses plus faibles, elles ne tuent pas, et si les injections sont renouvelées à intervalle d'un ou deux jours, l'état des animaux va en s'améliorant d'une façon remarquable.

Koch fut ainsi amené à extraire des bacilles, avec une solution de glycérine à 40 ou 50 pour 100, un liquide actif qui servit aux expériences sur les malades.

Le médicament consiste en un liquide limpide, brunâtre, qui se conserve facilement. Pour s'en servir, il faut le diluer; mais le liquide dilué avec de l'eau distillée s'altère facilement; on obvie à cet inconvénient en pratiquant les dilutions à l'aide d'une solution phéniquée à 0,5 pour 100; il est préférable encore de se servir de dilutions fraîchement préparées.

Cette lymphe contient une substance active, insoluble dans l'alcool absolu; mais elle contient en outre tous les produits de végétation bacillaire solubles dans la glycérine à 50 pour 100; suivant Koch, cette substance active semble être un dérivé des albuminoïdes; il n'y aurait aucun avantage à l'employer à l'état de pureté: son extraction en élèverait le prix inutilement. Zuelzer a isolé de la lymphe une ptomaine, Crookshank une ptomaine soluble dans l'alcool, qui paraît différente de celle de Zuelzer, et une albumose précipitable par l'alcool.

1. *Deutsche med. Woch.*, 13 janvier 1891.

A. MANQUAT, *Thérapeutique*, 2^e éd.

Avant d'aller plus loin, résumons les deux points acquis jusqu'ici : 1° les *propriétés pyogènes de la lymphe*; fait qu'Arloing avait entrevu antérieurement¹; 2° la *non-réinoculabilité de la tuberculose* dans certaines conditions, alors que toutes les expériences entreprises jusqu'alors avaient au contraire prouvé cette réinoculabilité (Charrin, Arloing). Arloing explique cette contradiction, par l'atténuation des cultures de seconde-inoculation dans l'expérience de Koch²; cette explication ressort nettement des importantes expériences de Grancher et H. Martin qui ont réussi à obtenir des cultures inégalement virulentes, celles d'un degré inférieur conférant une certaine immunité à l'égard de celles d'un degré supérieur.³

On peut donc créer l'immunité à un faible degré contre la tuberculose, et donner à l'économie une résistance qui lui permette de triompher quelquefois des bacilles tuberculeux atténués (Arloing).

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — Pris par l'estomac, le remède de Koch n'agit pas; il faut employer les injections hypodermiques. L'homme est d'une susceptibilité extraordinaire à ces injections. Tandis qu'un cobaye sain peut recevoir jusqu'à 2 centimètres cubes, et même plus, du médicament non dilué, sans en paraître influencé, 25 centièmes de centimètre cube suffisent pour provoquer une réaction intense chez un homme adulte bien portant.

Effets généraux, homme sain. — Les effets généraux observés par Koch sur lui-même avec cette dose sont les suivants :

« Trois ou quatre heures après l'injection, surviennent des tiraillements dans les membres, de la lassitude, des envies de tousser, de l'oppression, qui s'accroissent rapidement. Au bout de cinq heures, j'ai eu un grand frisson d'une violence extraordinaire qui a duré près d'une heure. En même temps j'avais des nausées, des vomissements, ma température monta à 39°.6. Au bout de douze heures environ, tous ces accidents s'atténuèrent; la température tomba, et revint à la normale le lendemain. La lourdeur des membres et la lassitude persistèrent quelques jours encore; le point d'inoculation resta un peu douloureux et rouge pendant le même temps.

« La dose au-dessous de laquelle le médicament est sans action sur l'homme sain est un centième de centimètre cube; c'est la quantité contenue dans une seringue de Pravaz, de la capacité d'un gramme, et remplie d'une solution au centième. Presque tous les sujets ont encore à cette dose de légères douleurs des membres et une lassitude qui dure quelque temps. Chez quelques-uns on peut même observer une légère élévation de température allant à 38° et même un peu plus haut⁴ ».

Réaction générale chez les tuberculeux. — L'effet le plus remarquable de ces injections est l'*action spécifique du remède contre le processus tuberculeux*. Tandis qu'un homme sain réagit à peine à une

1. Arloing, *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, Paris, 1888.

2. Arloing, *Les Virus*, p. 375.

3. Grancher et H. Martin, *Acad. des sciences*, 10 août 1890.

4. *Bulletin méd.*, 1890, p. 1009.

dose de 0^{cc}.01, cette quantité produit chez les tuberculeux une vive réaction à la fois générale et locale.

La réaction générale consiste en un accès de fièvre (39° à 41°) qui débute dans la plupart des cas par un gros frisson; « en même temps on observe : excitation à tousser, douleurs dans les membres, grande lassitude, plus souvent nausées et vomissements. Chez quelques-uns, nous avons constaté un léger ictère, et chez quelques autres un exanthème au cou et à la poitrine, ressemblant à celui de la rougeole. L'accès commence quatre à cinq heures après l'injection et dure douze à quinze heures. Dans des cas exceptionnels, nous avons vu se manifester l'ensemble de ces symptômes plus tard, et chez ces malades l'accès était moins intense. Les malades sont légèrement fatigués par l'accès, et, lorsque celui-ci est terminé, ils déclarent généralement se sentir mieux qu'avant le processus¹. »

Ces phénomènes réactionnels ont été confirmés par tous les observateurs (Péan, Cornil, etc.); cependant ils peuvent manquer (Péan, Cuffer, Fraenkel, Lenhartz, etc.); d'autres fois on a observé de l'hypothermie (Ebstein).

La réaction peut s'accompagner d'hématurie et d'albuminurie (Cornil), de peptonurie (Kahler).

Cette réaction est au maximum, suivant les observations de Cornil, quand on a affaire à un tissu atteint d'une tuberculose à évolution rapide et de date récente; elle est nulle ou peu accusée dans les affections tuberculeuses anciennes, arrivées à un stade fibreux².

Réaction locale. — Soit une injection chez un malade atteint de *lupus tuberculeux* de la face. Quelques heures après l'injection faite dans le dos, c'est-à-dire en un point fort éloigné des parties atteintes, les modifications commencent à se montrer, les régions lupéuses se gonflent et rougissent, d'ordinaire même avant le frisson. Pendant la fièvre, cette rougeur et ce gonflement augmentent progressivement et deviennent considérables. Cet état arrive même au point que le tissu lupéux présente çà et là une couleur rouge brun et devient nécrosique. Tout autour se forme une aréole blanche, large d'un centimètre environ, et cette aréole est elle-même entourée d'une zone d'un rouge vif. Quand la fièvre est tombée, le gonflement des régions lupiques diminue peu à peu et disparaît au bout de deux ou trois jours. « Pendant ce temps, les foyers se recouvrent de croûtelles de sérum exsudé et desséché au contact de l'air; ces croûtelles se transforment en croûtes épaisses, qui se détachent au bout de deux à trois semaines, laissant à nu, même après une seule injection, une cicatrice lisse et rosée. Habituellement, il faut faire plus tard de nouvelles injections pour amener la guérison complète d'un lupus. Ce qui est remarquable, c'est que ces phénomènes sont exactement limités aux régions lupiques. Les plus petits tubercules lupéux, ceux par exemple qui sont

1. *Semaine méd.*, 1890, p. 417.

2. Cornil, *Bulletin méd.*, 1890, p. 1091.

cachés dans une cicatrice, décèlent leur présence sous l'influence de l'injection; par contre, les cicatrices qui ne contiennent plus de tubercules lupiques ne donnent lieu à aucune réaction¹. »

Ces réactions locales se retrouvent, mais moins frappantes, quoique toujours perceptibles à l'œil et au toucher, dans les cas de tuberculose des ganglions lymphatiques des os et des articulations.

Koch pensait que ces phénomènes réactionnels devaient constituer par leur constance, dans les cas douteux, un précieux moyen de diagnostic, mais depuis on a observé que la tuberculine provoque également la réaction chez les lépreux, non seulement dans la lèpre tuberculeuse (Babes, Hallopeau), mais encore dans la lèpre systématisée nerveuse (Strauss) et chez les syphilitiques atteints de lésions secondaires (Strauss et P. Tessier²).

Les réactions locales internes que Koch n'avait pu étudier ont été décrites par Virchow d'après 21 autopsies de tuberculeux qui avaient été inoculés³.

Suivant Virchow, l'action du remède de Koch sur les parties lésées est, avant tout, une action irritante se manifestant par une rougeur intense (hyperémie) et une très forte tuméfaction. Ces altérations présentent une grande constance sur les parois des ulcérations et sur les ganglions lymphatiques du voisinage. Les tuméfactions peuvent devenir dangereuses quand elles siègent sur certains organes, le larynx par exemple.

La grande majorité des cas mortels de phthisie ulcéreuse offraient des lésions récentes très étendues, surtout du tissu pulmonaire lui-même; mais on trouvait aussi habituellement, des pleurésies très graves dans la plupart des cas, soit simples, soit tuberculeuses, souvent hémorragiques, parfois doubles.

Les lésions pulmonaires peuvent être groupées en deux catégories différentes: l'une correspondant à l'*hépatisation caséuse*; l'autre consistant en une autre lésion d'origine inflammatoire, dont il est impossible de préciser le signe pathognomonique. La *pneumonie d'injection* ressemble à la pneumonie catarrhale, mais l'exsudat est moins gélatineux, plus aqueux et plus opaque; « il rappelle plutôt les états phlegmoneux. En certains endroits il se condense un peu; par places il présente l'aspect de l'infiltration caséuse, sans toutefois revêtir la consistance sèche de celle-ci. » Au milieu des lésions on trouve parfois des foyers de ramollissement. Cette forme s'est présentée sept fois sur seize cas de phthisie vulgaire.

Virchow a en outre constaté l'*apparition de nouveaux tubercules*, tout en faisant les plus grandes réserves sur leur signification.

Le processus de mortification invoqué par Koch se présente sur beaucoup de points, mais non sur tous; les tubercules submiliaires lui résistent précisément dans beaucoup d'endroits. Le processus peut aboutir, quand

1. *Bulletin méd.*, 1890, p. 1010.

2. *Congrès de la tuberculose*, 3^e section, 1893.

3. *Semaine méd.*, 1891, p. 10.

il siège sur l'intestin, à la perforation; il peut aboutir aussi, dans les voies respiratoires, à la production de masses d'un volume disproportionné avec les voies d'expulsion. Il est acquis que le remède jouit d'une action nécrosante.

La réaction locale ne présente pas toujours cette intensité; on doit considérer la description précédente comme représentant un maximum; néanmoins, elle est constante à un certain degré. Aussi quand les lésions siègent dans le poumon, tous les bruits anormaux s'exagèrent-ils ou deviennent-ils nettement perceptibles s'ils étaient douteux (Cornil).

La réaction reste-t-elle limitée aux foyers tuberculeux? On peut répondre affirmativement pour l'immense majorité des cas, mais non pour la totalité. Dans un cas de Jarisch notamment, où la mort était survenue trente-six heures après l'injection de 2 milligrammes de lymphé, pratiquée pour un *lupus*, outre les réactions péri-tuberculeuses, on trouva les poumons œdémateux et parsemés de nombreux infiltrats pneumoniques disséminés; le cerveau et la moelle présentaient un œdème très prononcé.

La lymphé de Koch a donné lieu à un nombre considérable de travaux qu'il serait superflu de mentionner. Parmi les effets physiologiques étudiés, citons cependant que contrairement à beaucoup de produits bactériens qui paralysent les centres vaso-dilatateurs de la moelle et du bulbe, elle est éminemment vaso-dilatatrice (Charrin).

Mode d'action du remède. — Le remède de Koch n'agit pas comme antiseptique; il « ne tue pas les bacilles des tubercules, mais le tissu tuberculeux ».

Koch suppose qu'il augmente artificiellement la substance nécrosante qu'il croit exister dans les tubercules, et qui entraînerait la mortification graduelle des cellules constituantes du tubercule. « Les tissus devenus nécrosiques dans une étendue plus grande se désagrègeraient, se détacheraient et entraîneraient avec eux les bacilles inclus, partout où les circonstances le permettraient, pour les éliminer au dehors. »

Cette explication est peu admissible, étant donné la faible quantité de lymphé suffisante pour provoquer une réaction locale. Arloing pense qu'il faut prendre en grande considération l'influence phlogogène dans le mécanisme de la curation; la phlogose péri-tuberculeuse devant s'accompagner d'une abondante diapédèse de cellules migratrices, capables de s'attaquer aux éléments nécrosés du tubercule, de les englober et de les faire disparaître.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS. — Koch espérait qu'une phthisie commençante pourrait être guérie d'une manière certaine à l'aide de son remède; cependant il faisait des réserves à cette assertion, notamment au point de vue des récidives.

L'indication la plus simple consistait pour lui dans l'application du traitement dans les cas de phthisie commençante, et d'affections chirurgicales. Le temps n'a pas justifié ces espérances.

Même dans le *lupus* qui semblait devoir être le succès du remède, et sur lequel personne ne met en doute sa merveilleuse rapidité d'action et

son influence cicatrisante (Thibierge¹), on en a abandonné l'emploi. A la suite de l'étude minutieuse de 38 cas, E. Besnier conclut que, *sous le rapport curatif*, l'action du remède, même répété jusqu'à tolérance, est insuffisante dans l'immense majorité des cas pour amener la guérison ; qu'elle n'est ni supérieure, ni même égale dans ses résultats aux procédés de traitement ordinaire dont nous disposons actuellement². Hallopeau concède cependant que le traitement est applicable aux cas de lupus rebelle à tout traitement et en prévenant le malade des dangers que la médication lui fait courir. Il y a contre-indication absolue, s'il existe en même temps des tubercules en abondance dans le poumon ou dans d'autres organes (Cornil).

Dans la tuberculose pulmonaire, on a trouvé plus de contre-indications que d'indications. Les excellents résultats annoncés par Koch n'ont pas été confirmés³.

Ewald considère comme contre-indications : 1° une généralisation trop étendue de la lésion tuberculeuse ; 2° une adynamie ou une faiblesse trop grande des phtisiques ; 3° la forme hémoptoïque de la maladie.

Cornil est plus exclusif encore. Le traitement est inutile, suivant cet auteur, dans les phtisies avancées fébriles avec des cavernes ; il n'empêche pas les hémoptysies, et peut-être favorise-t-il les congestions pulmonaires. Il peut déterminer ou favoriser des épanchements pleuraux lorsque la plèvre est le siège de granulations tuberculeuses ; il est nuisible dans la granulose généralisée et dans les phtisies aiguës pneumoniques. La congestion et l'engouement pulmonaires qui surviennent après chaque injection constituent un danger pour les malades au début de la tuberculose.

Dans les tuberculoses pulmonaires anciennes et limitées, avec apyrexie, il serait dangereux de réveiller le processus inflammatoire.

Il reste une seule catégorie de malades chez lesquels la lymphé pourra être utile, ce sont ceux qui portent des cavernes, et chez qui les bacilles peuvent être éliminés, qui ont peu de fièvre ou qui n'en ont point du tout, et qui offrent une véritable accoutumance à la lymphé de Koch (Cornil, *loc. cit.*, p. 1143). Encore cette dernière indication est-elle contestable.

Quant aux tuberculoses locales du domaine de la chirurgie (tumeurs blanches, abcès ossifluents, maux de Pott, etc.), les résultats sont va-

1. *Soc. méd. des hôp.*, 5 décembre 1890.

2. E. Besnier, *Soc. de dermatologie*, 12 février 1891.

3. Le nombre des bacilles, dit Koch, commençait généralement à baisser quand l'expectoration avait pris un aspect muqueux. Les bacilles disparaissaient alors pour un temps, pour réparaître de temps à autre, jusqu'à ce que l'expectoration cessât entièrement. En même temps les sueurs nocturnes se supprimaient, l'aspect général s'améliorait, et le poids des malades augmentait. « Les malades traités dans le stade initial de la phtisie furent tous délivrés, dans l'espace de quatre à six semaines, de la totalité des symptômes de leur maladie, de sorte qu'on put les considérer comme guéris. » (*Semaine méd.*, *loc. cit.*, p. 418).

riables ; tantôt elles ont été aggravées, tantôt améliorées. En général, l'aggravation se présente lorsque la lésion est profonde et que le pus ne se fraye pas jour au dehors ; il n'y a pas d'aggravation si l'on a affaire à des plaies ou à des trajets fistuleux.

Un assez grand nombre de malades atteints d'affections tuberculeuses du larynx ont pu subir le traitement sans inconvénient (Cornil, Gougenheim) ; néanmoins, il va de soi que le traitement doit être employé avec la plus grande prudence et par un médecin prêt à intervenir chirurgicalement, pour gratter, ou enlever les parties nécrosées du larynx (Cornil), ou pour pratiquer la trachéotomie.

Les lésions intestinales paraissent être une contre-indication absolue en raison du danger de perforation. En présence de pareilles constatations, les essais du traitement de Koch ont été suspendus ; mais on continue l'étude expérimentale de la tuberculine.

3. — Sérothérapie

La sérothérapie est le traitement d'une maladie infectieuse par le sérum de sujets vaccinés, ou immunisés contre la même infection.

Le point de départ de cette méthode est une expérience de Ch. Richet et Héricourt¹. Ces auteurs avaient remarqué que si l'on transfuse à des lapins (animaux très sensibles au *staphylococcus pyosepticus*) du sang de chien (animal naturellement réfractaire à ce microbe), on retarde l'évolution de la maladie. Si l'on vaccine préalablement le chien, on voit l'immunité devenir totale chez le lapin qui a reçu du sang de chien vacciné.

Cette découverte suggéra quelques essais de sérothérapie dans la tuberculose, mais on peut dire qu'elle resta stérile jusqu'au jour où Behring et Kitasato (1890) montrèrent que le sérum des lapins vaccinés contre le tétanos est capable de neutraliser *in vitro* de grandes quantités de toxine tétanique et de conférer aux animaux un pouvoir préventif considérable, et cela sans que le sérum soit bactéricide.

Depuis, le traitement par le sérum a été essayé dans le tétanos, la diphtérie, la pneumonie, la fièvre typhoïde et même le typhus. On ne saurait dire à l'heure actuelle quel avenir est réservé à cette méthode. Jusqu'ici la clinique n'a pas justifié les espérances qu'avaient fait naître les travaux de laboratoire. Peut-être n'avait-on pas suffisamment mesuré la distance qui sépare l'expérimentation, simplifiée artificiellement, de la clinique toujours si complexe. Dans une question aussi neuve, bien qu'elle ait provoqué un véritable amoncellement de travaux, il faut savoir attendre sans découragement comme sans trop d'illusions. Nous nous bornerons à exposer brièvement les termes du problème.

TUBERCULOSE. — Ch. Richet et Héricourt ont montré que l'introduc-

1. Ch. Richet et Héricourt, *Acad. des sciences*, 5 novembre 1888.

tion d'une certaine quantité de sang d'un animal réfractaire à la tuberculose (chien), dans l'organisme d'un animal facilement tuberculisable (lapin), *retarde* les effets de l'inoculation tuberculeuse chez ce dernier. Mais, comme elle n'empêche pas ces effets, les auteurs ont pensé augmenter la résistance du sang du chien en inoculant préalablement la tuberculose à cet animal.

Ce principe a servi de point de départ à des expériences sur l'homme entreprises par Dominici avec du sang de chien, par Bertin et Pick, Lépine, avec du sang de chèvre. Les résultats thérapeutiques ont été chez la plupart des malades une amélioration dans l'état général, le retour de l'appétit et de l'embonpoint. Mais il n'a pas semblé qu'il y eût là un effet spécifique bien marqué. Le sérum agit peut-être simplement comme un excitant de la nutrition dont l'amélioration permet une lutte plus efficace contre l'infection. En définitive, le résultat a été assez médiocre jusqu'ici.

TÉTANOS. — La sérothérapie du tétanos repose sur la démonstration faite par Behring et Kitasato (décembre 1890) que le *sérum des animaux vaccinés contre le tétanos est capable de détruire les toxines du tétanos*. Au mois d'août 1892, Kitasato montra que l'injection de ce sérum antitoxique pratiquée aux animaux avant l'injection de toxine tétanique empêche l'action de cette dernière. Il en est de même si l'injection antitoxique suit immédiatement l'injection toxique; mais le tétanos survient toujours si elle n'est pratiquée qu'après 12 à 24 heures. Ainsi le sérum des animaux vaccinés contre le tétanos détruit les toxines tétaniques, non seulement *in vitro*, mais encore sur l'*animal vivant*; ce sérum jouit en outre d'une action *préventive* contre le tétanos. Behring affirmait d'autre part qu'il était *curateur* et qu'il avait pu guérir, en l'employant, des souris, des moutons et un cheval. Kitasato avait vu de même que, sur dix souris inocuées puis traitées par des injections intrapéritonéales de sérum antitétaniques, cinq avaient guéri.

Vaillard, au contraire, n'avait pas réussi à guérir la maladie par le sérum des animaux réfractaires. Néanmoins, comme l'injection de sérum était inoffensive pour les animaux, elle fut essayée chez l'homme.

Kitasato échoua dans un premier cas (service de A. Baginski). Même insuccès chez deux malades du service de Dieulafoy (Rénon) et chez divers autres de Grancher, Polaillon, Th. Anger, Letulle. Barth et Mayet citent enfin un cas de guérison, Schwartz en présente un autre, mais ce dernier était un tétanos chronique, et dans les deux cas le chloral avait été associé au traitement. Plus heureux les médecins italiens enregistraient une vingtaine de guérisons auxquelles il en faut ajouter quelques-unes observées en Allemagne.

D'une façon générale, les tentatives de traitement faites chez l'homme n'ont pas été concluantes; elles ont échoué dans le tétanos grave. Il convient donc de poursuivre les études et de chercher à « augmenter l'activité du sérum et à concentrer l'antitoxine sous de petits volumes pour en faire pénétrer rapidement de grandes doses. » (Roux et Vaillard).

Roux et Vaillard¹ conseillent, en présence d'un cas de tétanos: d'injecter aussitôt et d'emblée une centaine de centimètres cubes de sérum très actif et d'exciser le foyer d'infection. Administrer encore le lendemain et le surlendemain 100^{cc} de sérum par jour. Si le tétanos est enrayé, après une dizaine de jours, surtout si l'on n'a pas pu enlever le foyer, donner encore du sérum pour prévenir ces retours de tétanos que les auteurs ont signalés chez les animaux.

Il y a différents moyens de vacciner les animaux qui fourniront le sérum antitoxique. Behring et Kitasato emploient le trichlorure d'iode qu'ils injectent à l'animal inoculé de tétanos ou qu'ils mélangent à la toxine tétanique. Un des plus remarquables est celui imaginé par Brieger, Kitasato et Wassermann et qui consiste à faire soit des cultures tétaniques dans de l'extrait de thymus (ces cultures sont asporogènes et très peu toxiques), soit à mélanger l'extrait de thymus à la culture filtrée du tétanos, faite dans le bouillon ordinaire et très toxique; l'extrait de thymus détruit peu à peu la toxicité de la culture. En se servant de ces mélanges après deux jours, à des doses progressivement croissantes, on peut vacciner sans danger les animaux les plus sensibles au tétanos.

Citons aussi le procédé qui consiste à injecter de fortes doses de toxines à une poule (animal réfractaire au tétanos). Après 14 jours, le sérum fourni par la poule manifeste un énergique pouvoir antitoxique (Vaillard).

Roux et Vaillard font leurs inoculations avec des cultures tétaniques en bouillon peptonisé, âgées de 4 à 5 semaines, filtrées sur terre poreuse et mélangées à une solution iodée (solution de Gram).

Nous n'insisterons pas sur les propriétés du sérum antitétanique, nous avons voulu indiquer simplement le principe de la médication. Disons cependant que l'antitoxine est affaiblie par le chauffage à 65° pendant 30 minutes et qu'elle est détruite par un chauffage de même durée à 68°. L'acide chlorhydrique, l'acide lactique en grand excès, les alcalis, la détruisent également (Tizzoni et Catani).

DIPHTÉRIE. — On sait que le bacille diphtérique sécrète une toxine très active qui agit à la façon des diastases, et peut tuer à doses infinitésimales. Les recherches de Brieger et Fränkel, de Behring et Kitasato, de Behring et Wernicke montrèrent qu'il est possible de vacciner le cobaye contre la diphtérie. Puis Behring et Kitasato reconnurent que le sérum d'un animal vacciné jouit de deux propriétés capitales: 1° il détruit la toxine diphtérique *in vitro*; 2° injecté à un autre animal, il rend ce dernier réfractaire au poison diphtérique. On en conclut que le sérum des animaux vaccinés est antitoxique.

Behring chercha à appliquer cette donnée au traitement de la diphtérie. Il constata que des cobayes inoculés avec le bacille diphtérique peuvent être guéris par l'injection de sérum d'un animal vacciné, surtout si le sérum curatif est injecté quelques heures seulement après l'infection.

1. Roux et Vaillard, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1893, p. 110.