

dans le péritoine de l'animal que quelques micro-organismes rapidement annihilés et détruits. En somme, les inoculations constituent un moyen de diagnostic pathogénique, mais ce moyen est assez infidèle et par conséquent insuffisant.

Les injections de tuberculine fournissent des renseignements dont la valeur est incontestable¹. D'après le compte rendu officiel des cliniques en Prusse, les malades atteints de pleurésie, simple en apparence, mais en réalité tuberculeuse, sont presque aussi sensibles aux injections de tuberculine que les malades franchement tuberculeux. Mais l'injection de tuberculine, même maniée avec prudence, suivant les préceptes de M. Grasset, n'est pas toujours exempte de dangers.

Il faut s'entourer de grandes précautions. D'abord le malade doit être complètement apyrétique. Si la température rectale du malade, dit M. Landouzy, prisé quatre fois dans les vingt-quatre heures, démontre l'apyrexie absolue, et dans ce cas seulement, l'épreuve de la tuberculine peut être tentée. Or, un malade atteint de pleurésie aiguë est plus ou moins fébricitant, et n'est donc pas dans des conditions voulues pour être injecté à la tuberculine. La quantité de tuberculine à injecter varie de un dixième à un quart de milligramme dilué dans de l'eau stérilisée; si le sujet est tuberculeux, la réaction fébrile et l'élévation de température commencent douze à vingt-quatre heures après l'injection. Mais il se peut que la dose injectée soit trop minime pour provoquer chez tel sujet la réaction attendue; d'autre part, il se peut qu'une légère réaction se produise en l'absence de tuberculose. Il m'est arrivé il y a quelques années de pratiquer des injections de tuberculine à très faible dose et de n'avoir pas à m'en louer; un de mes malades a eu une perforation du tympan, un autre a eu une poussée au poumon. Je n'ai pas recommencé. Ce procédé donne d'excellents résultats en médecine vétérinaire (Nocard).

L'application de la méthode des cultures à la recherche du bacille tuberculeux dans les épanchements n'a été pratiquée

1. Netter. *Société médicale des hôpitaux*, 31 juillet 1891.

avec succès que tout récemment. Pour obtenir des résultats positifs, il fallait avoir un milieu de culture extrêmement favorable au bacille de Koch. Ce milieu c'est le sang gélosé glycérimé, tel que MM. Bezançon et Griffon l'ont fait connaître¹.

L'incorporation, dans la gélose, de sang de lapin recueilli aseptiquement, fournit un terrain de culture sur lequel se développent abondamment les microbes qui ne poussent pas sur les milieux usuels. Si l'on ajoute préalablement de la glycérine à l'agar-agar, on obtient le sang gélosé-glycériné, à la surface duquel il n'y a qu'à déposer le liquide soupçonné tuberculeux, qu'il s'agisse de pus tuberculeux, de liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire², de liquide pleural, etc.

Au lieu de tubes de culture ordinaire, on peut se servir de petits flacons d'Erlenmeyer, au fond desquels on laisse se figer une couche du mélange de sang et de gélose glycérinée. On peut ainsi répandre à la surface du milieu une quantité beaucoup plus grande du liquide à ensemercer.

Le tube est soigneusement encapuchonné, et placé à l'étuve à 37 degrés. Après trois ou quatre semaines, on voit apparaître quelques colonies qui augmentent de nombre et prennent les caractères suivants: au début, les colonies sont plus petites qu'une tête d'épingle; elles deviennent bientôt plus grosses, en s'accroissant de masses saillantes, sphériques, granuleuses, mûriformes, de

1. Bezançon et Griffon. *Congrès international de médecine*. Paris, 2 août 1900.

2. Bezançon et Griffon. *Société de biologie*, 24 juin 1899.



Culture du bacille de Koch dans un tube de sang gélosé-glycériné.

coloration chocolat, ainsi qu'on le voit sur la figure précédente. Elles sont moins difficiles à dissocier que les colonies tuberculeuses développées sur les autres mélanges.

Au microscope, les préparations montrent des bacilles isolés ou agglomérés, suivant le mode habituel, en moustaches tordues.

Le nombre des colonies visibles à l'œil nu est en rapport avec la quantité d'épanchementensemencé, et surtout avec la richesse de cet épanchement en bacilles.

La culture que je vous présente ici a été obtenue par ensemencement du liquide pleural d'un de nos malades de la salle Saint-Christophe, n° 14; les colonies tuberculeuses ont apparu au vingt-sixième jour. Dans deux autres cas, MM. Bezançon et Griffon¹ avaient ensemencé, dans des tubes de sang gélosé, du liquide de pleurésies aiguës provenant du service de M. Chauffard, et ils avaient obtenu au bout de vingt-huit jours des colonies tuberculeuses de la dimension de têtes d'épingles.

Vous voyez quels services peut rendre la culture du bacille de Koch appliquée au diagnostic des épanchements tuberculeux de la plèvre; déceler ainsi la présence du bacille et l'avoir sous les yeux, voilà qui lève tous les doutes; ce serait le procédé de choix s'il était un peu plus fidèle. C'est un de mes chefs de laboratoire, M. Griffon, qui a été chargé d'ensemencer le liquide de nos pleurésies; si la réussite n'a pas été plus fréquente, c'est probablement parce que le liquide de certaines pleurésies tuberculeuses est très peu virulent, beaucoup moins virulent que d'autres épanchements tuberculeux, ceux des méninges, par exemple; c'est aussi, je pense, parce que nous avons limité l'ensemencement à un seul tube. Il serait préférable d'ensemencer plusieurs tubes ou flacons d'Erlenmeyer avec du liquide pleural puisé à différentes hauteurs: de cette façon, on multiplierait les chances de succès. Pour le moment, ce procédé, malgré sa valeur, ne résout pas d'une façon assez constante le problème tel que nous l'avons posé; il est, néanmoins, un

1. *Société médicale des hôpitaux*, 24 mars 1899.

excellent moyen de contrôle, il est d'application facile, et je vous conseille d'y avoir recours.

Que pouvons-nous attendre du séro-diagnostic? Laissez-moi d'abord vous rappeler ce qu'est le séro-diagnostic de la tuberculose. D'une façon générale, tout séro-diagnostic suppose deux facteurs, qu'il s'agisse d'infection typhique, pneumonique ou tuberculeuse; il faut, d'une part, une culture homogène en milieu liquide, où les microbes vivent séparés les uns des autres; il faut, d'autre part, du sérum du malade infecté, dont le mélange à la culture provoque l'agglutination des microbes.

En 1898, M. Arloing¹, professeur à Lyon, se mit à l'œuvre et rechercha pour la tuberculose un séro-diagnostic comparable au séro-diagnostic de M. Widal pour la fièvre typhoïde. Le problème fut résolu par M. Arloing le jour où il trouva le moyen d'obtenir des cultures homogènes du bacille de Koch en milieu liquide. Je n'ai pas à vous faire ici l'histoire de la question; je rappelle les intéressants travaux de M. Courmont², les recherches de MM. Mongour et Bérard³, la thèse de M. Clément⁴.

Pour se placer dans les conditions les plus favorables de réussite, il faut se servir d'une culture de bacilles tuberculeux âgée de douze jours; c'est la meilleure époque. Une faible quantité de culture est placée dans un tube de petite dimension et de petit calibre. On mélange à cette culture du sérum provenant de sang retiré par piqûre de lancette à la pulpe du doigt. Le mélange est fait de telle sorte qu'il représente une partie de sérum pour cinq parties de culture (mélange à 1/5), ou une partie de sérum pour dix parties de culture (mélange à 1/10), ou une partie de sérum pour vingt parties de

1. Arloing. Sur l'obtention de cultures et d'émulsion homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieux liquides. *Académie des sciences*. Paris, 9 mai 1898 et 16 mai 1898.

2. Arloing et Courmont. Le séro-diagnostic de la tuberculose. *Gazette des hôpitaux*, 1^{er} décembre 1900.

3. Mongour et Bérard. *Société de biologie*, 24 juin et 10 décembre 1898; 15 juillet 1899. — Bérard. De la séro-réaction tuberculeuse. *Thèse de Bordeaux*, 1900.

4. Clément. Séro-diagnostic de la tuberculose. *Thèse de Lyon*, 1900.

culture (mélange à 1/20). On agite le tube afin de favoriser le mélange et on attend l'effet produit. Si le résultat est positif, on voit se produire après un temps variable, de une à cinq heures, le phénomène de l'agglutination. Les couches supérieures du mélange se clarifient, tandis qu'à la partie inférieure du tube s'accumulent des flocons qui donnent à cette couche un aspect trouble qui contraste avec la limpidité des couches supérieures. L'examen microscopique vient confirmer le résultat de l'agglutination et les bacilles de Koch apparaissent réunis en amas au lieu d'être isolés.

Le séro-diagnostic de la tuberculose rend de réels services dans le cas où le diagnostic clinique est douteux ou impossible; MM. Arloing et Courmont en ont cité de nombreux exemples. Il est des tuberculoses pulmonaires qui débent à l'état presque latent et qui échappent pour un temps à nos moyens ordinaires d'investigation; le diagnostic de la péritonite tuberculeuse à forme ascitique est souvent incertain; la tuberculose des os et des articulations est d'autant plus difficile à diagnostiquer qu'elle peut revêtir les formes multiples de l'arthrite aiguë, de l'arthrite sèche, de l'arthrite noueuse et déformante¹; elle peut même simuler le rhumatisme articulaire aigu, alors qu'il s'agit en réalité d'un pseudo-rhumatisme tuberculeux². En pareilles circonstances, le séro-diagnostic a souvent permis de démontrer la nature tuberculeuse des lésions et de redresser des erreurs de diagnostic.

M. Beck et M^{lle} Rabinowich ont publié sur l'agglutination du bacille de Koch un travail dont les conclusions sont un peu différentes des résultats qui ont été obtenus par MM. Arloing et Courmont. Mais, comme le fait observer M. Courmont³, il est essentiel pour faire des recherches comparatives de se servir de cultures qui soient à point voulu; de plus, il ne faut pas oublier que l'échelle d'agglu-

1. Poncet, Bérard et Destot. *Congrès français de chirurgie*, 1897.

2. Bérard et Maillard. Rhumatisme tuberculeux. *Gazette hebdomadaire*, 4 novembre 1900. — Poncet. *Académie de médecine*, séance du 23 juillet 1901.

3. Courmont. *XIX^e Congrès allemand*. Berlin, 16 au 19 avril 1901.

tion n'est pas aussi étendue pour la tuberculose que pour la fièvre typhoïde.

Ce séro-diagnostic de la tuberculose est-il applicable au diagnostic des pleurésies tuberculeuses? Ce côté de la question a été spécialement étudié par M. Courmont, qui a vu qu'on peut obtenir une séro-réaction positive en mélangeant à la culture du bacille de Koch, soit le sérum sanguin, soit le liquide pleural du pleurétique; mélanges à 1 p. 20, 1 p. 10, 1 p. 5.

Le pouvoir agglutinant du sang n'est pas toujours égal à celui de la sérosité; il peut être plus ou moins élevé et exister en l'absence de celui de la sérosité, et réciproquement. La séro-réaction positive est plus rare quand la pleurésie est associée à des lésions graves; elle est plus fréquente au cas de pleurésie tuberculeuse bénigne, curable. Toutefois, dit M. Courmont, la séro-réaction pleurale peut être absente au début de la pleurésie et ne devenir positive qu'au bout d'un certain temps, en général vers la guérison¹. Il a résumé dans le tableau suivant le résultat des séro-réactions positives et négatives avec la sérosité pleurale et avec le sérum sanguin.

| | | |
|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Sur 31 cas ; | Séro-réactions positives | 1 cas à 1 p. 20. |
| avec | | 18 cas (81 p. 100). |
| la sérosité pleurale. | Séro-réaction négative à 1 p. 5 : | 6 cas à 1 p. 10. |
| | | 16 cas à 1 p. 5. |
| | | 8 cas (26 p. 100). |
| Sur 22 cas ; | Séro-réactions positives | 3 cas à 1 p. 20. |
| avec | | 23 cas (74 p. 100). |
| le sérum sanguin. | Séro-réactions négatives : | 9 cas à 1 p. 15, 1 p. 10. |
| | | 6 cas à 1 p. 5. |
| | | 4 cas (19 p. 100.) |

Ces considérations prouvent que le séro-diagnostic appliqué à la pleurésie *a frigore*, soupçonnée tuberculeuse, est un excellent moyen d'investigation; vous l'avez vu réussir chez deux de nos pleurétiques, salle Saint-Christophe n° 3 et n° 9. Il est délicat à manier, et bien qu'il ait été plusieurs fois

1. Courmont. Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux. *Presse médicale*, 11 juin 1898, et *Archives de médecine expérimentale*, novembre 1900.

en défaut chez nos pleurétiques, je crois que le séro-diagnostic de la tuberculose est appelé à rendre de grands services.

On a pensé que la diazoréaction d'Ehrlich pourrait donner quelques renseignements utiles relativement au diagnostic pathogénique des pleurésies tuberculeuses (Clément). La réaction positive a été constatée au cas de pleurésie tuberculeuse (Georgiewski). La question a été étudiée par mon interne, M. Lœper¹, et par M. Oppenheim. Mais la diazoréaction donne des résultats infidèles et ne peut encore être utilisée pour résoudre le problème qui nous occupe. Nous continuerons cette discussion à la prochaine séance.

1. Lœper et Oppenheim. La diazoréaction d'Ehrlich. *Gazette des hôpitaux*, 23 mai 1901.

DEUXIÈME LEÇON

COMMENT SAVOIR SI UNE PLEURÉSIE SÉRO-FIBRINEUSE FRANCHEMENT AIGÜE EST OU N'EST PAS TUBERCULEUSE ? CULTURES — SÉRO-DIAGNOSTIC — CYTO-DIAGNOSTIC

MESSIEURS,

Le travail d'analyse et de critique auquel je me suis livré dans la précédente leçon, vous prouve que plusieurs moyens peuvent nous conduire au diagnostic pathogénique des pleurésies tuberculeuses aiguës. Les inoculations de liquide pleural aux cobayes, la culture de ce liquide dans un milieu de sang gélosé glycérimé, le séro-diagnostic fait avec la sérosité pleurale mélangée en proportions voulues à une culture liquide du bacille de Koch, tous ces moyens *bien maniés* ont une grande valeur, et rendent de réels services. Néanmoins, pour une raison ou pour une autre, ces divers procédés sont trop souvent en défaut, et ils n'arrivent pas toujours à résoudre le problème que nous avons posé : savoir si une pleurésie aiguë, *a frigore*, est ou n'est pas tuberculeuse.

A ce sujet, un nouveau moyen d'investigation vient de surgir : c'est le cyto-diagnostic, ou diagnostic basé sur la qualité des éléments cellulaires qu'on trouve dans le liquide des pleurésies, et dans les épanchements des séreuses en général. Quelques mots d'explication : à l'attaque des agents pathogènes, quels qu'ils soient, certains éléments cellulaires ré-