

arthropathies, hémorragies, entérites, albuminuries, accidents nerveux, troubles des échanges, peut-être même altérations anatomiques du sang, du rein, de divers tissus, etc.; il n'est que juste d'ajouter que ces accidents sont en général dépourvus de gravité, que les inconvénients sérieux sont plutôt du domaine expérimental, lorsqu'on manipule des doses inconnues en clinique. Une chose est en tout cas hors de doute, c'est que ces sérums actionnent l'économie, ses divers appareils; c'est en incitant ces appareils à réagir contre les effets des toxines, comme aussi en agissant sur la circulation, sur la pression, sur la nutrition, sur la dialyse, sur certains principes fixés sous forme de précipités, etc., que ces humeurs interviennent. — J'injecte, à un lapin, un mélange de 2 centimètres cubes de toxine diphtérique et de 1/2 de sérum d'immunisé; je recueille les urines de ce lapin; je les introduis sous la peau de 6 cobayes, en raison de 12 à 15 par animal; j'ajoute 1/5 de sérum à trois d'entre eux; je répète plusieurs fois l'expérience; je constate que ceux de ces cobayes qui reçoivent à la fois et ces urines et ce sérum résistent en général mieux que les autres qui succombent le plus souvent avec des capsules surrénales congestionnées, c'est-à-dire sous l'action de la toxine qui s'est éliminée par les reins sans avoir été détruite. L'antitoxine n'agit donc pas chimiquement, mais par l'intermédiaire de l'économie; son action sur les cellules peut se faire directement, sans système nerveux, sans sécrétion interne, d'après une expérience de Gley et Camus. — De simples solutions minéralisées, ce qu'on appelle à tort des sérums artificiels, jouissent du pouvoir de produire des effets analogues; on commence à entrevoir les raisons de ces effets salutaires, lorsqu'on songe à l'importance de ces éléments minéraux dans la structure ou l'action des ferments, d'après Bertrand!

Cette notion de l'existence, dans les tissus, dans les humeurs de l'économie, de principes capables de jouer un rôle thérapeutique, a conduit à recourir à la transfusion du sang en nature ou au sérum normal, même au sérum artificiel, aux extraits de différents organes, plus spécialement aux extraits du thymus, du corps thyroïde, des testicules, du foie, de la rate, riche en antitoxine, d'après Lépine, pour s'opposer à la marche d'une série d'infections. Kondratieff, Gramatschikoff ont étudié ces questions, indiquant des effets de relèvement, phénomènes souvent passagers. Frantziass signale comme remède de la rage la bile des rabiques; Frazer, Phisalix ont utilisé ce produit normal contre les venins.

Somme toute, les bénéfices retirés de ces procédés, jusqu'à ce jour, sont peut-être suffisamment démonstratifs; toutefois, leur portée est restreinte. Mais il semble bien qu'il s'agisse là, suivant la conception du professeur Bouchard et d'après des expériences que j'ai entreprises avec lui, d'une incitation à la défense⁽¹⁾, en particulier d'une influence nerveuse qui permet l'action des cellules de résistance ou celle des sucs protecteurs, qui empêche, dans une mesure variable, les effets des toxines; d'un autre côté, ces produits normaux sont quelque peu nuisibles aux germes ou à leurs sécrétions; il y a des différences en plus ou en moins entre leurs attributs et ceux des composés analogues empruntés aux réfractaires. — A vrai dire, il importe de voir si ces composés physiologiques, à l'exemple de ces humeurs antitoxiques, n'engendrent pas des accidents; urticaire, arthropathies, hémorragies, entérite, albuminurie, coma, délire, azoturie, amaigrissement, etc. Il faut, du reste, se montrer bien ignorant

(1) C'est un retour à la nature médicatrice. (Voy. BOUCHARD. *Disc. Congrès de Bordeaux*, 1895).

des propriétés toxiques des tissus ou de leurs extraits pour déclarer que ces injections sont fatalement innocentes; l'important est de connaître les doses, puis, de peser le bien et le mal.

Il n'en est pas moins intéressant de remarquer cette préoccupation constante du terrain, de la nécessité de le rendre plus solide, plus résistant; on n'oublie pas le microbe, mais, convaincu des difficultés que l'on rencontre pour l'atteindre d'une façon efficace, on songe à annuler son action, en faisant de l'économie une citadelle inattaquable, invulnérable.

Les progrès de l'heure présente conduisent à cette thérapeutique, comme ils conduisent à s'occuper tant de l'élimination des poisons par le rein, l'intestin, la peau, le poumon, que de leur destruction par le foie, par les capsules surrénales, par les tissus, comme ils conduisent à la nécessité de pousser aussi loin que possible les oxydations, les combustions, comme ils portent à consommer l'oxygène. Ces poisons bactériens s'accumulent çà et là, les uns plutôt dans le parenchyme hépatique⁽¹⁾, les autres dans la gangue splénique, le cerveau, etc.; ils forment, parfois, avec le protoplasma des combinaisons plus ou moins intimes.

Qui donc osera prétendre que l'étude du mécanisme des infections, de la pathogénie des symptômes ou des lésions, est inutile? Qui donc viendra soutenir qu'il convient de s'en tenir à l'observation pure, que l'expérimentation, que les acquisitions réalisées à l'aide de l'histologie, de la physiologie, de la chimie sont sans intérêt au point de vue pratique? Un médecin ne conseillera-t-il pas plus sûrement, en temps plus opportun, une saignée, s'il sait que chez certains infectés le sang, au lieu d'être un liquide nourricier⁽²⁾, n'est plus qu'une dilution de poisons? Celui qui ne veut connaître que la clinique pure, dont nous sommes les premiers à proclamer la prééminence, celui qui systématiquement se refuse à entendre parler de ce qu'il appelle dédaigneusement la médecine des bêtes, celui-là se laissera arrêter par la pâleur des téguments; l'auto-intoxication atteindra ses dernières limites! Mis au courant de la multiplicité des sécrétions bacillaires, de la nature stable des unes, volatile des autres, il ne pensera pas avoir achevé son œuvre, quand il aura supprimé l'une d'elles, il saura suivant les cas s'adresser à tel ou tel émonctoire, aux poumons, au rein, au foie, etc.

Il ne faut pas être exclusif; il ne faut pas se confiner dans une seule préoccupation, malgré son excellence. C'est ainsi qu'il est juste, en dépit des soins à donner au terrain, de continuer à songer aux bactéries, de poursuivre l'étude des composés capables de les atteindre directement, dans la zone où elles fabriquent leurs toxines, et cela malgré la sérothérapie; le simple bon sens suffit à faire conserver les traitements locaux.

Mais, pour ces composés plus que pour les corps capables de faire de la prophylaxie, il semble qu'il est mieux de s'adresser au domaine non microbien. Si les matières vaccinales, terme que nous employons pour abrégé le discours sans lui donner un sens spécifique, sont rares, en dehors des sécrétions parasitaires, il n'en est point ainsi pour les antiseptiques; la plupart de ceux

(1) Ces accumulations ont leur importance, attendu qu'il est bon de savoir, suivant la toxine, quel viscère doit fonctionner, attendu qu'il est bon de savoir s'il faut pousser à l'élimination ou à la destruction. — A cet égard, les synergies des organes entrent en ligne de compte. — D'autre part, si le foie atténue le corps nocif, on se conduira autrement que s'il l'exalte, exaltation qu'il réaliserait pour la toxine de la diphtérie (Teissier, Guinard).

(2) Voy. HAYEM, *Le sang*. — Les modifications dans les infections: fibrine; globules à protoplasma dégénéré, vacuolaire, pigmentaire, graisseux, etc., pour les blancs; les hématies plus ou moins visqueuses ou nombreuses; hémotoblastes; sérum; sels; hémoglobine, etc.

que nous connaissons ne proviennent pas des bactéries. — Découvrir des principes qui, *in vitro*, en proportions réduites, gênent la pullulation des germes, allant jusqu'à les tuer, est chose facile; la difficulté est autre, lorsqu'il faut aller atteindre ces germes dans la profondeur de nos tissus, au sein de nos organes. Près du microbe, il y a la cellule, qui de son côté se montre sensible aux effets de ces antiseptiques, d'autant que ces agents sont bien souvent des poisons, bien qu'on les choisisse aussi peu toxiques qu'énergiquement bactéricides; or, cette cellule demande à être respectée au delà de toute limite. Se contenter de ne pas l'altérer plus ou moins profondément, d'empêcher sa dégénérescence, ne suffit pas; par elle-même, par ses mouvements, par ses sucs, par ses digestions, elle est chargée de lutter contre l'envahisseur, au besoin de l'anéantir. Ce n'est donc point uniquement son existence qui doit être épargnée; ce sont, en plus, ses attributs physiologiques dans leur intégralité.

Pour répondre à ces objections, il faudrait découvrir des médicaments spécifiques, trouver à nouveau des agents, tels que le mercure, le sulfate de quinine, etc.; toutefois, d'une part, il n'est pas toujours aisé de mettre la main sur des composés semblables; d'autre part, dans les affections courantes, de tous les jours, on est souvent en présence de germes ordinaires; la spécificité fréquemment fait défaut; il ne s'agit pas habituellement de ces virus issus du monde extérieur, engendrant constamment le même mal sous l'action de la même cause, un mal ne ressemblant à aucun autre, un mal à symptômes, à lésions pathognomoniques; aussi ces découvertes ne sont pas celles de chaque instant. Pourtant, il est des considérations propres à rassurer, dans quelque mesure, en prouvant que des quantités minimales d'antiseptiques rendent des services; en montrant que pour être utile il n'est pas indispensable d'aller jusqu'à la mort de l'agent pathogène; en établissant par conséquent que des proportions ayant chance de ne pas léser nos organites toucheront pourtant aux parasites.

Rappelons-nous les modifications qu'on impose aux bactéries, quand aux bouillons des parasites chromogènes on ajoute divers corps solubles ou insolubles⁽¹⁾. Plusieurs de ces substances agissent d'abord sur le fonctionnement du microbe; à faible dose, elles retardent ou suppriment l'apparition des pigments; à dose plus élevée leur influence se porte sur le développement qu'elles entravent ou arrêtent; enfin, leur action peut être encore plus marquée, elles arrivent à tuer complètement le germe. Un bacille qui engendre un vert fluorescent se prête très bien à cette démonstration, quand on additionne les cultures de poids variables de naphtol. — Dans un premier tube, qui ne contient que de l'agar pur, ce bacille pullule, sécrète; dans un second, qui renferme 0,40 pour 1000 de naphtol, il se multiplie sans fournir de pigment; dans un troisième, où cette proportion de naphtol atteint 0,80, l'évolution est sensiblement nulle. — On observe aussi, sous ces influences, des changements morphologiques.

Outre ce naphtol, il existe beaucoup de principes jouissant de telles propriétés; rappelons les recherches faites par Charrin et Roger⁽²⁾, avec deux sels de mercure, l'un soluble, le sublimé, l'autre insoluble, le sulfure noir. — En mettant, par litre, 0^{er},005 à 0^{er},01 de bichlorure, on ne modifie guère l'évolution du bacille pyocyanogène; des poids, variant de 0^{er},015 à 0^{er},02, ralentissent

⁽¹⁾ CH. BOUCHARD, Acad. des sc., 24 août 1887.

⁽²⁾ CHARRIN et ROGER, Bull. de la Soc. de biol., 27 octobre 1887, chap. II.

l'apparition de la pyocyanine; néanmoins, ce pigment est aisément constaté le troisième jour de l'expérience. Si on arrive à 0^{er},05, le bouillon reste clair pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures, puis il se trouble, présente une coloration blanche, opaline, qui tend par la suite à devenir jaunâtre. Au delà de cette quantité les phénomènes ne changent plus; on remarque seulement que la transparence est d'autant plus nette que le sublimé est plus abondant; si on ajoute 0^{er},04, le développement a lieu quelquefois, mais difficilement; au-dessus, le milieu devient totalement stérile. A partir de 5 grammes, le sulfure empêche la sécrétion de la matière bleue.

Pour les variations de fonctions comme pour les variations de formes⁽¹⁾, il va sans dire que les chiffres indiqués sont sujets à de nombreux écarts; ils changent suivant la vitalité du parasite, la dose ensemencée, la température extérieure, suivant la composition du milieu; les indications citées n'ont donc qu'une valeur relative. Ce sont les oscillations dans les conditions ambiantes qui rendent plus saisissantes les atténuations, parfois les exaltations des germes, les changements de forme, les diminutions dans la fabrication des gaz, des albumines, des diastases, des nucléines, des pigments, dans les fonctions pathogènes, etc.

Ces considérations montrent qu'il est légitime, en attendant la découverte de nouveaux spécifiques, de conserver l'espoir d'agir utilement, d'autant plus que bien des tentatives ont été poursuivies dans ce sens soit avec un corps donné, soit avec plusieurs, associés de façon à augmenter leur pouvoir parasiticide, sans accroître leur puissance toxique. — Behring⁽²⁾, Boer, d'autres avec eux, ont guéri des animaux diphtériques par l'auro-chlorure de sodium, par la naphtylamine, l'acide trichloracétique, l'acide phénique, etc.; on connaît les vertus de la quinine, du mercure, de l'iode, du salicylate de soude, de la digitale, de la créosote, de l'arsenic, de l'iode dans la pustule maligne, du phénol dans l'érysipèle, etc.

D'autres produits, plus ou moins récemment signalés, peuvent faciliter la tâche. On a recommandé le cantharidate de potasse; divers autres composés, dans lesquels la cantharide joue un rôle, ont été vivement recommandés; tout dernièrement encore, à propos du lupus, on a vanté les effets de ce cantharidate; toutefois, c'est surtout au sujet de la tuberculose que Libreich l'a prôné: il ne semble pas que ces composés aient fait leurs preuves.

Les principes vaso-dilatateurs, comme le nitrile malonique, en laissant aisément sortir les éléments défenseurs solubles ou figurés, les substances anti-coagulantes, d'après Delezenne, combattent l'infection.

Les couleurs d'aniline ont été utilisées dans ce but. On s'est sans doute basé sur ce fait que les bactéries se laissent pénétrer aisément par ces matières colorantes; mais il faut remarquer que l'imprégnation des cellules de l'économie est aussi nette, pour les noyaux du moins, que celle de ces bactéries; on risque donc d'abattre le patient en visant le microbe. — Salomonsen, Madchen ont vu la pilocarpine accroître le pouvoir anti-diphtérique du sang.

Le bicarbonate de soude, d'après Fodor, Zagari, Innocente, etc., agirait efficacement; toutefois, son action s'adresse plutôt au terrain, dont il rend les défenses plus actives que les germes eux-mêmes. On sait aussi qu'il impressionne le foie, qu'il accroît le glycogène, qu'il augmente sa vitalité, partant son énergie à

⁽¹⁾ Si l'on observait mieux les lois de ces variations, on créerait moins d'espèces factices.

⁽²⁾ Deutsche medic. Woch., n° 50, 1890.

annuler les poisons, les toxines, toxines que, dans quelques circonstances, ce foie exalterait, d'après Artaud et Teissier; d'autre part, il facilite les oxydations; il diminue, par ce procédé, la nocuité de divers éléments. — On sait également les heureux effets des solutions aqueuses minéralisées, désignées sous la dénomination de sérums artificiels, bien qu'il n'y ait pas d'albumines; on sait leurs effets sur l'urée, sur la température, la pression, la diurèse, l'activité des échanges, la fixation de certains poisons, l'accroissement de l'état bactéricide ou antitoxique, l'énergie des phagocytes, la dialyse, etc. : c'est là, on ne saurait trop insister, le traitement anti-infectieux commun, général, de Grasset.

Le sulfate de quinine, pour continuer à citer quelques types, en dehors des effets nerveux, toniques, etc., a une action plus nette sur l'hématozoaire de Laveran que sur certaines bactéries; néanmoins, dans une foule d'infections, ce produit est utile. D'un autre côté, au point de vue de l'élimination, il rend d'indéniables services : il pousse les poisons aux émonctoires, au moins dans la malaria; le fait a été expérimentalement établi. Ses vertus antithermiques entrent en ligne de compte, bien que dans des limites données la fièvre puisse être salutaire, suivant Filehne, Cheinisse, etc. Une légère élévation du thermomètre ne va pas sans exciter les phagocytes; mais un trop grand accroissement compromet certains éléments, le muscle, le myocarde, la myosine, en particulier; il faut alors faire de la thérapeutique des symptômes⁽¹⁾.

Le phénol sulfuriciné montre qu'on peut augmenter le pouvoir bactéricide, sans accroître forcément les actions nuisibles aux cellules. Ce corps contient, en effet, environ 50 pour 100 d'acide phénique cristallisé; pourtant, son influence sur les tissus est médiocrement offensive; il possède une légère causticité.

Le mode d'action de ces principes, réputés antiseptiques, est assez variable. Les uns sont des oxydants; les autres des réducteurs; les uns sont des destructeurs du groupe amidé; les autres du groupe aldéhyde : il en est, enfin, qui détériorent directement l'albumine; les acides minéraux sont de ce nombre. — Loew a même basé une sorte de classification sur ces propriétés des antiseptiques.

Les travaux d'Heymans sur le nitrile malonique sont suggestifs au dernier point; on voit dans ces expériences des effets de neutralisation rappelant, par exemple, ceux du sérum d'anguille par le sérum d'un chien immunisé, neutralisation établie par Mosso, Phisalix, Richet, Héricourt, Delezenne, etc.; ces analogies sont peut-être apparentes, car ce sérum de chien immunisé joue le rôle d'antitoxine; or, les antitoxines combattent les toxines par des antagonismes physiologiques plutôt que chimiques. — Avec Desgrez, j'ai entrepris des recherches sur l'influence des sulfites; on a, avec Grosz et d'autres, vanté l'istone, les anti-coagulants.

Il est permis de rapprocher l'eau du groupe de ces agents chimiques; l'eau salée, sorte de sérum artificiel, en permettant des lavages du sang, fournit des moyens de défense auxquels il est bon parfois de recourir. Non seulement ces injections aqueuses activent les éliminations, mais dans des limites fixées elles facilitent les échanges, l'osmose, surtout dans les cas de déshydratation,

⁽¹⁾ L'action des antithermiques varie suivant les infections. La quinine agit sur l'hyperthermie de la fièvre intermittente; elle demeure le plus souvent sans effet sur celle de la pneumonie, inefficacité qui m'avait porté, avec le professeur Arnaud, à essayer des sels de cinchonamine, corps un peu trop toxique. En tous cas, cette diversité dans les effets prouve la diversité dans la genèse de ces fièvres, du moins pour les principes pyrétogènes. — Voy. aussi, pour les antithermiques analgésiques (*Congrès de Bordeaux*, août 1895).

dans le choléra, par exemple; ce principe aqueux, additionné de sel, comme je l'ai vu, grâce à Desgrez, favorise les fermentations, sans recourir aux doses considérables indiquées par Dastre. D'ailleurs, en matière d'injections intra-veineuses ou sous-cutanées, une série d'effets se produisent, sans qu'on puisse saisir nettement leur mécanisme; l'hydrémie, d'après Gatti, change le pouvoir germicide du sérum.

Les bains, l'hydrothérapie, les frictions, l'oxygène, l'électricité, etc., en activant la sortie des poisons, en achevant les combinaisons, en incitant la nutrition, en tonifiant l'axe cérébro-spinal, rendent de réels services. — On ne sait encore ce que réserve l'emploi des courants à haute fréquence, qui sans la moindre douleur permettent d'utiliser une puissance énorme; des expériences entreprises avec d'Arsonval sauront l'établir; on n'ignore cependant pas que la pression, que la vaso-motricité, que la nutrition sont profondément modifiées; il est difficile que de pareils changements ne retentissent pas sur l'infection; d'autre part, Krüger a établi l'influence de ce fluide sur les toxines⁽¹⁾.

Tous ces procédés s'adressent à l'ensemble des tissus, à l'intimité des organes, aux différentes cellules, même à celles qui sont le plus profondément situées et par-dessus tout aux réactions nerveuses. Or, s'il est actuellement peu d'infections générales sur lesquelles la thérapeutique ait une action assurée, il n'en est pas de même de nombreuses infections locales, car en pareille matière il y a, comme l'a justement remarqué Hallopeau, des distinctions capitales à établir.

Plusieurs, il est vrai, de ces déterminations locales, surtout au point de vue du traitement, appartiennent plutôt à la chirurgie; tels sont les abcès, les furoncles, les phlegmons, les érysipèles, les balanites, les vulvites, les urétrites, les cystites, les otites surtout les externes ou les moyennes, les blépharites, les ophthalmies, quelques collections dans telles cavités soumises à l'ouverture, aux lavages, au drainage, au curettage, etc. Pourtant, quelques-unes de ces lésions, en raison de leur siège, relèvent de la pratique médicale : ce sont certaines gingivites, quelques stomatites, des angines, etc. — Ces maladies des parois cutanées ou muqueuses peuvent avoir une grande importance; parfois, en effet, le virus est localisé sur elles, en tant que virus figuré, mais les toxines absorbées se rendent partout, atténuées ici, exaltées plus loin, dans le foie, d'après Teissier et Guinard; la diphtérie en fournit un exemple. Détruire cette localisation, c'est détruire la source du mal; c'est ce qu'on a tenté de réaliser pour quelques affections, spécialement pour la bacillose, etc.; c'est ce que l'on tente aussi chaque jour pour le cancer, et cela en dépit des sérums, même supposés très efficaces. — On a également usé de pratiques spéciales; on a, par exemple, sectionné les nerfs dans le tétanos; ce procédé de Létiévant se trouve justifié par les observations de Gumprecht, de Brunner, qui pensent que le bacille suit ces troncs nerveux, dont Pes a signalé les altérations; aujourd'hui l'injection du sérum, surtout dans le névraxe si tolérant, vaut mieux.

Les moyens d'action peuvent viser des surfaces plus ou moins étendues, surtout celles qui sont en contact avec l'air. Cette thérapeutique a, du reste, une haute portée, car la plupart des infections secondaires partent de ces surfaces. De là, la nécessité de maintenir une propreté rigoureuse de la peau, des cavités génito-urinaires, de divers conduits, par-dessus tout du tube digestif; on peut se borner à l'asepsie, lorsqu'elle paraît suffisante; il y aurait de justes

⁽¹⁾ *Deutsche med. Woch.*, n° 21, 1895.