

ment des tuberculoses locales. Il faut, en second lieu, modifier les réactions de l'organisme atteint. On y arrive par l'injection locale de substances sclérosantes, comme le chlorure de zinc (Lannelongue). En dehors de ce cas particulier, les différents médicaments, si l'on excepte la créosote, n'ont guère donné de résultats encourageants. A peine s'il est besoin de rappeler la vogue éphémère des méthodes prônées récemment : lavements gazeux, inhalations d'acide fluorhydrique ou d'air surchauffé, injection de cantharidate de soude, action des rayons de Röntgen, etc.

On avait pensé aussi qu'on pourrait combattre le bacille de Koch au moyen d'autres microbes. Dans ce but on fit inhaler au malade des liquides chargés de diverses bactéries et notamment du bacterium termo. D'après Perroncito, la vaccination contre le charbon suivie d'une inoculation virulente met les bovidés à l'abri du virus tuberculeux et arrête l'évolution d'une tuberculose antérieure; chez le lapin vacciné contre le charbon, la tuberculose ne donnerait lieu qu'à une lésion locale. Avant de se prononcer sur cette méthode, il faut attendre des faits plus nombreux; car nous ne croyons pas que les résultats de Perroncito soient infirmés par les expériences négatives de Bokenham, puisque cet auteur a opéré sur des cobayes, c'est-à-dire sur des animaux d'une espèce différente. L'emploi des cultures stérilisées de streptocoque, mélangées à des cultures stérilisées de *B. prodigiosus*, a donné quelques succès dans le traitement du loup. Ce sont surtout les formes ulcéreuses qui sont améliorées⁽¹⁾.

Il était tout naturel d'essayer contre la tuberculose l'emploi de microbes atténués ou de matières solubles. L'atténuation du bacille peut être obtenue par divers procédés : putréfaction, action de l'acide phénique dilué, cultures successives à 59°. Les premiers expérimentateurs qui eurent recours à ces agents atténués constatèrent que leur inoculation ne confère aucune immunité aux animaux (Baumgarten) et parfois augmente leur réceptivité (Falk). De même, MM. Grancher et Ledoux-Lebard n'ont pu produire l'immunité en injectant des doses croissantes de bacilles vivants. Reprenant la question avec M. H. Martin, M. Grancher inocula des cultures aviaires affaiblies par le vieillissement, puis arriva progressivement à injecter des cultures actives tuant les lapins témoins en 2 ou 5 semaines. Les auteurs obtinrent ainsi une augmentation marquée de la résistance; mais les animaux n'en succombèrent pas moins au bout d'un certain temps, par suite de paraplégie, de dégénérescences viscérales, etc.⁽²⁾. Nous avons espéré aussi que les animaux qui avaient résisté à une inoculation de tuberculose aviaire auraient acquis une certaine résistance contre la tuberculose humaine. L'expérience, faite sur des cobayes, n'a pas confirmé cette induction. Peut-être cependant avions-nous opéré sur des animaux trop sensibles; MM. Héricourt et Richet, en injectant du virus aviaire, sont arrivés à augmenter la résistance du chien au point de le rendre réfractaire au virus humain. Il est vrai que Straus qui a repris cette importante question n'a pas obtenu les mêmes résultats : les chiens traités au préalable par le virus aviaire succombèrent rapidement quand on leur injecta ensuite des bacilles humains.

D'autres expérimentateurs ont employé des cultures stérilisées. Par ce pro-

⁽¹⁾ HALOPPEAU et ROGER, Action des toxines streptococciques sur le loup. *La Presse médicale*, 1896.

⁽²⁾ GRANCHER et MARTIN, Tuberculose expérimentale; sur un mode de traitement et de vaccination. *Comptes rendus*, 1890.

cedé, M. Daremberg a pu augmenter la résistance du lapin. MM. Héricourt et Richet⁽¹⁾, ont obtenu quelques résultats fort encourageants. Ils stérilisent leurs cultures en les chauffant plusieurs jours de suite à 80° et les injectent dans les veines aux doses de 10 et 20 centimètres cubes. Il est bon de noter que ces cultures sont d'origine aviaire, mais elles ont été inoculées à des lapins, c'est-à-dire à des animaux très sensibles à ce virus.

Huit jours plus tard, MM. Courmont et Dor⁽²⁾ ont communiqué des expériences analogues poursuivies avec le même microbe cultivé dans de l'eau glycinée. La culture, filtrée sur porcelaine, fut injectée à des lapins en même temps que le virus ou quelques jours auparavant; sur quatre animaux ainsi traités, deux semblent avoir acquis l'immunité. Poursuivant leurs recherches, les auteurs ont opéré sur 57 lapins : 9 sont devenus complètement réfractaires; les autres ont succombé plus lentement que les témoins. Les résultats sont semblables chez le cobaye. Enfin, dans quelques cas, les produits solubles du bacille aviaire ont donné l'immunité contre le virus humain.

Voilà, en résumé, trois méthodes qui paraissent chacune avoir conduit à quelques succès relatifs. Il existe enfin un autre mode de traitement, qui a donné lieu à un grand nombre de travaux contradictoires : c'est celui que Koch a fait connaître.

Tuberculines de Koch. — A une des séances générales du Congrès de Berlin, Koch annonça qu'il avait réussi à rendre les animaux réfractaires à l'inoculation du bacille tuberculeux et à arrêter l'évolution de la maladie chez les animaux déjà inoculés. Le 15 novembre 1890, il fit paraître un premier mémoire dans un numéro supplémentaire de la *Deutsche medicinische Wochenschrift*⁽³⁾. Il est à peine besoin de rappeler l'enthousiasme qui accueillit cette communication; dans tous les pays on se mit à expérimenter sur l'homme la nouvelle méthode; les résultats furent assez variables et à l'enthousiasme irréfléchi du premier moment succéda le scepticisme ou l'ironie.

La *lymphe de Koch* ou *tuberculine* est un extrait du protoplasma des bacilles. Pour la préparer on réduit au dixième de son volume une culture tuberculeuse, développée dans du bouillon de veau peptonisé et glyciné; après filtration sur une bougie de porcelaine, on obtient un liquide limpide et brunâtre dont la composition est évidemment assez variable; aussi ne devra-t-on l'employer qu'après avoir vérifié son action sur des cobayes tuberculeux.

Lorsque Koch eut ainsi révélé la nature de la lymphe, il se produisit une déception générale; à la lecture de sa première communication, on avait pensé que ce savant avait trouvé une nouvelle méthode et l'on pouvait espérer que les applications de sa découverte allaient conduire à des résultats thérapeutiques considérables. Or, l'idée d'utiliser les produits bactériens était déjà devenue une notion courante; on vaccinait contre les microbes au moyen de leurs cultures stérilisées et on avait même tenté de se servir de ces cultures pour arrêter ou entraver l'évolution des maladies infectieuses. Il est vrai que sur ce dernier point les résultats n'avaient pas répondu aux espérances; de nombreuses

⁽¹⁾ HÉRICOURT et RICHEL, Expériences sur la vaccination antituberculeuse. *Soc. de biol.*, 1890.

⁽²⁾ COURMONT et DOR, Les cultures liquides du bacille tuberculeux de Koch contiennent des produits solubles vaccinants. *Soc. de biol.*, 1890.

⁽³⁾ R. KOCH, Weithere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1890, n° 46.

recherches démontreraient que les produits vaccinateurs ne sont pas curateurs; introduits dans l'organisme en même temps qu'un virus ou après lui, loin d'en-traver son développement, ils le favorisent et diminuent considérablement la résistance des animaux. Nous avons donc à rechercher si la lymphé de Koch se comporte autrement, si elle est capable de vacciner et de guérir.

Il résulte des recherches de Koch que la tuberculine, comme les autres produits microbiens, n'agit que lorsqu'on l'injecte sous la peau ou dans les veines; introduite par le tube digestif, elle reste sans effet. Son action est d'ailleurs peu marquée quand on l'étudie sur les animaux; un cobaye supporte facilement 2 centimètres cubes de lymphé; tandis que chez l'homme une dose de 0^{cc},25 produit des effets notables; en rapportant le résultat à une même unité de poids, on voit que l'homme est de 1000 à 1500 fois plus sensible à ce remède que le cobaye. C'est donc sur l'homme qu'il faut étudier son action.

Koch eut le courage d'expérimenter sur lui-même; il s'injecta au niveau du bras 0^{cc},25 de sa lymphé. 5 à 4 heures après, il ressentit des tiraillements dans les membres et un vif besoin de tousser; puis survinrent quelques frissons, des nausées, des vomissements, la température atteignit 39°. Au bout de 12 heures, les phénomènes morbides disparurent; il ne subsista qu'un peu de fatigue.

Chez l'homme sain ou chez des sujets atteints d'une affection non tuberculeuse, il faut au moins 0^{cc},01 de lymphé pour produire quelques troubles; la température s'élève alors à 38°.

Or, ce qui donne un véritable intérêt aux réactions déterminées par la tuberculine, c'est qu'elles diffèrent suivant qu'on opère sur un homme sain ou sur un tuberculeux. Dans ce dernier cas, on obtient des effets très intenses en employant des doses minimales, par exemple en injectant 0^{cc},005 à 0^{cc},004 et même 0^{cc},002 ou 0^{cc},001. Pour cela, on dilue la lymphé avec une solution d'acide phénique à 5 pour 1000 et on pratique une injection hypodermique entre les deux épaules. Au bout de 4 à 5 heures, survient un frisson, la température s'élève et atteint 39, 40 et même 41°. Le malade se sent fatigué; il est tourmenté par de la toux, parfois des nausées et des vomissements; il éprouve des douleurs très vives à l'épigastre, dans les membres et les articulations. Dans quelques cas on a vu survenir un léger ictère, une hypertrophie de la rate, des exanthèmes rubéoliformes au niveau du cou et de la poitrine et même un peu de délire. Ces symptômes durent 12 ou 15 heures; mais ils peuvent se prolonger pendant 2 ou 3 jours ou être suivis d'une fièvre secondaire, survenant après cessation de la réaction et relevant d'une infection par d'autres microbes (pneumocoques, staphylocoques), dont la lymphé a favorisé le développement. En même temps que ces troubles généraux, se produit une réaction locale, au niveau des lésions tuberculeuses; on l'apprécie facilement en examinant ce qui se passe dans les cas de lupus. Les parties atteintes se gonflent, rougissent; par places, elles deviennent brunes et se nécrosent. Après 2 ou 3 jours, la rougeur diminue et la lésion se recouvre de croûtes jaunâtres, formées par le sérum desséché à l'air; 2 ou 3 semaines plus tard les eschares se détachent et laissent, dans les cas favorables, une cicatrice de bonne apparence; généralement il faut plusieurs injections pour obtenir ce résultat. Dans les cas de tuberculose ganglionnaire, osseuse ou articulaire, les réactions sont moins saisissantes, mais elles sont toujours perceptibles.

Il était donc permis d'espérer que la lymphé pourrait servir au diagnostic de

la tuberculose et permettrait d'établir la nature d'une lésion suspecte ou de reconnaître si un foyer ancien était véritablement guéri.

Ce qui diminue notablement la valeur spécifique du médicament, c'est qu'on l'a vu déterminer de vives réactions en dehors de la tuberculose; c'est ce qui s'est produit chez des sujets atteints de cancer, de syphilis, de scarlatine, de cystite blennorrhagique, de lèpre, d'actinomycose. Plusieurs auteurs, et particulièrement Maydl, ont observé une réaction typique chez des gens bien portants qui avaient reçu seulement 1 ou 2 milligrammes. Réciproquement, l'injection ne détermine pas toujours de réaction chez les phthisiques. Tantôt ce sont les phénomènes généraux qui manquent, tantôt les phénomènes locaux. Dans quelques cas, il est vrai, on a vu la réaction se produire en augmentant la dose ou en introduisant le liquide dans les veines (Baccelli). Ailleurs, la réaction a été irrégulière; elle est apparue tardivement, au bout de 12 à 15 heures, ou bien elle s'est prolongée pendant plusieurs jours.

D'un autre côté, diverses substances, microbiennes ou non, peuvent produire chez les tuberculeux des troubles semblables à ceux que détermine la lymphé. Les injections de sérum artificiel sont souvent suivies de réactions marquées. Mais c'est surtout par l'emploi de produits microbiens qu'on obtient les effets les plus nets: c'est ce qu'a établi Metchnikoff en se servant des cultures stérilisées du vibron avicide. Charrin, en injectant à des tuberculeux, dans un but thérapeutique, quelques gouttes d'une culture pyocyanique stérilisée, a déterminé des troubles semblables à ceux qui suivent l'introduction de la tuberculine. Enfin les nombreuses expériences de Buchner et de Rømer établissent que les protéines provenant du bacille pyocyanique, du prodigiosus ou du pneumo-bacille se comportent chez les animaux tuberculeux comme le fait la lymphé: elles produisent les mêmes troubles, elles entraînent la mort avec les mêmes lésions. La cantharidine, préconisée par Liebreich, agit aussi comme la lymphé de Koch et semble d'ailleurs exposer aux mêmes dangers.

Nous pouvons donc conclure que l'action de la lymphé de Koch n'est pas absolument spécifique: d'autres substances se comportent comme elle, et elle n'agit pas exclusivement sur les lésions tuberculeuses.

Pourtant quelques auteurs pensent qu'on pourrait en tirer encore quelque profit, au moins chez les animaux. Les vétérinaires allemands, qui ont étudié son action sur les vaches tuberculeuses, ont obtenu des réactions avec des doses de 0,1 à 0,05 qui, chez les vaches saines, ne déterminent aucun trouble. M. Nocard, dans une série de recherches, dit également s'être bien trouvé de l'emploi de la tuberculine. Mais les résultats de M. Arloing sont moins favorables et commandent une certaine réserve.

Si on peut s'en servir en médecine vétérinaire, son usage, comme moyen de diagnostic, nous semble devoir être proscrit chez l'homme: nous verrons, en effet, que cette substance est extrêmement dangereuse, et les bénéfices qu'on pourrait tirer d'une pareille exploration ne seraient pas compensés par les risques qu'on ferait courir au malade.

Arrivons maintenant à la deuxième question: la lymphé de Koch peut-elle donner à des animaux sains l'immunité contre une inoculation tuberculeuse?

C'est ce que Koch a affirmé, et, dans sa première communication, il rapporte une expérience qui semble avoir servi de point de départ à ses recherches. Il soutient, contrairement à M. Arloing, que, chez un cobaye tuberculeux, une réinoculation du virus ne détermine qu'une lésion légère, sans tendance à la