

l'albuminurie et l'urobilinurie (Cavallero), la peptonurie; ce dernier symptôme dépend bien du médicament lui-même, puisqu'on a pu l'observer chez des sujets sains (Kahler) ou chez des animaux normaux (Bouchard). Dans d'autres cas, les phénomènes sont plus sérieux : c'est du délire passager ou même des psychoses permanentes (Jolly); de l'angine de poitrine, des pertes de connaissance, du coma; enfin on peut voir survenir une tendance au collapsus cardiaque, avec cyanose, refroidissement des extrémités, faiblesse et irrégularité du pouls; il peut même se produire des lésions permanentes de l'endocarde (Hallopeau).

C'est seulement lorsque les altérations sont superficielles et que les parties mortifiées peuvent s'éliminer facilement que le remède est assez bien supporté. Les accidents sont en effet plus rares lorsqu'on se sert de la lymphe contre la tuberculose cutanée, la tuberculose de la conjonctive, du nez, de la bouche, de l'intestin; au niveau du larynx son action doit être surveillée de près; enfin pour le poumon on ne peut l'employer que si les lésions sont peu avancées ou si les excavations communiquent largement avec les bronches. Remarquons du reste que si les tissus altérés ne peuvent s'éliminer au dehors, on n'obtiendra jamais d'effets favorables. M. Cornil, dans la tuberculose articulaire, a vu se produire au niveau des jointures malades un gonflement énorme et fort douloureux; au bout de quelque temps, les manifestations se calmèrent, mais il ne survint aucune amélioration. Au contraire, on a obtenu de bons résultats dans quelques cas où l'on a pu intervenir chirurgicalement.

Les dangers auxquels la lymphe expose sont-ils compensés par les bénéfices que peut en tirer le malade? La réponse n'est plus douteuse actuellement.

Même dans les tuberculoses externes, l'amélioration, quand elle s'est produite, n'a été le plus souvent que relative et passagère. Dans les cas de lupus, c'est-à-dire dans les cas où on a obtenu les meilleurs résultats, il n'y a que les nodules superficiels qui s'éliminent; ceux qui occupent la profondeur ne peuvent être rejetés, et bientôt les malades ne présentent plus de réaction à leur niveau, même quand on emploie les doses de 0<sup>cc</sup>,08. Rien n'est instructif, à cet égard, que la lecture du rapport que M. Besnier a rédigé au nom de la commission de l'hôpital Saint-Louis. Le traitement a porté sur 58 cas de lupus : fréquemment une amélioration est survenue, surtout dans les formes ouvertes de la maladie; mais cette amélioration n'a pas été durable et l'affection a repris son cours; parfois elle s'est aggravée.

Ainsi, même sur ces tuberculoses atténuées, le traitement de Koch est souvent inefficace; il peut être dangereux dans les autres cas; aussi conçoit-on que, peu à peu, on ait abandonné l'usage de la lymphe.

Il serait pourtant injuste de condamner la méthode. Si la tuberculine, prise dans son ensemble, est plus nuisible qu'utile, on peut espérer qu'on arrivera un jour à séparer les substances curatives qu'elle semble renfermer. C'est ce qu'a d'abord essayé Koch, avec l'aide de Proskauer et Brieger; mais la substance qu'il a obtenue donne lieu aux mêmes dangers que la tuberculine brute et n'est pas plus recommandable. W. Hunter a annoncé au Congrès de Londres de 1891, qu'il avait isolé de la tuberculine trois substances actives : la première, de nature albuminoïde, est hyperthermisante; les deux autres sont des albumoses dont l'une possède un pouvoir phlogogène, dont l'autre exerce une action curative. Klebs, Kühne, Röhmer ont poursuivi des recherches analogues.

Dans une communication récente, Koch<sup>(1)</sup> a indiqué une nouvelle préparation de tuberculine. On triture les bacilles desséchés dans un mortier d'agate avec un pilon de même substance. On reprend le magma dans un peu d'eau et on le centrifuge pendant 50 à 45 minutes. Le liquide obtenu est la tuberculine O, qui est analogue à l'ancienne tuberculine brute; elle ne possède pas de propriétés thérapeutiques. On reprend alors le résidu, on le sèche, on le triture de nouveau et, après y avoir ajouté de l'eau, on le soumet à la force centrifuge. Après avoir répété plusieurs fois cette même opération, on a épuisé presque tout le précipité et obtenu une série de liquides qu'on mélange. On a ainsi la tuberculine R qui, contrairement à la tuberculine O, renferme les substances insolubles dans la glycérine.

Cette nouvelle tuberculine est bactéricide; elle ne provoque pas d'abcès et possède le pouvoir immunisant et curateur. Elle doit être employée chez l'homme, d'après Koch, en commençant par des doses minimes; on injectera d'abord sous la peau 1/500 de milligramme de substance solide pour arriver peu à peu à 2/100 de milligramme. Il n'y aurait pas de réaction fébrile.

Nous ne pouvons savoir actuellement quel est l'avenir réservé à cette nouvelle méthode. Cependant, les recherches de contrôle de Letulle et Peron<sup>(2)</sup> ne lui sont guère favorables; celles de Borquier<sup>(3)</sup> démontrent simplement que la tuberculine R peut être maniée sans danger.

Quelle que soit la valeur des applications pratiques, on ne peut nier l'importance, au point de vue de la physiologie pathologique, des recherches de Koch. Les propriétés si curieuses de la lymphe, son action sur les tubercules, les modifications qu'elle détermine à leur niveau, voilà autant de faits d'un intérêt considérable. Aussi souhaitons-nous vivement que les échecs thérapeutiques ne diminuent pas la gloire de la découverte expérimentale.

**Sérothérapie.** — MM. Richet et Héricourt<sup>(4)</sup> ont fait les premiers essais de sérothérapie antituberculeuse en injectant du sang de chien dans le péritoine de lapins inoculés avec des cultures de tuberculose aviaire ou bovine : la quantité de sang transfusé variait de 16 à 41 grammes; la mortalité des témoins fut de 55 pour 100; la mortalité des transfusés de 17 pour 100.

Bientôt, Bertin et Picq<sup>(5)</sup> firent des tentatives analogues avec du sang de chèvre, animal réputé réfractaire à la tuberculose; ils réussirent, en employant 2<sup>gr</sup>,5 par kilo, à entraver ou arrêter le développement de la maladie.

On ne tarda pas à appliquer ces résultats à la clinique. Bertin et Picq<sup>(6)</sup>, Bernheim<sup>(7)</sup>, Lépine<sup>(8)</sup> se servirent du sang de chèvre qu'ils injectèrent sous la

(1) KOCH, Ueber neue Tuberkulinpräparate. *Deutsche med. Wochenschrift*, 4<sup>er</sup> avril 1897.

(2) LETULLE et PERON, La nouvelle tuberculine de Koch. *La Presse médicale*, 21 août 1897.

(3) BORQUIER, La nouvelle tuberculine R et son emploi, en particulier dans la tuberculose pulmonaire. *Thèse de Paris*, 1897.

(4) HÉRICOURT et RICHEL, Influence de la transfusion péritonéale du sang de chien sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. *Soc. de biol.*, 2 mars 1889. — Nombreuses notes dans les Comptes rendus de la même Société depuis 1889.

(5) BERTIN et PICQ, Sur l'influence de la transfusion du sang de chèvre sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. *Académie de médecine*, 15 sept. 1890.

(6) BERTIN et PICQ, De la transfusion du sang de chèvre comme traitement de la tuberculose. *Soc. de biol.*, 29 déc. 1890. — Traitement de la phtisie pulmonaire par les injections du sang de chèvre. *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1891, p. 418.

(7) BERNHEIM, Injections sous-cutanées de sérum de sang de chèvre. *Ibid.*, p. 450.

(8) LÉPINE, Sur l'application à l'homme de la méthode de traitement de la tuberculose de Richet et Héricourt. *Semaine médicale*, 21 janv. 1891.

peau ou dans les veines : Héricourt et Richet <sup>(1)</sup>, Héricourt, Langlois et Saint-Hilaire <sup>(2)</sup> pratiquèrent des injections sous-cutanées de sang de chien et firent ingérer aux malades des confitures préparées avec le sang; on obtint ainsi un certain nombre de résultats qui parurent encourageants. Feulard <sup>(3)</sup> observa une amélioration de l'état général des lupiques auxquels il injectait du sérum de chien et, dans 5 cas, il obtint la régression de lésions locales. Enfin M. Pinard <sup>(4)</sup> se trouva bien de l'emploi du sang de chien chez les enfants issus de parents tuberculeux.

Malgré ces résultats encourageants, l'usage du sang des animaux normaux ne devait pas conduire à une méthode définitive. Presque jamais le sérum des êtres naturellement réfractaires n'a de véritable pouvoir curateur; c'est que l'immunité naturelle est toujours contingente et qu'elle est loin d'être absolue. En matière de tuberculose, cette loi est d'autant plus exacte que nous ne connaissons pas un seul mammifère qui soit vraiment doué d'une résistance notable. Le sérum des gallinacés, les seuls animaux qui jouissent d'une certaine immunité, ne possède pas non plus le pouvoir d'enrayer l'évolution de la tuberculose chez les mammifères auxquels on l'injecte.

Les extraits d'organes, expérimentés par Silvestrini et Baduel, par Cadiot, Gilbert et Roger, ne se sont pas montrés plus efficaces.

Nous pouvons donc conclure de toutes ces expériences, qu'on n'a pas trouvé jusqu'ici un seul animal capable de fournir des substances utilisables contre la tuberculose.

On est dès lors conduit à rechercher si par différents procédés on n'arriverait pas à conférer artificiellement au sérum de certains animaux un pouvoir thérapeutique. Bien des tentatives ont été faites dans cette voie. Malgré leur multiplicité apparente, les procédés employés peuvent se ramener à trois : 1<sup>o</sup> emploi de cultures vivantes; 2<sup>o</sup> emploi de cultures stérilisées; 3<sup>o</sup> méthode mixte, mettant à profit les produits solubles et les cultures vivantes.

1<sup>o</sup> *Sérum provenant d'animaux traités avec des cultures vivantes.* — Ce procédé a été diversement utilisé. MM. Héricourt et Richet, ayant obtenu une immunité relative chez les chiens qui avaient reçu de la tuberculose aviaire, furent tout naturellement conduits à étudier l'action thérapeutique de leurs humeurs. Ils se servirent de la sérosité qu'on obtient en inoculant sous la peau de la tuberculose aviaire chez le chien; ce liquide, auquel les auteurs donnent le nom de *phymoserum* <sup>(5)</sup>, débarrassé des leucocytes qui s'y trouvent, se montre doué de propriétés vaccinales très nettes pour le lapin.

Mais les auteurs semblent avoir renoncé à cette méthode pour préparer un *néosérum* avec des animaux inoculés de tuberculose humaine.

Le procédé de MM. Héricourt et Richet consiste à inoculer des animaux peu sensibles, âne ou chien, avec de la tuberculose humaine. Dans une première

<sup>(1)</sup> HÉRICOURT et RICHEL, Technique des procédés pour obtenir du sérum pur d'un chien et innocuité des injections de ce liquide chez l'homme. *Soc. de biol.*, 17 janv. 1891.

<sup>(2)</sup> HÉRICOURT, LANGLOIS et SAINT-HILAIRE, Effets thérapeutiques des injections de sérum de chien (hémocène) chez l'homme dans le cours de la tuberculose. *Ibid.*, 24 janv. 1891.

<sup>(3)</sup> FEULARD, Sur la valeur thérapeutique du sérum de chien. *Soc. franç. de dermatologie et syphilographie*, juillet 1891.

<sup>(4)</sup> PINARD, Documents pour servir à l'histoire des injections de sérum de chien pratiquées chez les nouveau-nés issus de tuberculeuses. *Annales de gynéc.*, nov. 1891.

<sup>(5)</sup> HÉRICOURT et RICHEL, *Études expér. et cliniques sur la tuberculose*, 1891, p. 159.

série d'expériences <sup>(1)</sup>, le sérum fut fourni par un âne ayant reçu, un mois auparavant, une injection de tuberculose humaine virulente; tandis que tous les cobayes témoins étaient morts au bout de 2 mois; sur 4 cobayes traités, 2 étaient encore vivants au bout de 71 jours. Dans une autre note <sup>(2)</sup>, les auteurs annoncent qu'ils ont inoculé des chiens avec des bacilles tuberculeux, préalablement débarrassés de la tuberculine par le lavage; les inoculations furent faites dans les veines et les animaux furent saignés au bout de 10 jours; le sérum servit à traiter une femme de 34 ans, chez laquelle on observa une amélioration très manifeste.

Quelques mois plus tard, MM. Redon et Chenot <sup>(3)</sup> annonçaient qu'on peut entraver la tuberculose des lapins et des cobayes en leur injectant du sérum provenant d'ânes ou de mulets inoculés au préalable avec de la tuberculose et n'ayant présenté aucune lésion à la suite de cette opération. Les résultats furent encore meilleurs en employant le sérum d'équidés traités d'abord par le tannin, puis par du virus tuberculeux actif; « dans ce dernier sérum, l'action antituberculeuse est doublée d'une action antiseptique capable d'entraver le développement des agents de la putréfaction et de la suppuration, associations microbiennes qui compliquent et aggravent si souvent l'évolution de la tuberculose ».

Voilà évidemment des résultats fort intéressants; mais on peut regretter que les auteurs n'aient pas publié leurs recherches avec plus de détails. Nous ne pouvons nous empêcher, en effet, de faire quelques remarques.

Le chien, l'âne, le mulet ou le cheval sont loin de présenter une résistance naturelle aussi marquée qu'on le croit généralement. Dans les cas où des chiens et des chèvres ont supporté des inoculations virulentes, dans ceux où les animaux de ces mêmes espèces n'avaient eu que des lésions fort discrètes, Silvestrini <sup>(4)</sup> n'obtint aucun effet notable en traitant avec leur sérum des cobayes tuberculeux. Avec Cadiot, nous avons essayé, sans plus de succès, le sérum provenant d'un âne, qui présentait, à la suite d'une inoculation de tuberculose humaine, une volumineuse lésion locale; les cobayes qui reçurent le sérum succombèrent même plus vite que les témoins.

Cependant, Broca et Charrin <sup>(5)</sup> ont obtenu chez l'homme des résultats encourageants. Le sérum employé provenait de chiens porteurs d'une lésion tuberculeuse locale; les injections, faites à des malades atteints de lupus ou d'ulcérations fongueuses consécutives à des interventions chirurgicales incomplètes, ont produit une amélioration notable, une rétrocession des lésions.

Comment expliquer ces effets favorables? Faut-il penser que le sérum a simplement agi comme le sérum normal du chien, qui possède aussi la propriété d'améliorer les tuberculoses cutanées? (Feulard). Cette interprétation est admissible, mais il convient peut-être d'invoquer une action comparable à celle de la tuberculine. Il semble, en effet, qu'au cours de la tuberculose, le sang renferme une substance analogue à celle que Koch a extraite des cultures de son bacille; il est possible que le sang de chien tuberculeux représente une

<sup>(1)</sup> HÉRICOURT et RICHEL, Expériences sur la sérothérapie dans la tuberculose. *Soc. de biol.*, 12 janv. 1895, p. 15.

<sup>(2)</sup> HÉRICOURT et RICHEL, A propos de la sérothérapie dans la tuberculose. *Ibid.*, p. 15.

<sup>(3)</sup> REDON et CHENOT, Sérothérapie de la tuberculose. *Ibid.*, 29 juin 1895, p. 495.

<sup>(4)</sup> SILVESTRINI, Contributi agli studi della sieroterapia nell'infezione tubercolare. *Acad. medico-fisica Fiorentina*, 12 fév. 1896.

<sup>(5)</sup> BROCA et CHARRIN, Traitement des tuberculoses cutanées par le sérum de chien tuberculeux. *Soc. de biol.*, 27 juill. 1895, p. 605.