

dilution de tuberculine, trop légère pour provoquer des réactions dangereuses, suffisante pour améliorer les lésions locales. L'explication nous semble d'autant plus admissible que c'est dans le lupus et les tuberculoses externes que la lymphe de Koch a agi le plus efficacement.

Si les cultures virulentes ne semblent pas donner de bons résultats, on peut espérer que les cultures atténuées en fourniront de meilleurs. C'est ce que tendent à prouver quelques recherches publiées par de Schweinitz et Dorset⁽¹⁾. Des chevaux en ont reçu des quantités considérables, jusqu'à 4590 centimètres cubes en 8 mois. Le sérum des animaux ainsi traités a la propriété de prolonger la vie des cobayes tuberculeux, et même d'en sauver quelques-uns.

Sérum d'animaux traités avec des cultures stérilisées, des extraits, de la tuberculine, etc. — Partant de ce principe que la présence d'un poison suscite dans l'organisme la production d'une antitoxine, il était tout naturel de chercher ce que déterminerait chez les animaux l'injection du poison tuberculeux, notamment de la tuberculine.

Héricourt et Richet⁽²⁾ ont opéré avec du sérum ou du lait d'ânesses ayant reçu au préalable de la lymphe de Koch; les animaux traités avec ces produits ont succombé plus rapidement que les témoins.

Quelques mois plus tard, M. Boinet⁽³⁾ annonçait que le sérum de chèvres tuberculisées peut préserver les cobayes auxquels on fait ensuite une inoculation de tuberculose virulente. Le sérum, employé chez des malades, a produit des améliorations dans les tuberculoses légères, mais il est resté sans effet chez les individus porteurs de cavernes, chez ceux qui présentaient des poussées aiguës, fébriles ou avaient des hémoptysies.

La présence d'une antituberculine dans le sang des animaux traités par la tuberculine a été surtout mise en évidence par les recherches de Behring et de Niemann.

Behring⁽⁴⁾, en collaboration avec Wernicke et Knorr, a trouvé l'antituberculine dans le sang d'hommes et d'animaux ayant reçu des quantités progressivement croissantes de tuberculine; pour la mettre en évidence, les auteurs injectent à des cobayes tuberculeux des doses mortelles de tuberculine; ceux qui reçoivent en même temps le sérum ne succombent pas.

Niemann⁽⁵⁾ a publié des expériences analogues; il se sert d'animaux fort différents, chiens, chèvres, cobayes, rats blancs, hérissons, et leur injecte des doses croissantes de tuberculine, ou mieux du précipité obtenu au moyen de l'alcool de façon à se débarrasser de la glycérine; il leur confère ainsi une certaine immunité contre les inoculations virulentes. Il essaye alors le sérum sur des cobayes tuberculeux; voici les résultats: une dose de tuberculine de 0^{sr},4 tue les animaux en 14 à 17 heures; la même dose mélangée à 8 centimètres cubes de sérum tue en 20 à 30 heures; avec 10 centimètres cubes la survie est

(1) DE SCHWEINITZ and DORSET, Some products of the Tuberculosis Bacillus and the treatment of exp. Tuberculosis with antitoxic serum. *Centralb. für Bakt.*, 1897, Bd XXII.

(2) HÉRICOURT et RICHEL, Exp. sur la sérothérapie dans la tuberculose. *Soc. de biol.*, 12 janv. 1895, p. 15.

(3) BOINET, Traitement de la tuberculose humaine par le sang de chèvre inoculé avec de la tuberculine. *Ibid.*, 6 juill. 1895, p. 545.

(4) BEHRING, Leistungen und Ziele der Serumtherapie. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1895, n° 58.

(5) NIEMANN, Ueber Immunität gegen Tuberculose und Tuberkuloseantitoxin. *Centralb. für Bakteriologie*, Bd XIX, p. 214; 21. feb. 1896.

de 22 jours; avec 12 centimètres cubes, de 35 à 42 jours. Enfin 6 grammes de sérum, provenant d'une chèvre qui avait reçu de la tuberculine et des bacilles tués, permirent des survies de 50 à 70 jours.

Maffucci et di Vestea⁽¹⁾ injectent à des moutons 456 à 1670 milligrammes de bacilles tués par un chauffage à 110° pendant 20 minutes. Or, des bacilles vivants mis en contact une demi-heure avec le sérum provenant de ces animaux perdent une partie de leur virulence; les cobayes inoculés avec le mélange meurent beaucoup plus lentement que ceux qui reçoivent les bacilles seuls ou ceux qui reçoivent séparément les bacilles et le sérum; ces derniers survivent cependant un peu plus longtemps que les témoins, mais les différences sont légères.

Il semble donc que, sous l'influence des produits tuberculeux, il se forme dans l'organisme une substance ayant pour effet d'atténuer l'action des toxines tuberculeuses ou même des bacilles vivants; dans ce dernier cas, il faut qu'il y ait mélange *in vitro* des deux produits.

Méthode mixte. — Dès 1892, Babes et Proca⁽²⁾ avaient eu l'idée de préparer des animaux par injection de tuberculine aviaire et humaine, puis de leur inoculer de la tuberculose aviaire, enfin de la tuberculose humaine.

Le sang et le sérum provenant de chiens, lapins, cobayes, vaches, traités de cette façon, neutralisent la tuberculine et sont capables de prévenir ou de guérir la tuberculose des lapins et des cobayes. Leur emploi produirait même des phénomènes heureux chez l'homme: la fièvre cesserait, le poids augmenterait, les lésions cutanées, le lupus notamment, pourraient s'améliorer.

La sérothérapie antituberculeuse chez l'homme; le sérum de Maragliano. — Nous avons dit, chemin faisant, que plusieurs auteurs avaient obtenu chez l'homme des améliorations plus ou moins nettes, plus ou moins marquées; Héricourt et Richet, Boinet, ont utilisé le sérum d'animaux dont ils pensaient avoir augmenté la résistance; Paquin a préparé un sérum d'origine équine; Bloch préconise l'usage du sang de congénères, issu du réseau capillaire sous-cutané. Mais ce sont surtout les recherches de Maragliano qui ont fait entrer la question dans la voie pratique. On se rappelle la retentissante conférence que fit, au Congrès de Bordeaux, le savant professeur de Gênes; l'auteur apportait un grand nombre d'observations recueillies d'une façon minutieuse, et accompagnées le plus souvent de schèmes qui permettaient de suivre les modifications survenues sous l'influence du traitement; il y avait une rétrocession des signes physiques et une diminution graduelle des phénomènes généraux; la fièvre disparaissait, les malades se sentaient soulagés.

Ces résultats soulevèrent quelque incrédulité et de nombreuses critiques. On reprocha à Maragliano de ne pas avoir donné de détails sur le mode de préparation de son sérum et de ne pas avoir poursuivi de recherches expérimentales.

Le savant Italien a répondu par un travail important⁽³⁾, où il établit tout d'abord que les cultures tuberculeuses renferment deux sortes de substances

(1) MAFFUCCI und DI VESTEIA, Exper. Untersuchungen über die Serumtherapie bei der Tuberkelinfektion. *Ibid.*, p. 208.

(2) BABES, Sur la transmission des propriétés immunisantes par le sang des animaux immunisés. *Arch. des Sciences médicales*, 1896, n° 1 et 2. — BABES et PROCA, *Comptes rendus Acad. des Sciences*, 6 janv. 1896.

(3) MARAGLIANO, Le sérum antituberculeux et son antitoxine, *La Presse médicale*, 1896, p. 275.

toxiques : les unes, qu'on obtient en concentrant la culture à 100°, sont représentées par les protéines, provenant du corps des bacilles; ce sont les substances qu'on trouve dans la lymphe de Koch; les autres, qu'on prépare en concentrant dans le vide à 50° la culture filtrée sur la bougie de porcelaine, ce sont surtout des toxalbumines. Or, ce deuxième liquide a une action tout opposée à celle du premier : il fait périr les animaux dans le collapsus, tandis que la tuberculine provoque de l'hyperthermie.

Les animaux qui doivent fournir le sérum, chèvres, ânes, chevaux, reçoivent des doses progressivement croissantes d'un mélange de trois parties du premier liquide et d'une partie du second. Au bout de six mois, l'immunisation est obtenue et, trois à quatre semaines après la dernière injection, on pratique la saignée. Le sérum a la propriété d'annihiler l'action toxique de la tuberculine; chez un cobaye normal, 1 gramme de sérum empêche l'action d'une dose mortelle de tuberculine; chez le cobaye tuberculeux, qui succombe à une dose de tuberculine dix fois moindre, il faut, pour le sauver, injecter 2 à 4 grammes de sérum par kilogramme. Chez l'homme tuberculeux, la dose de tuberculine qui donne la fièvre est neutralisée par 1 centimètre cube de sérum; après le traitement par le sérum, les tuberculeux deviennent insensibles à l'action de la tuberculine, même quand on emploie des doses dix fois supérieures à celles qui, au début, provoquaient des réactions.

Au point de vue théorique, il faut attribuer au sérum de Maragliano une action bactéricide et une action antitoxique; nous renvoyons pour ce point au travail original où l'on trouvera un exposé très clair des expériences de l'auteur, qui semblent conduites avec toute la précision désirable.

Chez l'homme, le traitement, consiste à injecter 1 centimètre cube tous les deux jours; dans les cas fébriles, où il ne se produit pas d'abaissement de la température, on arrive aux doses de 5 et 10 centimètres cubes; si la fièvre disparaît, on revient à la dose de 1 centimètre cube; on y revient même quand les hautes doses n'ont pas enrayé le processus fébrile. On devra arrêter en cas d'hémoptysie.

Un grand nombre de médecins se sont servis du sérum de Maragliano et, il est à reconnaître, les observations qui ont été publiées sont assez favorables à la méthode. Le sérum rendrait service dans 91 pour 100 des cas; il guérirait dans la proportion de 16 pour 100.

Il serait évidemment prématuré de conclure que le sérum de Maragliano est le vrai spécifique de la tuberculose, qu'il est capable d'enrayer le processus morbide. De nombreux faits négatifs empêchent un pareil optimisme. Ce qu'il faut reconnaître, c'est que le médicament, aux doses indiquées par l'auteur, ne semble pas dangereux et est parfois efficace; son usage n'est pas à dédaigner, s'il réussit dans quelques cas.

Mais, avant d'apporter une opinion ferme, il nous faudra attendre le résultat des expériences thérapeutiques poursuivies sur les cobayes tuberculeux. Chez les animaux, en effet, l'infection tuberculeuse est mono-microbienne; chez l'homme, au contraire, le processus est toujours complexe; outre la tuberculose, on doit combattre toute une série d'infections secondaires. C'est là un des points d'achoppement de la sérothérapie antituberculeuse. Le jour où nous aurons un sérum capable de combattre, d'arrêter ou de détruire le bacille de Koch, nous n'aurons pas un sérum infailible contre la phtisie; car, sauf les cas de tuberculose miliaire aiguë, l'infection est mixte et, arrivé à la troisième

période, le malade porteur de cavernes, miné par la fièvre hectique, est plus un pyohémique qu'un bacillaire. A une infection polymicrobienne, il faudrait opposer toute une série de sérums, variant d'un cas à l'autre. On conçoit l'impossibilité, sinon le danger, d'une pareille thérapeutique.

Quelles que soient les surprises que nous réserve l'avenir, les recherches de Maragliano compteront parmi les plus intéressantes qu'ait suscitées l'étude de la sérothérapie antituberculeuse.

CHAPITRE V

PSEUDO-TUBERCULOSES

L'expression de *pseudo-tuberculose* ou *tuberculose atypique*⁽¹⁾ s'applique à une série de faits fort disparates, n'ayant comme caractère commun que l'existence de petites tumeurs dont l'aspect macroscopique rappelle celui du tubercule; autrement dit, on fait rentrer dans ce groupe tous les cas où des lésions granuliques ne sont pas sous la dépendance du bacille de Koch. Il serait tout aussi logique d'y ajouter la morve et certains cas de pyohémie miliaire.

Nous conservons l'expression, parce qu'elle est généralement usitée et que tout le monde s'entend à ce sujet, à la condition de faire suivre le mot pseudo-tuberculose d'une épithète qui serve à spécifier de quelle espèce il s'agit. C'est qu'en effet les pseudo-tuberculoses sont fort nombreuses; on peut les diviser en quatre groupes :

- 1° Pseudo-tuberculoses par substances inanimées;
- 2° Pseudo-tuberculoses par parasites animaux;
- 3° Pseudo-tuberculoses mycosiques;
- 4° Pseudo-tuberculoses microbiennes.

Pseudo-tuberculoses par substances inanimées. — A l'époque où les expérimentateurs s'efforçaient à l'envi de renverser la doctrine de Villemin, on prétendit que toute substance introduite dans les veines ou le péritoine amenait la production de tubercules; c'est ce qu'on pensait obtenir en injectant du pus, des muscles putréfiés, des fragments de tissus, des matières inorganiques, etc. Les résultats semblaient tous concordants, depuis les recherches de Lebert et Wyss jusqu'à celles de Cohnheim et Fränkel, qui devaient plus tard revenir sur leur opinion première et reconnaître la spécificité des tubercules.

Bien des causes d'erreur s'étaient glissées dans les expériences; on avait pris pour des lésions tuberculeuses, tantôt des abcès miliaires, tantôt des infarctus, tantôt enfin des granulations produites par des substances inertes. Ces granulations ont été bien étudiées par M. H. Martin⁽²⁾, qui en décrit trois variétés principales : avec la poudre de cantharide, il se produit des nodules formés par

(1) Voir la revue fort bien documentée de DUCAMP. Les tuberculoses atypiques. *La Semaine médicale*, 1895.

(2) H. MARTIN, Tuberculose des séreuses et du poumon. Pseudo-tuberculose expérimentale. *Archives de physiologie*, 1880.