

Bibliothèque numérique

medic@

**Philibert, André. Titres et travaux
scientifiques**

Paris, Masson et Cie, 1926.

Cote : 110133 vol. CXLIX n° 9

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

D^R ANDRÉ PHILIBERT

PARIS

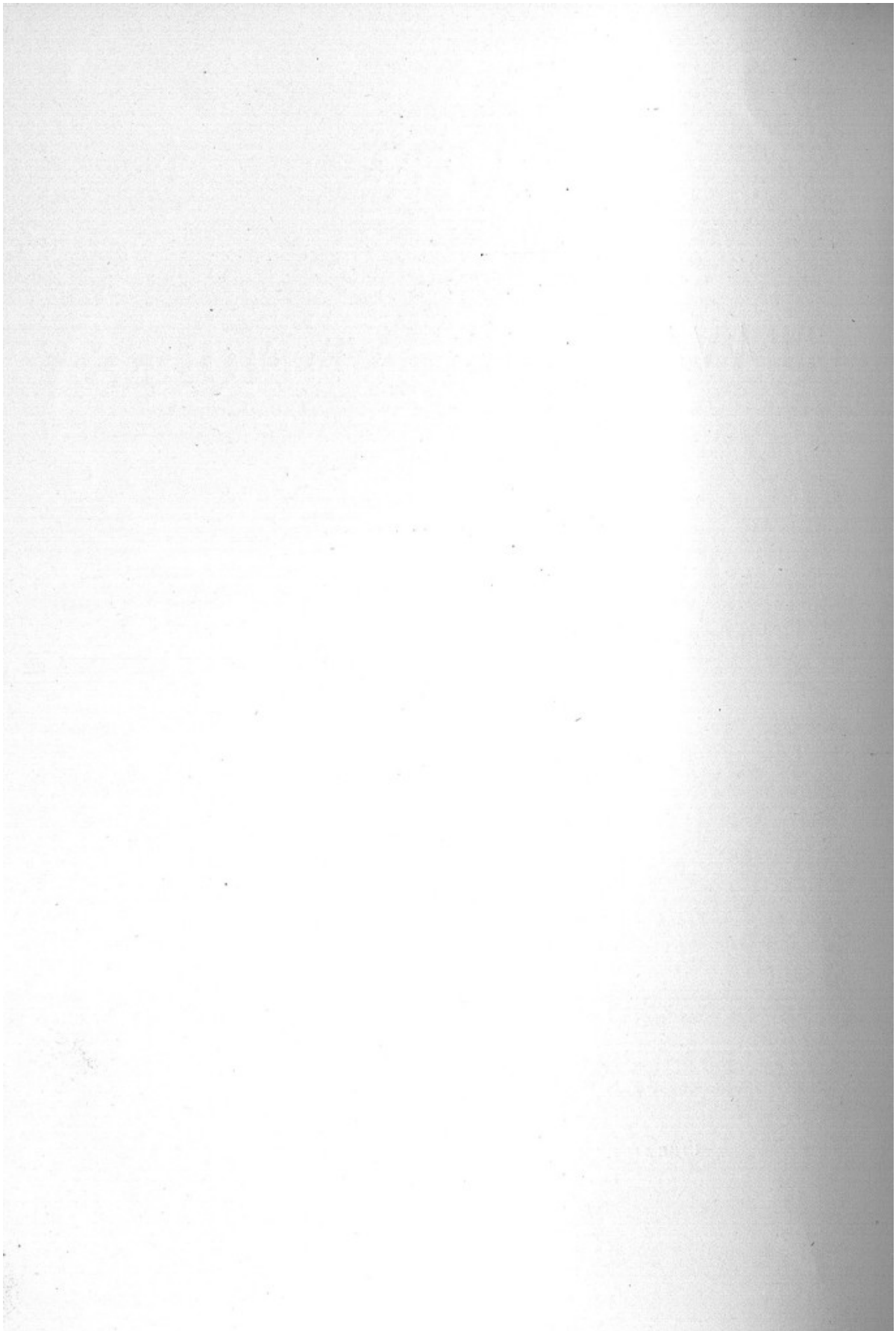
MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1926





TITRES

TITRES UNIVERSITAIRES

Licencié ès sciences naturelles (1894).
Docteur en médecine (1908).
Préparateur à la Faculté de Médecine (1905).
Chef des Travaux pratiques de Bactériologie à la Faculté de Médecine (1919).
Professeur agrégé de Bactériologie (1920).
Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Stansky, 1904. — Prix Oulmont, 1907).

TITRES HOSPITALIERS

Externe des Hôpitaux de Paris (1897).
Interne provisoire des Hôpitaux de Paris (1901).
Interne des Hôpitaux de Paris (1905).
1^{er} prix de l'Internat (Médaille d'or, 1907).

TITRES MILITAIRES

Auxiliaire non mobilisé (classe 1895) en 1914.
Versé, sur ma demande, service armé le 11 août 1914, et affecté soldat de 2^e classe, au 35^e territorial.
Nommé médecin aide-major de 2^e classe le 23 août 1914.
Nommé médecin aide-major de 1^{re} classe le 23 août 1916.

Affectations successives.

I. A L'INTÉRIEUR.

1^o Médecin-chef du Dépôt du 2^e Régiment Étranger, à Blois, jusqu'au 20 octobre 1914.

2° Médecin de l'Hôpital mixte de Blois.

- a) Chargé des contagieux et de médecine générale ;
- b) et du laboratoire de Bactériologie de la 2^e subdivision de la V^e Région (Loir-et-Cher) ;
- c) et (cumulativement depuis le 6 janvier 1916), Médecin-adjoint de Secteur (2^e subdivision de la V^e Région), jusqu'au 4 juillet 1916.

II. AUX ARMÉES.

- 3° Médecin de Bataillon au 235^e Régiment d'Infanterie (Somme) (6^e Armée, 51^e Division), jusqu'au 10 août 1916.
- 4° Médecin au laboratoire de Bactériologie de la 7^e Armée, jusqu'au 13 mai 1917.
- 5° Médecin-chef du laboratoire de Bactériologie annexé à l'Amb. Chir. Automobile n° 5 (Chargé cumulativement à la 6^e Armée de l'enseignement de la Bactériologie aux étudiants, cours en 35 leçons), jusqu'au 15 août 1918.

III. A L'INTÉRIEUR.

- 6° Médecin-chef de Secteur (5^e Secteur, IX^e Région) à Angers, jusqu'au 10 décembre 1918.
- 7° Affecté au Val-de-Grâce et détaché à la Faculté de Médecine (Chef des Travaux), jusqu'au 6 février 1919.

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR (1923)

SOCIÉTÉS SAVANTES

- Membre de la Société pour l'avancement des Sciences.
- Membre de la Société d'Études scientifiques sur la tuberculose.
- Membre de la Société de Pathologie comparée.
- Membre de la Société de l'Histoire de la Médecine.

ENSEIGNEMENT

- Cours de Bactériologie aux Étudiants en Pharmacie (Militaires à la 6^e Armée — 35 leçons — 1917).
- Direction et organisation des Travaux pratiques de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris, depuis décembre 1918.
- Cours supérieur théorique et pratique de Bactériologie, 1918 à 1925.
- Cours de Bactériologie (agrégé). Spirochètes et virus filtrants (virus cytotropes) (15 leçons — 1923).
- Chargé du Cours magistral de Bactériologie (1925).

OUVRAGES MÉDICAUX ET BACTÉRIOLOGIQUES

DIDACTIQUES

- I. — **Traité de Bactériologie.** (Lehmann et Neumann.) Traduction et adaptation françaises (1914).
- II. — **La Tuberculinothérapie.** *Traité de Thérapeutique pratique d'Albert Robin.* (En collaboration avec F. Bezançon.) Tome I (1912), Vigot F^{res}, édit.
- III. — **Septicémies.** *Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée* de E. Sergent, L. Ribadeau-Dumas, L. Babonneix. Maloine, édit. (1921).
- IV. — **Erysipèle.** *Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée* de E. Sergent, L. Ribadeau-Dumas, L. Babonneix. Maloine, édit. (1921).
- V. — **Maladies infectieuses.** *Collection du Précis de Pathologie Médicale.* (En collaboration avec F. Bezançon.) Masson, édit. (1926).
- VI. — **Spirochétoses et Virus filtrants** (Virus Cytotropes). Cours en 15 leçons (1923). En préparation. Masson, édit.
- VII. — **La Bactériologie de la Tuberculose.** En préparation. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- VIII. — **Le Bactériophage.** *Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée* de E. Sergent, L. Ribadeau-Dumas et L. Babonneix. Maloine, Tome V, 2^e édit. (sous-presse).

MANUEL DE BACTÉRIOLOGIE

Nous avons traduit de l'allemand, remanié et adapté l'important manuel de Bactériologie de Lehmann et Neumann, qui, en dehors des espèces microbiennes pathogènes pour l'homme, traite accessoirement des microbes des animaux, de la nature, du sol, etc.... L'un des avantages de ce manuel est de renfermer une sorte de flore, précieuse pour la détermination des espèces dont le nombre est sans cesse grandissant.

Nous avons fait à ce texte de nombreuses additions, portant sur les travaux français souvent oubliés par les auteurs d'Outre-Rhin.

MALADIES INFECTIEUSES

Frappé de l'existence des modalités différentes de l'infection, considérée trop souvent comme unique et soumise à des lois générales, nous avons essayé de confronter les divers types de maladies et les divers genres microbiens admis dans les classifi-

cations. Cette méthode nous a paru fructueuse : tels microbes en effet que les Bactériologistes réunissent en un genre provoquent des maladies dont les symptômes, l'évolution et surtout l'anatomie pathologique, la lésion initiale, sont très voisines. Nous avons été amenés ainsi, avec F. Bezançon, à établir une classification des maladies infectieuses fondée sur la classification microbienne.

Nous séparons ainsi nettement les maladies bactériennes des maladies parasitaires. Dans le premier groupe, nous distinguons encore les maladies dues à des cocci, qui représentent les formes ordinaires de l'inflammation, les maladies dues aux bâtonnets du genre *Bactérium* qui sont, soit des septicémies pures, soit des maladies souvent septicémiques, mais avec des déterminations intestinales, les maladies du genre *Bacillus*, bâtonnets sporulés habitant la terre, qui comprennent le charbon, le tétanos, la gangrène. La diphtérie vient ensuite méritant une place spéciale, puis les maladies dues au genre *Mycobacterium*, comprenant la tuberculose, la lèpre et la morve.

Un second groupe de maladies infectieuses englobe toutes les maladies dues aux champignons parasites.

Un troisième groupe, nettement individualisé, comprend les spirochétoses, septicémies essentielles dues au genre *Treponema*.

Le quatrième groupe englobe les parasitoses animales microbiennes. Forcément disparate, ce groupe se rattache par les trypanosomiasés aux spirochétoses par de nombreuses analogies.

Le cinquième groupe comprend les maladies dues à des virus nouveaux que nous avons proposé d'individualiser sous le nom de virus cytotropes, à cause de leur affinité exclusive pour le protoplasma cellulaire.

Enfin un dernier groupe doit englober les maladies dont les virus sont encore inconnus ou insuffisamment étudiés.

Cette classification n'a pas seulement un intérêt spéculatif. Elle apporte une méthode, qui permet, étant donné la figure anatomique et clinique d'une maladie dont le virus est inconnu, de prévoir la nature de ce virus et d'orienter les recherches vers un groupe déterminé de microbes. Il ne nous paraît pas douteux, à la lumière de cette conception, que le virus ourlien, encore discuté, ne soit un virus cytotrope, dont l'existence est démontrée par les expériences de Mlle Wollstein.

Cette classification présente aussi un intérêt didactique, car elle permet de mieux comprendre et de mieux retenir la symptomatologie des maladies.

Plus encore, elle fait envisager la diversité des processus d'immunité, et souligne de ce fait, en les codifiant, la diversité des procédés thérapeutiques.

INTRODUCTION

Mes premières études ont été des études de science pure. C'est en entendant la parole de maîtres tels que Giard et Yves Delage en préparant une thèse restée inachevée sur la régénération des tissus et des organes, que j'ai pris goût aux grandes questions de biologie.

Je dus quitter la Sorbonne pour préparer sérieusement les concours de médecine, mais les trois années passées au contact d'Y. Delage, avaient fait sur moi une impression profonde et ont exercé une influence décisive sur ma carrière scientifique.

Mon orientation vers la bactériologie, qui me ramenait au laboratoire, se dessina nettement le jour où je devins l'interne de mon maître le Professeur F. Bezançon qui voulut bien m'associer à ses travaux et même dès cette époque à l'enseignement de la bactériologie, enseignement qu'il avait organisé à la Faculté de Médecine, dans le laboratoire de Cornil, en 1901.

*
* *

Toutes mes recherches scientifiques, qu'elles s'appliquent à la bactériologie pure, aux méthodes de diagnostic bactériologique ou aux maladies infectieuses, ont été dominées par le souvenir de mes premières études de biologie générale.

C'est ainsi que, pour la tuberculose, avec F. Bezançon, j'ai compris toute l'importance que pourrait avoir la connaissance exacte du parasite et de son mode d'action sur l'organisme pour mieux connaître la maladie et, partant, sa thérapeutique.

Au cours de mes recherches sur la morphologie du bacille tuberculeux, sur sa vie extra-parasitaire aussi bien que parasitaire, sur sa façon d'infecter aussi bien que de réinfecter l'organisme, j'ai toujours eu en vue le côté biologique du bacille, sans négliger pourtant, chemin faisant, au cours de ces études, les méthodes de laboratoire capables d'assurer le diagnostic de la maladie.

C'est ainsi encore, qu'étudiant les septicémies, j'ai été guidé par ces notions de biologie pour envisager le passage des microbes dans la circulation non pas seulement

A. PHILIBERT.

2

comme un fait dû au hasard, mais comme une aptitude spéciale, un mode d'attaque particulier à certains microbes sanguinophiles qui ne peuvent agir autrement sur l'organisme qu'en provoquant des septicémies essentielles.

C'est encore, pénétré de ces idées, que j'abordai plus tard, au retour de la guerre, l'étude passionnante des virus filtrants et du monde des Spirochètes. J'ai pu montrer que la filtration n'est qu'un caractère accessoire pour les microbes en général, caractère qui ne peut servir à les classer; mais, parmi les virus qui traversent les filtres, j'ai pu individualiser, en faisant appel aux notions de biologie, un groupe de virus hautement différenciés, présentant une affinité cellulaire spécifique, que j'ai proposé de désigner sous le nom de *Virus Cytotropes*.

En appliquant cette conception du rapport étroit qui existe entre la nature du parasite, les lésions anatomo-pathologiques qu'il provoque et la figure clinique de la maladie, on peut pénétrer, par la biologie du microbe, plus avant dans la pathogénie du processus morbide.

Ces conceptions m'ont permis de proposer, avec Bezançon, une nouvelle classification des maladies infectieuses, fondée sur la classification microbienne.

En résumé, dans toutes mes recherches bactériologiques, j'ai pensé qu'à côté de la morphologie du microbe, la connaissance de sa physiologie dans la vie parasitaire devait occuper une place prépondérante dont on peut attendre de fructueux résultats.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PREMIÈRE PARTIE

TRAVAUX SUR LE BACILLE TUBERCULEUX ET LA TUBERCULOSE

I

MORPHOLOGIE DU BACILLE TUBERCULEUX ÉTUDE DES COLONIES TUBERCULEUSES (VOILES)

- I. — Note préliminaire sur la morphologie et les affinités colorantes des corpuscules chromophiles du bacille de Koch. *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 5, séance de mai 1912. (En collaboration avec le P^r F. Bezançon.)
- II. — Recherches sur la virulence du pus tuberculeux, avant et après filtration. *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 1, séance de décembre 1912.
- III. — Étude sur la structure des voiles de bacilles tuberculeux. (Note préliminaire.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 2, séance de mars 1914. (En collaboration avec le P^r F. Bezançon.)
- IV. — Sur la structure des voiles jeunes des cultures de bacilles tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 23 février 1914. Forme \times C. p. 475. (En collaboration avec F. Bezançon et Hauduroy.)
- V. — Les formes non acido-résistantes du parasite de la tuberculose. *IV^e conférence de l'Union internationale contre la tuberculose*. Lausanne, 5-7 août 1924, p. 80. (En collaboration avec F. Bezançon.)

VI. — Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose (structure des colonies tuberculeuses). *Presse Médicale*. (En collaboration avec F. Bezançon.) Janvier 1926.

MORPHOLOGIE DU BACILLE TUBERCULEUX

PRÉAMBULE. — La question de la morphologie du bacille tuberculeux présente un intérêt qui dépasse de beaucoup la simple bactériologie et qui touche aux problèmes les plus importants de la tuberculose elle-même. Ce n'est pas seulement le point de vue diagnostique mais encore, nous semble-t-il, les graves questions de la contagion et de la prophylaxie que la seule morphologie du bacille peut soulever.

Considérer le parasite de la tuberculose comme un bâtonnet, d'ailleurs pourvu de réactions colorantes spéciales, acido-résistant, est un point de vue généralement accepté. Les formes renflées qu'ont rencontrées quelques auteurs, comme Babès, Levaditi, Cornil, Bezançon et Griffon, Friedberger, etc., ne se voient que dans des cas très particuliers, rarissimes, et ne sont pas regardées, à juste titre, comme pouvant entrer en ligne de compte quand il s'agit d'un diagnostic rigoureux.

Cependant, depuis la découverte du bacille tuberculeux, par Koch, la présence et l'existence de formes parasitaires différentes de la forme classique hantent l'esprit des bactériologistes et des médecins. Nombreux sont les cas, en effet, où, dans une lésion de nature indiscutablement tuberculeuse prouvée par la clinique et l'inoculation aux animaux, on ne trouve pas de formes bacillaires. Il en est ainsi dans maint follicule tuberculeux, dans le pus des abcès froids, dans certaines expectorations de tuberculeux fibreux, etc. Bien que les méthodes d'homogénéisation et d'étuvation (voir chapitre 2) aient diminué ces cas dans lesquels la recherche du bacille par l'examen direct reste négative, il n'en est pas moins vrai que, très souvent, le très petit nombre de formes bacillaires rencontrées dans une lésion n'explique que fort mal une tuberculose, parfois même rapide et généralisée, développée chez le cobaye par l'inoculation de ces produits pauci-bacillaires.

Pour savoir si le parasite de la tuberculose ne pouvait pas se présenter sous d'autres aspects que la forme bacillaire acido-résistante, nous avons eu l'idée, avec F. Bezançon, d'aborder cette question par l'étude même de la colonie tuberculeuse sur les milieux de culture. Straus, par le procédé du décalque des jeunes colonies, avait bien vu, après coloration par le Ziehl, que les bacilles étaient séparés par une substance qui prend à peine la couleur et qu'il avait appelée substance unissante. Il est facile de se convaincre, d'ailleurs, qu'en dissociant un fragment de culture sur une lame et en colorant par le Ziehl bleu, on voit, à côté des bâtonnets rouges, de nombreux détritits, plus ou moins polymorphes, colorés en bleu et que l'on avait interprétés comme des bacilles morts.

Pour étudier d'une façon plus précise tous les éléments de cette grosse membrane que constitue la colonie du bacille tuberculeux à la surface du bouillon glyciné qu'en

bactériologie on appelle voile, nous avons eu l'idée de l'étudier par la méthode des coupes histologiques après fixation et enrobage dans la paraffine, afin de ne pas détruire la structure intime de cette colonie.

STRUCTURE DES VOILES DES BACILLES TUBERCULEUX.

TECHNIQUE. — La fixation des voiles que nous pratiquions au début avec l'acide osmique nous a paru ensuite inutile.

Un fragment de voile est plongé dans l'alcool absolu, puis inclus dans la paraffine. Ce fragment est débité en coupes aussi fines que possible, au 300^e de millimètre. Les coupes sont collées ou non et traitées comme les coupes histologiques. Nous avons employé de nombreuses méthodes de coloration, parmi lesquelles deux sont fondamentales : la première est la coloration de Ziehl-Neelsen, classique, rigoureuse (voir chapitre 2), avec recoloration par le bleu, c'est-à-dire une méthode comportant la recherche rigoureuse de l'acido-résistance pour faire la discrimination entre les parties acido-résistantes et les parties non acido-résistantes de la colonie. La 2^e méthode est constituée par la coloration de Fontès qui réalise, en somme, une triple coloration : par le Gram, par la fuchsine et par le bleu.

RÉSULTATS. — Le résultat obtenu par ce procédé d'étude provoque tout d'abord dans l'esprit une surprise bien légitime : si l'on examine de cette façon les coupes de voiles de bacilles humains bien développés à la surface de bouillon glycérimé, en ballon à fond plat, c'est-à-dire dans les conditions les plus favorables pour le développement du microbe, en aérobiose très accentuée, on voit que la plus grande partie du voile n'est pas constituée par des bacilles acido-résistants et, même, que ceux-ci font presque complètement défaut dans les parties nouvellement formées, c'est-à-dire dans celles qui sont à la périphérie et dans les parties supérieures du voile.

Le voile a une épaisseur de plusieurs millimètres et est formé de deux parties : une, en contact avec le bouillon, où les formes acido-résistantes sont nombreuses et une autre, superficielle, où elles sont plus rares, et même, en certains points, font complètement défaut. Ce qui est encore plus caractéristique c'est l'étude de ces prolongements de voiles qui grimpent sur les parois de verre où l'apport nutritif est, certainement, plus difficile ; là, on ne voit presque plus de bacilles acido-résistants.

La plus grande partie du voile n'est donc pas constituée, comme on l'a dit jusqu'ici, de bacilles acido-résistants juxtaposés ou séparés par une vague substance unissante, mais, en réalité, par une charpente qui présente une structure compliquée.

SUBSTANCE CYANOPHILE. — Toute cette charpente, d'abord, possède un premier caractère fondamental : elle n'est pas acido-résistante et prend la coloration bleue. Nous avons proposé de l'appeler provisoirement, pour ne pas préjuger de sa nature, *substance cyanophile*.

Elle se dispose en bandes dessinant des colonnes, des travées qui se recourbent et se rejoignent, délimitant des aréoles claires, plus ou moins circulaires, sur la coupe. Cette substance se tasse en une bande longitudinale, parallèle à la surface du milieu, aussi bien à la base qu'à la superficie du voile. Dans les coupes très étendues des voiles encore minces (sur pomme de terre), on voit que l'ensemble du squelette cyanophile du voile se plisse et se vallonne. Cette disposition n'est plus reconnaissable dans les voiles plus âgés. (Fig. 5.)

La substance cyanophile présente une structure membraniforme et fibrillaire et donne l'impression d'être formée, soit d'une membrane striée, soit plutôt de fibrilles disposées parallèlement et toujours suivant le grand axe des colonnes. De fait, on voit nettement des filaments isolés, aberrants, de l'épaisseur du bacille, mais beaucoup plus longs, qui s'échappent des travées. Ils se terminent quelquefois librement, quelquefois ils sont complètement anastomotiques et rejoignent, à travers l'aréole, les travées voisines.

En d'autres points, on voit des filaments nombreux et courts, perpendiculaires à la surface libre d'une travée, dépassant celle-ci comme un gazon. Ces filaments semblent ne pas présenter de doubles contours ; ils ne paraissent pas être ramifiés, mais deux filaments parallèles peuvent diverger.

SUBSTANCE FUCHSINOPHILE. — BATONNETS ACIDO-RÉSISTANTS. — Dans les régions où l'on voit des bâtonnets acido-résistants, ceux-ci sont disposés dans les travées de substance cyanophile, le long de leur grand axe. Ils sont parallèles entre eux et parallèles à la striation fibrillaire, dans les travées bleues, suivant la torsion de celles-ci.

Ils semblent comme juxtaposés aux filaments, plaqués sur eux, peut être substitués à une partie du filament. Parfois, on voit le bacille accolé à un filament aberrant de substance cyanophile, parfois plusieurs disposés en file. On n'en voit pas qui soient libres, hormis en certains points sur les bords de la coupe et qui paraissent nettement être des accidents dus au rasoir.

Les bacilles sont plus ou moins longs.

Si, au lieu d'étudier les voiles en bouillon glyciné, on étudie les colonies sur d'autres milieux, on voit que, sur bouillon synthétique, sur pomme de terre, l'aspect est sensiblement analogue et l'on retrouve la même prédominance de la substance cyanophile sur les bâtonnets acido-résistants.

Il y a donc, dans la colonie des bacilles tuberculeux, autre chose que la forme bacillaire. L'examen des coupes de voiles permet d'étudier, d'ailleurs, avec profit, un autre élément du bacille tuberculeux, les corpuscules chromophiles.

CORPUSCULES CHROMOPHILES. — Ces corpuscules chromophiles, signalés par Koch dès ses premières recherches sur le bacille, très étudiés autrefois par Babès, Straus, Gram lui-même qui avait signalé leur réaction positive avec la méthode de coloration qu'il avait trouvée, ont été réétudiés par Much et par nous-même.

Ces corpuscules correspondent aux grains fortement réfringents que l'on distingue

dans les bacilles à l'état frais. Leur caractéristique principale est d'être très avides de couleur et de garder le Gram. Nous avons réussi à les colorer par la coloration prolongée pendant 36 heures dans le bleu de Unna, par le Giemsa prolongé et par la coloration vitale de Nakanishi. Mais nous avons constaté qu'ils ne prenaient ni l'imprégnation élective par l'argent, ni les colorants électifs des graisses comme l'acide osmique ou le Soudan.

Ils sont situés à l'intérieur des bâtonnets acido-résistants, mais il en est aussi de libres sur le trajet des filaments. Ils sont parfois disposés en longues files de taille inégale dans ceux-ci ; dans un bacille, on en compte de un à six ; unique, le corpuscule est souvent central ; quand ils sont multiples, il y en a habituellement deux sub-terminaux à chaque extrémité du bâtonnet et cet aspect rappelle grossièrement l'aspect d'haltères du bacille diphtérique. Dans les voiles, ils sont parfois très nombreux et criblent la préparation.

Il est inexact de dire que les corpuscules sont exclusivement gramophiles : ils ont, en effet, une grande affinité pour le violet qui persiste même lorsque l'on ne fait point agir le Lugol. Ils sont d'ailleurs colorables par la méthode de Ziehl-Neelsen par laquelle les corpuscules peuvent être exclusivement ou plus intensément colorés. Ils méritent donc bien le nom de corpuscules chromophiles que nous avons proposé pour eux.

Il résulte donc de ces recherches que le bacille tuberculeux ne se résume pas exclusivement en bâtonnets acido-résistants mais est un parasite beaucoup plus complexe, comportant trois sortes d'éléments : des filaments, formant une charpente sur laquelle se développent les éléments bacillaires, renfermant eux-mêmes des corpuscules chromophiles.

RÉPARTITION DES TROIS ÉLÉMENTS. — *Interprétation. — Évolution du parasite.* — L'étude méthodique des coupes de voiles, suivie presque jour par jour dans la culture, nous a permis de noter l'évolution de ces divers éléments.

Sur les voiles très jeunes, âgés de quelques jours, on ne voit exclusivement que de la substance cyanophile. Sur les voiles âgés de 16 à 25 jours, on voit apparaître dans les parties jeunes, minces, quelques bâtonnets déjà munis de corpuscules chromophiles. Dans les parties épaisses, les bacilles, nombreux dans les parties adjacentes à la surface du milieu, sont très rares dans la partie supérieure jeune qui reproduit l'aspect du voile mince. (Fig. 2 et 3.)

Dans les cultures plus âgées, de 60 jours, les bâtonnets sont aussi plus nombreux dans les parties plus épaisses du voile, mais on trouve alors de très nombreux corpuscules chromophiles, situés en files, dans les travées de substance cyanophile.

Enfin, dans les cultures très âgées, de 200 jours et plus, le voile, épais et gaufré, présente un aspect très particulier : la substance cyanophile constitue encore la trame, mais la striation est beaucoup moins nette et est remplacée par un aspect ponctué : on a l'impression que les filaments cyanophiles, se dégradant peu à peu, se résolvent en petits grains colorés en bleu. Les bâtonnets acido-résistants ont, d'autre part, totalement disparu, mais en revanche, fait capital, les corpuscules chromophiles sont extrê-

mement abondants, innombrables, criblent la préparation, disposés dans les filaments cyanophiles, les travées. (Fig. 4.)

Il semble donc que la colonie de bacilles tuberculeux se développe tout d'abord sous forme de filaments, de substance non acido-résistante, cyanophile, qui, à un moment donné, se chargent des formes bacillaires, c'est-à-dire de la structure spéciale qui donne à ces petits segments la propriété acido-résistante. Dans ces bâtonnets, apparaissent alors les corpuscules chromophiles. Les bâtonnets dégénèrent ensuite assez rapidement pour ne laisser persister que les corpuscules chromophiles.

Dans des conditions particulièrement favorables de nutrition, sur les colonies hémisphériques que l'on peut obtenir, sur rate de veau glycinée, en 5 ou 6 jours, il semble que cette évolution soit précipitée. La coupe d'une de ces colonies, déjà considérable, montre qu'elle est bourrée, dans la trame cyanophile, de bacilles acido-résistants tassés les uns contre les autres.

L'accroissement de la colonie de bacilles tuberculeux paraît donc bien se faire aux dépens des filaments de substance cyanophile : c'est, du moins, la conclusion que l'on peut tirer de notre procédé de coupes suivies en série.

Nous avons pu vérifier le fait par un autre procédé d'investigation. Dans les cultures bien développées de bacilles tuberculeux, en bouillon glyciné, le voile, devenu très lourd, peut facilement être précipité au fond du ballon, dont la surface devient libre. Mais, à ce moment, quelques débris du voile restent à la surface où on les voit flotter. Certains, de la grosseur d'une tête d'épingle, vont donner naissance à une nouvelle culture superficielle. En pêchant avec soin, sans les dissocier, ces fragments flottants et en les déposant à la surface d'une lame, on voit une image tout à fait caractéristique. Après coloration par le Ziehl bleu, se dessine une figure ressemblant grossièrement à une roue : le centre, ou moyeu, est composé par le fragment ancien, avec sa cassure, formé d'un fond bleu de substance cyanophile et de bâtonnets acido-résistants remplis eux-mêmes de corpuscules chromophiles. De ce moyeu, irradie, formant les rayons de la roue, des bandes de substance cyanophile composées de filaments juxtaposés qui naissent de la partie bleue du centre et vont se tasser au loin en se recourbant pour former la circonférence de la roue, circonférence elle-même constituée par une bande de filaments cyanophiles tassés, délimitant des aréoles. Dans cette partie, il n'y a aucun bâtonnet rouge ni aucun corpuscule chromophile. (Fig. 5.)

On surprend ainsi, par ce procédé, les premiers stades du développement d'une culture et l'on voit que ce premier développement se fait aux dépens des filaments bleus.

En définitive, on en arrive à cette notion que la *forme bacillaire acido-résistante n'est qu'une forme transitoire et éphémère du parasite de la tuberculose* ou un épiphénomène au cours de l'évolution du parasite. Il est à rappeler que Koch, lui-même, au cours de ses premières publications, avait insisté sur la vitalité éphémère et purement transitoire du bacille tuberculeux. Celui-ci paraît être un organe de nouvelle formation juxtaposé aux filaments cyanophiles et sa formation est liée à celle des corpuscules chromophiles.

NATURE DES CORPUSCULES CHROMOPHILES. — On a beaucoup discuté sur la nature de ceux-ci : on les a considérés comme des corpuscules chromatiques, des grains de réserve alimentaire, des grains représentant le substratum des poisons des bacilles de Koch, comme des noyaux eux-mêmes. Toutes ces interprétations sont discutables et aucune n'a pour elle de preuves convaincantes. On les a considérés aussi, et Koch le premier, comme des *spores* et cette interprétation paraît être la seule à retenir aujourd'hui. Sans doute, il ne s'agit pas de spores comparables à celles du bacille du charbon ou du vibron septique; elles en diffèrent par leur moindre résistance à la chaleur; mais elles représentent néanmoins des éléments de résistance du parasite et, probablement des éléments de reproduction. Leur formation exclusive à l'intérieur du bâtonnet acido-résistant, leur persistance après la disparition de celui-ci, après même la désintégration de la substance cyanophile montrent bien que le bacille semble être l'organe destiné à produire ces éléments et, d'autre part, qu'ils sont la seule forme vivante et durable de la colonie. Or, les formes de résistance durables doivent être, pratiquement considérées comme des spores.

Nous avons vu que, dans les voiles très vieux, les bacilles ont disparu et que la substance cyanophile est déjà en désintégration, mais qu'elle est bourrée de corpuscules chromophiles. Or une telle culture est, dans certains cas, encore repiquable : nous avons pu en réensemencer une âgée de 21 mois avec succès. Il est donc logique de supposer que ce sont les corpuscules, représentant la seule partie résistante et non dégénérée de cette culture, qui sont l'origine du développement de la nouvelle colonie.

* *

Les formes filamenteuses non acido-résistantes ont d'ailleurs été étudiées récemment par Vaudremer qui les obtint en cultivant le bacille en milieux pauvres, défavorables à sa pullulation. Dans ce cas, il n'apparaît point de bacilles acido-résistants. Il semble donc que, dans des conditions défavorables, le bacille de la tuberculose soit susceptible de végéter sous cette forme, tandis qu'il lui faut, pour produire les bâtonnets et les corpuscules chromophiles, un milieu de culture riche ou la vie parasitaire.

Allant plus loin même, Vaudremer a pu obtenir des filaments cyanophiles analogues dans les milieux pauvres, après filtration sur bougie Chamberland d'une culture de bacille. Cette constatation apporte un élément nouveau à la question de la reproduction du parasite, qui paraît donc pouvoir se faire au moyen d'un élément filtrable et invisible.

La question de la filtration du bacille tuberculeux a été reprise et confirmée par Calmette, Valtis, Bezançon et Hauduroy.

* *

On peut se demander, maintenant, si les éléments de la structure complexe de la colonie du bacille tuberculeux se retrouvent tous dans les produits pathologiques, en

A. PHILIBERT.

3

particulier dans l'expectoration des phthisiques. Pour le bacille et les corpuscules chromophiles, le fait est bien connu, mais les formes non acido-résistantes, filamenteuses, dont la morphologie peut être confondue avec tous les détritits qui se trouvent dans un crachat, peuvent-elles s'y rencontrer?

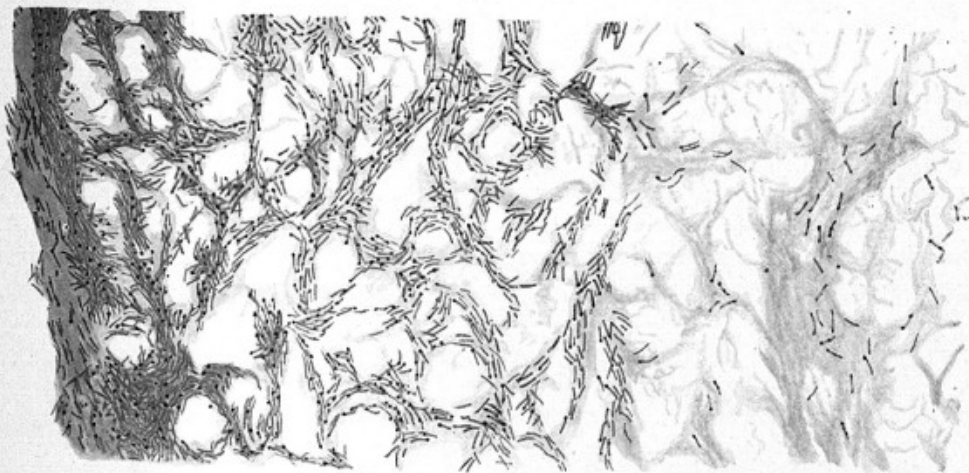
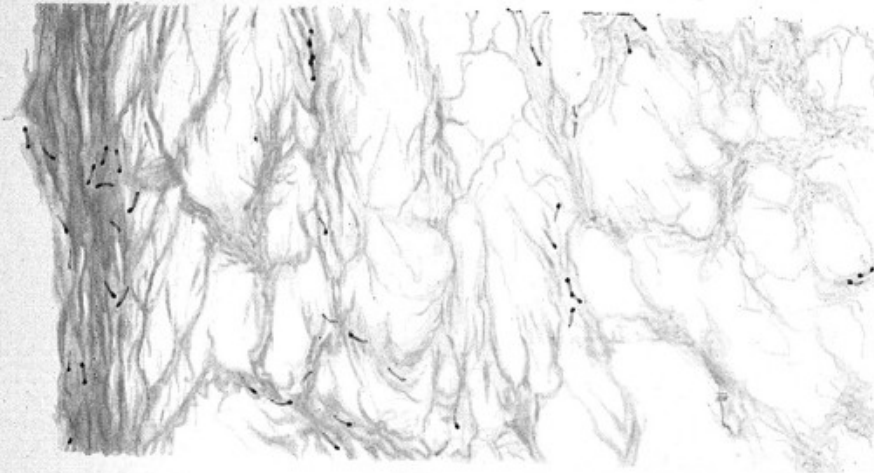
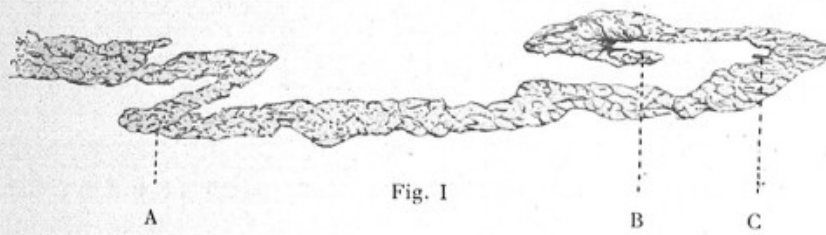
Dans un cas récent, avec Bezançon, nous avons pu voir que, même dans le poumon, même dans l'expectoration, les formes non acido-résistantes, filamenteuses, étaient susceptibles d'être rencontrées. Il s'agit d'une malade atteinte de tuberculose fibro-caséeuse, mais à prédominance fibreuse, à évolution lente, sans signes cavitaires appréciables, qui expectorait depuis plusieurs années de véritables pierres du poumon, lesquelles furent d'abord dures et calcaires et sont maintenant plus molles. L'expectoration, presque fluide, renferme quelques-uns de ces petits grains blanchâtres, tranchant nettement sur la gangue muqueuse qui les entoure. Un de ces petits grains, écrasé et étalé sur lame, s'est toujours montré constitué par de véritables colonies de bacilles tuberculeux; on y voit peu ou pas de cellules, mais des bâtonnets acido-résistants, tassés les uns contre les autres et disposés dans des travées de filaments bleus, anastomosés. L'ensemble donne l'impression d'un des fragments de nos coupes de voiles à l'état adulte. En certains points, les touffes de filaments bleus sont libres et ne renferment que quelques bâtonnets acido-résistants aberrants; dans les bâtonnets eux-mêmes, on constate la présence de très nombreux corpuscules chromophiles.

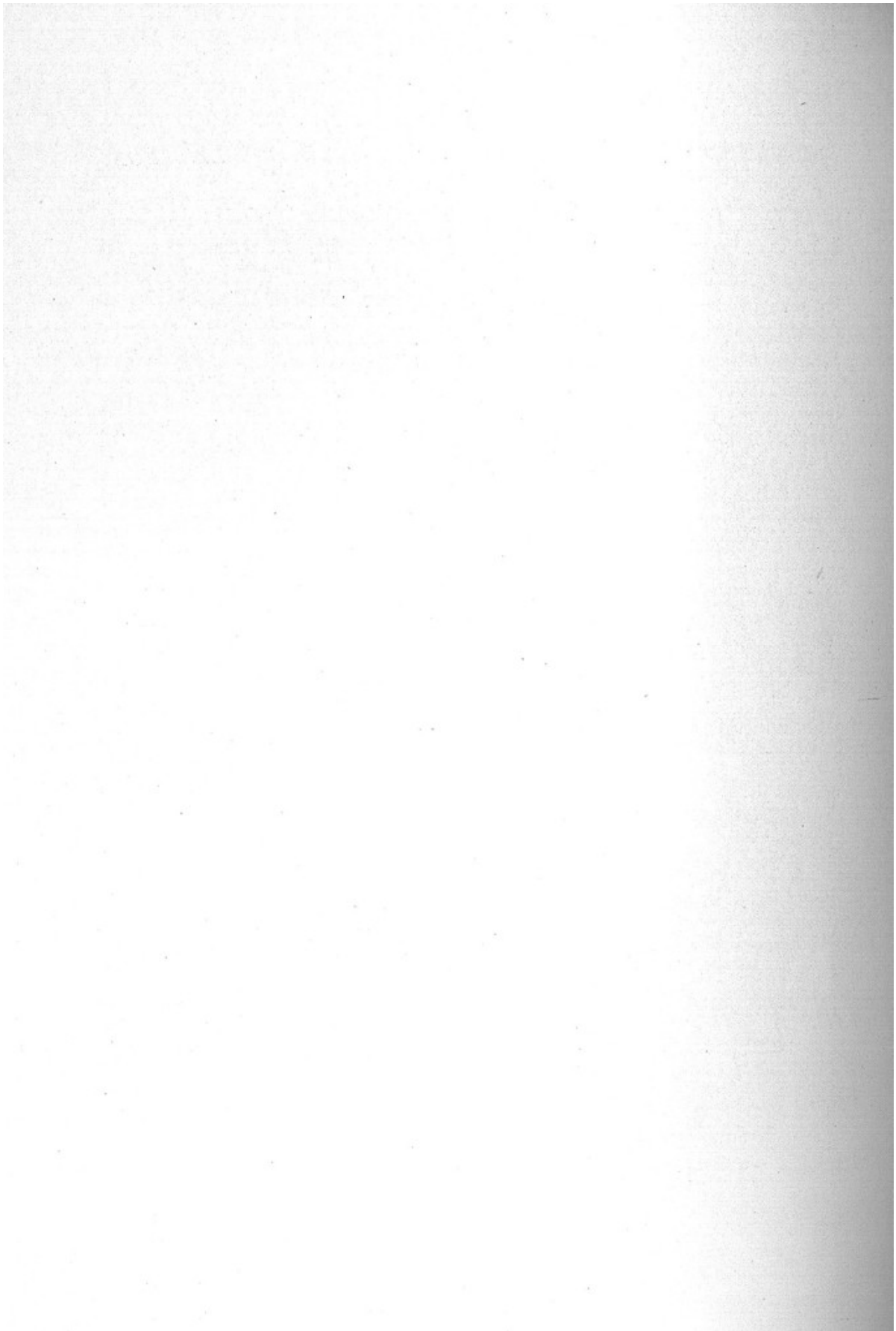
Il semble donc que, dans ce cas, nous avons pu surprendre dans une expectoration les trois éléments fondamentaux que nous avons rencontrés dans nos cultures sur les éléments nutritifs.

Voiles du bacille tuberculeux.

LÉGENDES DES PLANCHES.

- FIG. 1. — Coupe d'un voile de bacille tuberculeux âgé de 25 jours, développé sur bouillon glycérimé. (Faible grossissement.) En A, centre du voile; en B et C, partie périphérique remontant sur le verre.
- FIG. 2. — Coupe de la partie périphérique du voile. Partie jeune, recourbée sur le verre, correspondant au trait C de la figure 1. (Voile âgé de 25 jours.) Les bâtonnets sont très rares, quoique déjà munis de corpuscules chromophiles. La charpente entière est presque exclusivement constituée par la substance cyanophile.
- FIG. 3. — Coupe de la partie centrale du voile. — Partie de première formation, correspondant au trait A de la figure 1. (Voile de 25 jours.) — La charpente est formée d'arabesques de la substance cyanophile à structure fibrillaire, qui se tassent en une bande épaisse à la partie inférieure (partie gauche de la coupe). Dans la moitié inférieure de ce réseau cyanophile, les bâtonnets acido-résistants sont très abondants, et munis de corpuscules chromophiles. Dans la moitié supérieure, qui représente la partie jeune, ils sont au contraire très rares.
- FIG. 4. — Coupe de voile âgé de 200 jours. — La substance cyanophile, en partie désagrégée, ponctuée, est bourrée de corpuscules chromophiles, donc l'aspect rappelle en certains points leur disposition dans les bâtonnets acido-résistants. Ceux-ci ont presque totalement disparu.
- FIG. 5. — Colonie jeune entière de bacilles tuberculeux sur bouillon glycérimé. — Au centre, le fragment de l'ancien voile, duquel s'échappent, venant de la substance cyanophile, des filaments également cyanophiles dessinant une roue, avec ses rayons et sa circonférence.





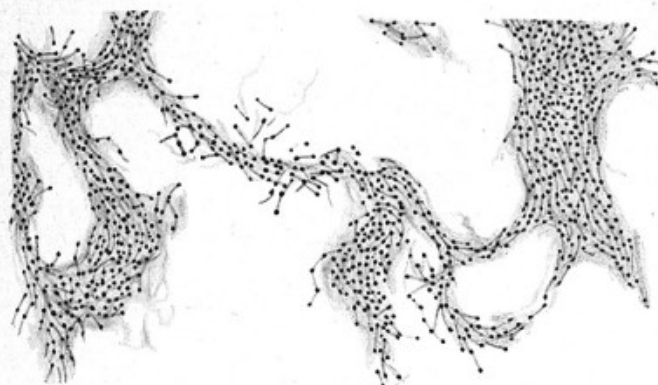


Fig. IV

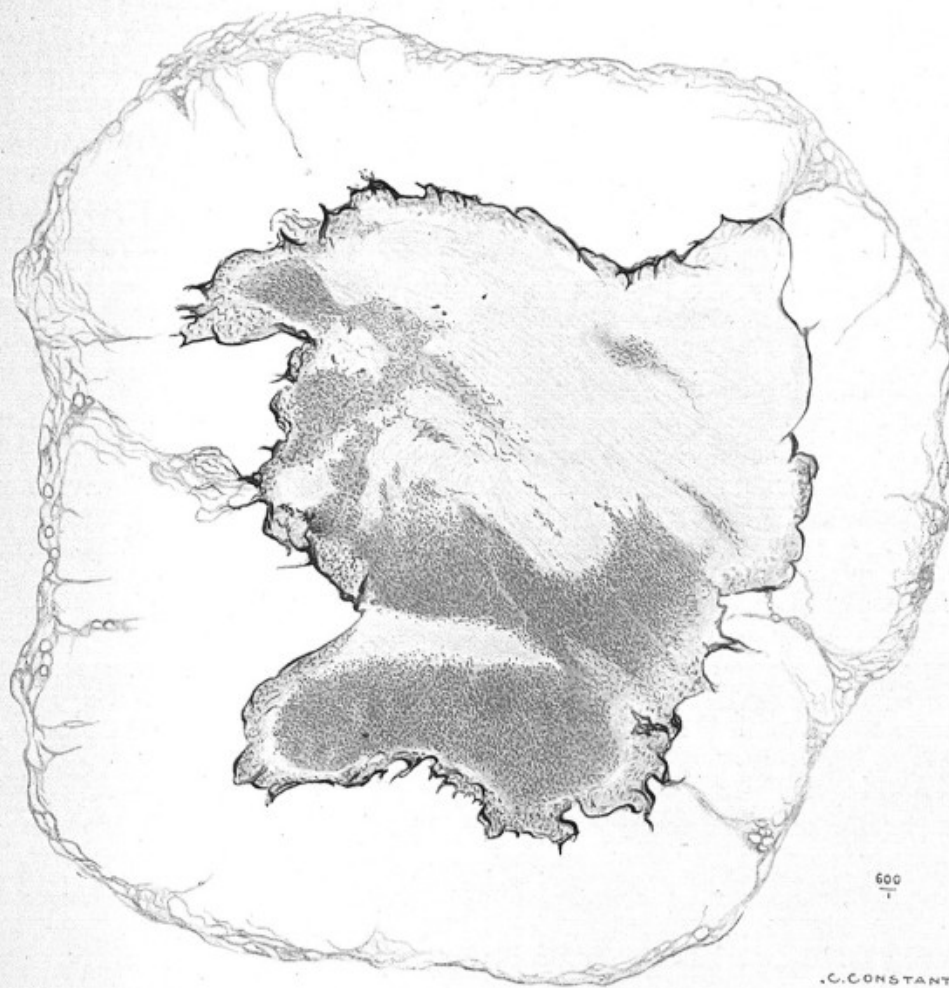
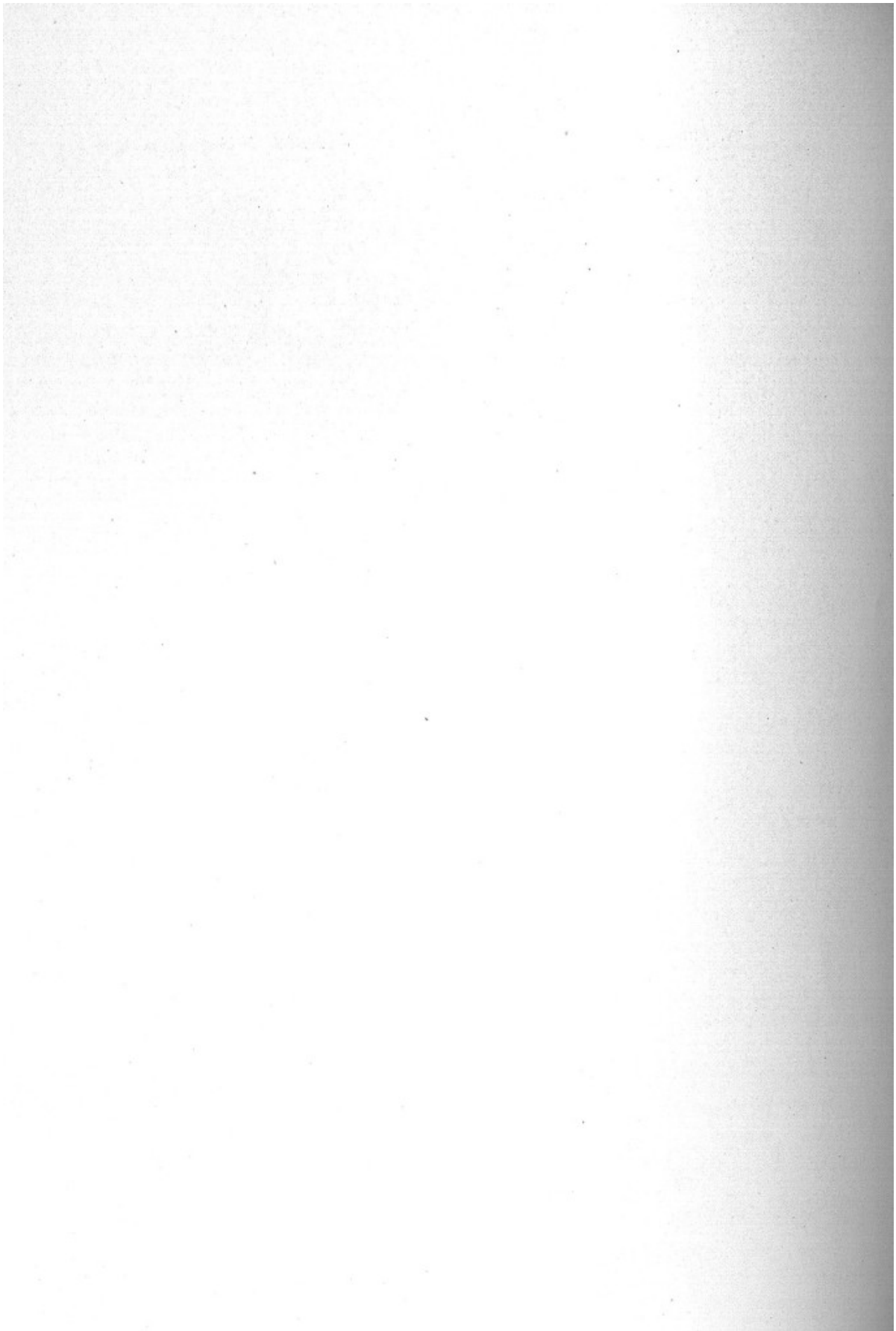


Fig. V

.C. CONSTANTIN.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS.



PLACE DU BACILLE DE KOCH DANS LA CLASSIFICATION. — Cette structure complexe du parasite de la tuberculose doit lui faire assigner une place bien particulière dans la classification botanique.

Nous avons, comparativement, pratiqué des coupes de cultures des microbes qui forment des voiles : le *bacillus subtilis* forme une colonie qui, elle, est bien réellement constituée par des bâtonnets juxtaposés, réunis par une vague substance unissante, sans que l'on puisse déceler aucune autre structure. Par contre, le bacille de la tuberculose bovine, les bacilles tuberculoïdes, en particulier le bacille de la fléole, et, surtout, les parasites tels que le sclérothrix d'Eppinger et l'ACTINOMYCÈS, montrent dans leurs colonies une structure analogue à celle que nous avons mise en évidence pour le bacille tuberculeux : présence de substance cyanophile, filamenteuse, formant des arabesques élégantes, constituant le squelette, l'armature de la colonie et sur laquelle se détachent les bâtonnets ou, pour l'Actinomycès, les spores.

Tous ces microbes doivent donc être réunis en un seul groupe et une autre raison vient encore militer en faveur de cette classification : l'Actinomycès donne, comme le bacille tuberculeux, une maladie locale ; ces deux parasites doivent être rapprochés et le bacille tuberculeux va venir se classer comme un genre spécial, le genre *Mycobacterium* (Lehmann et Neumann), dans la famille des Actinomycètes.

L'existence de ces formes non acido-résistantes peut soulever à nouveau de gros problèmes de la tuberculose : la contagion, la prophylaxie, l'hérédité même peuvent être envisagées sous de nouveaux aspects. Si, pour l'hérédité, de nombreuses expériences, et en particulier celles bien connues de Kuss, L. Bernard et Débré, ont montré par avance le faible rôle que peut jouer la forme filtrable du bacille dans ce problème, il n'en est pas de même pour les formes non acido-résistantes dans les grosses questions de la contagion et de la prophylaxie. De nombreux faits observés en clinique peuvent faire supposer que tous les cas de contagion observés ne se limitent pas à la seule présence rigoureuse du bâtonnet acido-résistant dans l'expectoration. Cette base demeure cependant, actuellement, la plus solide, principalement pour le diagnostic, et l'avenir, seul, nous révélera si les formes non acido-résistantes ou filtrables du bacille doivent être pratiquement envisagées dans la lutte contre le fléau tuberculeux.

II

PROPRIÉTÉS TINCTORIALES DU BACILLE DE KOCH ACIDO-RÉSISTANCE ET ALCOOLO-RÉSISTANCE LES FAUX BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS

- I. — Causes d'erreur dans le diagnostic du bacille tuberculeux recherché dans le caillot par l'examen microscopique. *C. R. Soc. Biol.*, 7 février 1903, p. 203-204. (En collaboration avec F. Bezançon et Griffon.)
- II. — Nécessité d'une décoloration énergique, par l'acide nitrique au tiers, et par l'alcool absolu, dans la recherche du bacille de Koch dans les crachats. *Rapport à la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 15 juillet 1905.
- III. — Bacilles héréditairement acido-résistants et bacilles accidentellement acido-résistants. *C. R. Congrès de la Tuberculose*, Paris, 1905, tome I, p. 148. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- IV. — Étude comparée de l'acido-résistance du bacille tuberculeux et des bacilles acido-résistants. *Bull. Méd.*, n° 26, 11 décembre 1908 et *Bull. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, décembre 1907, p. 203. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- V. — Sur la nature de l'acido-résistance du bacille tuberculeux. *C. R. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, décembre 1907, p. 214. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- VI. — Les pseudo-bacilles acido-résistants. *Thèse de Paris*, 1908. Steinhel.
- VII. — Recherche du bacille de Koch dans les urines, par l'examen direct. *Bull. Méd.*, 7 mars 1908, n° 19 et *C. R. d'études scient. sur la tuberculose*, 1907. (En collaboration avec F. Bezançon.)

A. — COLORATION DU BACILLE TUBERCULEUX
PROPRIÉTÉ ACIDO ET ALCOOLO-RÉSISTANTE
NATURE DE L'ACIDO-RÉSISTANCE DU BACILLE TUBERCULEUX

Nous avons été amenés à reprendre l'étude des réactions colorantes du bacille, envisagé comme bâtonnet, dans les produits pathologiques, à l'occasion de nos recherches sur l'homogénéisation du caillot sanguin, en constatant dans celui-ci l'existence de bâtonnets pouvant simuler le bacille tuberculeux.

Cette possibilité de rencontrer dans les sécrétions naturelles et dans certains produits pathologiques des bâtonnets qui ne sont pas le bacille tuberculeux mais qui peuvent, jusqu'à un certain point, résister légèrement à la décoloration par les acides, nous a conduit dans notre thèse :

- 1° A réétudier la propriété acido-résistante du bacille tuberculeux ;
- 2° A étudier tous les bacilles qui avaient été décrits sous le nom de bacilles acido-résistants.

1° COLORABILITÉ DU BACILLE TUBERCULEUX. — Nous avons appliqué au bâtonnet de la tuberculose, soit en cultures, soit dans les produits pathologiques, toutes les colorations simples et nous avons vu que le bacille se colore par tous les colorants, même par la coloration vitale de Nakanischi, à condition de laisser agir ces colorants très longtemps : il faut, avec les bleus, une coloration de 24 heures pour teinter le bacille.

Les colorations énergiques et l'action de la chaleur permettent une coloration plus rapide.

Le premier caractère du bacille est donc la difficulté qu'il offre à se laisser colorer.

2° ACIDO-RÉSISTANCE. — Nous avons étudié sur les bacilles colorés l'action d'un très grand nombre de substances décolorantes et nous avons vu qu'aucune ne décolorait le bacille tuberculeux en un temps limité. Mais, à ce point de vue, tandis que tous les décolorants, y compris les acides lactique, acétique, formique, ne décolorent pas non plus les autres éléments de la préparation, et, en particulier, les bâtonnets que nous avons appelé les faux acido-résistants, les acides minéraux tels que l'acide nitrique à 1/3, l'acide sulfurique au 1/4, l'acide chlorhydrique au 1/10, ne décolorent pas le bacille tuberculeux, mais *décolorent tous les autres bacilles acido-résistants*.

Nous avons alors mesuré rigoureusement la durée de l'action nécessaire pour décolorer le bacille tuberculeux. Tandis que tous les faux acido-résistants se décolorent en 50 secondes, le bacille tuberculeux résiste le plus souvent, pendant une heure et plus, à l'action décolorante de l'acide. Cependant, certains échantillons se décolorent plus rapidement ; mais nous avons vu que tous restaient bien colorés après une action de l'acide prolongée pendant deux minutes, laps de temps suffisant amplement à déco-

lorer tous les faux acido-résistants. Pour cette étude comparative, nous avons naturellement employé la même méthode de coloration et dans les mêmes conditions; nous avons utilisé la solution phéniquée de Ziehl, agissant à chaud pendant dix minutes.

5° ALCOOLO-RÉSISTANCE. — Nous avons de même étudié l'action décolorante de l'alcool sur des bacilles ayant déjà subi l'action de l'acide nitrique.

Tandis que les faux acido-résistants sont décolorés en quelques instants par l'alcool à 90° ou 60°; nous avons vu que le bacille tuberculeux résiste pendant un temps indéfini à cette action. En fixant à 5 minutes le temps de décoloration, on est certain de décolorer tous les éléments autres que le bacille tuberculeux.

Ainsi la propriété alcoolo-résistante est encore plus importante au point de vue pratique que la propriété acido-résistante et ne doit jamais être négligée lorsqu'il s'agit de rechercher le bacille tuberculeux. Nous avons proposé que, dans tous les cas, bactériologistes et cliniciens reviennent, quand il s'agit de diagnostic, à la technique de Ziehl-Neelsen, que nous avons ainsi fixée :

Coloration à chaud (température modérée), pendant 10 minutes, par le liquide de Ziehl;

Décoloration pendant 15 secondes à 2 minutes par l'acide nitrique au 1/5;

Lavage à l'eau.

Décoloration pendant 5 minutes par l'alcool;

Lavage à l'eau.

4° NATURE DE L'ACIDO-RÉSISTANCE DU BACILLE TUBERCULEUX. — La nature de l'acido-résistance du bacille tuberculeux a été, depuis la découverte de Koch, l'objet de nombreuses hypothèses. Ehrlich supposait que le bacille était perméable aux bases et imperméable aux acides. Cette hypothèse n'est pas soutenable, car on peut colorer le bacille avec des solutions acides et on peut le décolorer simplement par l'action de l'eau, à condition que celle-ci agisse à chaud et pendant longtemps.

La majorité des auteurs admet que la nature de l'acido-résistance tient essentiellement à la constitution chimique du bacille. Ce microbe renferme, en effet, une proportion de substances grasses et de cire beaucoup plus considérable que tous les autres microbes. Ces substances, extraites par l'éther ou par le chloroforme (Auclair), colorées sur lame, sont acido-résistantes. Mais ces extraits sont très complexes et renferment, notamment, des graisses neutres et des acides gras. Les graisses neutres, d'après les travaux de Jacobson, Ciaccio, Camus et Pagniez, ne sont pas acido-résistantes : les acides gras, au contraire, le sont nettement. Cette acido-résistance n'est d'ailleurs pas spéciale aux acides gras du bacille tuberculeux, mais commune à tous les acides gras d'origine végétale ou animale, comme l'ont montré Camus et Pagniez et comme nous l'avons vérifié systématiquement pour l'acide stéarique et l'acide palmitique.

Mais, s'ils sont acido-résistants, ces acides gras ne sont pas, comme le bacille tuberculeux, difficiles à colorer : ils prennent immédiatement la couleur, même quand celle-ci est offerte à froid.

On a pensé que la cholestérine (dont la présence est, d'ailleurs, discutable dans le corps du bacille tuberculeux (Goris) contenue dans le bacille, serait la cause de sa propriété acido-résistante. Nous avons imprégné des fils de coton avec de la cholestérine dissoute dans l'alcool bouillant et, les ayant colorés par la méthode de Ziehl, nous avons constaté qu'ils se décoloraient, qu'ils n'étaient pas acido ni alcoolo-résistants.

On a cherché à prouver le rôle des graisses, en avançant que le bacille tuberculeux, dégraissé artificiellement, n'était plus acido-résistant (Vallée-Cantacuzène). Mais Ciaccio, Auclair et Paris, Weyl, dégraissant totalement le bacille tuberculeux, trouvent que les bâtonnets sont encore acido-résistants. Nous avons traité, pendant quinze jours, à froid, des bacilles de Koch par l'essence de térébenthine et nous avons vu que les bacilles, ainsi traités, restent très acido et alcoolo-résistants.

Abordant le problème par une autre méthode, nous avons cultivé le bacille diphtérique dans les liquides séro-fibrineux où la production de graisses est infime : cultivé dans ces conditions, le bacille diphtérique devient notablement acido-résistant, tandis qu'il ne l'est pas quand il est cultivé sur gélose. Enfin, soumettant le bacille tuberculeux à l'action des colorants spéciaux des graisses, l'acide osmique ou le soudan III, même pendant 24 heures, nous n'avons pas pu réussir à le colorer.

Il en résulte que, s'il est certain que les acides gras sont acido-résistants, le rôle de ceux-ci dans la coloration spéciale du bacille est très problématique puisque ces acides gras dans le bacille ne prennent justement pas les colorants des graisses, et nous avons pu conclure que l'acido-résistance du bacille tuberculeux tient beaucoup moins à sa constitution chimique qu'à sa structure physique elle-même.

B. — LES FAUX BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS

Le terme de bacille acido-résistant, créé par Koch et Pétri, et appliqué pour la première fois à des bacilles rencontrés par eux dans le beurre a été appliqué indifféremment, déviant de son sens primitif, à tout microbe qui, quels que fussent ses autres caractères culturels ou pathogènes, restait plus ou moins coloré dans un produit de sécrétion normal ou pathologique, après l'action d'un acide minéral ou organique. Le terme acido-résistant était ainsi appelé à désigner une propriété histo-chimique ; mais, comme cette propriété est un caractère fondamental d'espèce du bacille tuberculeux tout microbe présentant cette propriété fut implicitement rapproché du bacille de Koch. Ainsi se constitua autour de celui-ci un groupe purement artificiel qui ne tarda pas à prendre les allures d'une véritable famille : celle des bacilles acido-résistants.

Or, en lisant avec soin la plupart des mémoires écrits sur les bacilles acido-résis-

tants, on est frappé de ce fait que beaucoup de microbes ont été ainsi qualifiés, sans doute parce qu'ils résistaient à la décoloration par les acides à un certain degré, *mais dans des conditions absolument différentes de celles qui font attribuer au bacille de Koch le qualificatif d'acido-résistant.*

L'erreur vient de ce que certains auteurs ont substitué, pour la recherche du bacille de Koch, à la technique originelle d'Ehrlich, des méthodes différentes dans lesquelles l'action décolorante de l'alcool était supprimée et celle de l'acide fortement atténuée, usant en particulier d'acides organiques très dilués comme l'acide acétique, l'acide formique, l'acide oxalique, l'acide tartrique, l'acide citrique quelquefois à des dilutions considérables (5 0/0 Hauzer) ou bien des acides minéraux extrêmement dilués, au 10^e et même au 20^e, ou bien encore des agents décolorants qui ne sont pas des acides, l'acide picrique, l'eau oxygénée, etc...

Nous avons, d'ailleurs, étudié toutes ces méthodes approchées, d'une façon systématique, dans notre thèse, en les appliquant tant au bacille tuberculeux qu'à la plupart des bacilles acido-résistants.

* * *

En appliquant le critérium de la méthode de Ziehl-Neelsen, c'est-à-dire le critérium de la double décoloration par l'acide minéral et par l'alcool, à tous les bacilles décrits sous le nom de bacilles acido-résistants, nous avons pu délimiter un groupe bien net de bacilles acido-résistants vrais, qui forment une véritable famille naturelle, comprenant le bacille tuberculeux et ses diverses races adaptées : bovine, aviaire, pisciaire, le bacille de la lèpre et un certain nombre de bacilles que l'on trouve dans l'entourage du bœuf et du cheval et même de l'homme (bacille des trompettes), que nous avons proposé de réunir, pour éviter toute confusion, sous le nom de *BACILLES TUBERCULOIDES* et qui ont reçu, d'ailleurs, comme nom de genre, celui de *Mycobactérium*, de la part de Lehmann et Neumann.

Tous ces microbes ont des caractères de culture très voisins, une composition chimique analogue, une acido et une alcoolo-résistance réelles, stables, qui s'observent non seulement dans les produits naturels pathologiques, mais encore dans les cultures successives. Ces microbes sont *essentiellement et héréditairement acido-résistants*, cette propriété est, pour eux, un caractère d'espèce.

Tous les autres bacilles, décrits sous le nom de bacilles acido-résistants, forment un groupe disparate, purement artificiel, et ne présentent pas, en réalité, la propriété acido-résistante.

La propriété acido-résistante, comme nous l'avons montré par une étude précise, ne s'observe pour eux que dans les milieux organiques qui sont leur habitat ordinaire, et encore, cette propriété est-elle incomplète : s'ils restent colorés après l'action d'acides organiques ou d'acides minéraux plus ou moins dilués, agissant passagèrement, ils se décolorent par l'action de l'acide nitrique au 1/3, agissant 2 minutes. Ils sont donc faiblement acido-résistants et cette légère propriété est, pour eux, purement acciden-

telle : ils semblent l'emprunter aux milieux dans lesquels ils se trouvent et elle n'est pas héréditaire, car elle disparaît lorsqu'on les ensemence sur les milieux de culture.

Nous avons pu, d'ailleurs, en cultivant expérimentalement, après Bienstock, Goldstein, des microbes tels que le *Bacillus subtilis*, le coli-bacille, la Bactéridie de Davaine, le bacille diphtérique, dans des milieux additionnés de beurre, constater que, venant de ces milieux, ces microbes présentaient cette légère propriété acido-résistante, appréciable seulement par une décoloration insuffisante au moyen de l'acide. D'ailleurs ces microbes ne sont pas, dans ces conditions, alcool-résistants.

Le bacille diphtérique paraît être celui qui présente le plus grand nombre d'individus ayant cette propriété dans la culture. Nous avons obtenu des résultats identiques en le cultivant dans un liquide séro-fibrineux.

On peut donc, en quelque sorte, facilement maquiller un bâtonnet quelconque en bâtonnet légèrement acido-résistant; mais, en repiquant la culture, la propriété acido-résistante même légère a complètement disparu.

Nous avons, comme tous les auteurs, trouvé de ces faux acido-résistants à l'état naturel sur la peau, dans le sang, dans le liquide séro-fibrineux : ils appartiennent à des espèces bactériologiques très diverses : les uns sont fins et grêles, d'autres épais et trapus, d'autres encore ramifiés. Il nous a paru que les bacilles fins et grêles étaient peut-être à rapprocher du groupe du bacille de Pfeiffer et que la forme trapue qui se rencontre le plus souvent est un pseudo-diphtérique, saprophyte de la peau de l'homme qui doit être, à notre avis, homologué au *bactérium cuti communis*.

La légère propriété acido-résistante que présentent tous ces microbes ne s'observe que dans des cultures riches en matières grasses, en cholestérine, en fibrine, substances qui existent justement dans les exsudats naturels dans lesquels on les rencontre, mais lorsque, des produits naturels, on les isole sur les milieux usuels ordinaires, ils n'ont plus la propriété acido-résistante.

Les bacilles tuberculoïdes ne se rencontrent que tout à fait exceptionnellement dans les exsudats sur lesquels la clinique humaine porte ses investigations, et l'on aura rarement à se préoccuper de les différencier du bacille tuberculeux. Les faux bacilles acido-résistants, hôtes de la peau, de la matière sébacée, du smegma, etc., saprophytes susceptibles de pulluler à basse température, peuvent au contraire souiller fréquemment les exsudats où le clinicien est appelé à rechercher le bacille de Koch. La méthode que nous avons préconisée, tenant compte du degré d'acido-résistance du bacille tuberculeux et de son alcool-résistance, permet de les différencier aisément de celui-ci.

La présence et la pullulation possible de bâtonnets légèrement acido-résistants dans les milieux renfermant de la graisse, de la fibrine, etc., devient une cause d'erreur dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose par la recherche du bacille. Nous avons trouvé de ces faux acido-résistants dans le caillot sanguin, dans le coagulum fibrineux de la pleurésie, dans les urines; ils existent dans les sécrétions sébacées de la peau. Certains auteurs les ont signalés dans les crachats. Nous avons montré que ces bâtonnets ne résistent pas à la décoloration énergique par l'acide nitrique au tiers

A. PHILIBERT.

4

agissant deux minutes, et à la décoloration par l'alcool. Cette méthode doit donc être employée dans tous les cas douteux, à l'exclusion de toute autre, non seulement pour l'examen des crachats, mais encore et surtout pour les urines, les épanchements pleurétiques et le sang. Dans ce dernier cas surtout, ces bacilles ont souvent été pris pour des bacilles tuberculeux, et, en Allemagne, nombre d'auteurs ont prétendu que le bacille tuberculeux pouvait être décelé dans le sang au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, dans plus de la moitié des cas.

Avec MM. Bezançon et Griffon, nous avons montré en 1903 que cette prétendue bacillémie n'est fréquente que par suite de l'erreur de technique qui fait prendre pour le bacille de Koch des bacilles pseudo-acido-résistants. Les recherches des auteurs français, entre autres celles de L. Bernard et Rist, ont confirmé la rareté clinique et pathogénique de la bacillémie tuberculeuse dans la phtisie chronique.

Il en est de même pour les urines, où, hormis les cas de tuberculose des voies urinaires, la présence de bacille de Koch n'est qu'une infime exception, ainsi que nous avons contribué à le montrer. Dans vingt cas de tuberculose pulmonaire sans lésion génito-urinaire, dans nos recherches, le bacille de Koch était absent de l'urine. La présence du bacille de Koch dans l'urine garde donc toute sa valeur pour le diagnostic de la tuberculose rénale.

Par contre, sur ces vingt cas, nous avons trouvé 3 fois des acido-résistants. Les bacilles, dits du smegma, peuvent être ramenés à 4 types : le type de Holz et celui de Newjadrowsky, formes ramifiées, ne pouvant être confondues avec le bacille tuberculeux; les deux autres sont : l'un fin et grêle, l'autre trapu, ressemblant au bacille diphtérique; pour ces 2 types, la ressemblance avec le bacille tuberculeux est telle, que seule la décoloration énergique par l'acide nitrique au tiers et par l'alcool permet d'éviter l'erreur.

III

RAPPORT ENTRE LE BACILLE TUBERCULEUX ET LES BACILLES TUBERCULOIDES

TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE. — VIRULENCE DU BACILLE DE KOCH
LES TUBERCULOSES ATTÉNUÉES. — LES BACILLES TUBERCULOIDES

- I. — Recherches expérimentales sur l'inoculation intrapéritonéale chez le cobaye de bacilles de Koch additionnés de beurre. *Revue de la tuberculose*, août 1905. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- II. — Bacilles héréditairement acido-résistants et bacilles accidentellement acido-résistants. *C. R. Congrès de la tuberculose*, Paris 1905, tome I, p. 148. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- III. — Les pseudo-bacilles acido-résistants. *Thèse de Paris*, 1908. Steinhel.
- IV. — La typho-bacillose. *Monde Médical*, 15 janvier 1911.
- V. — Un cas de myocardite tuberculeuse spontanée chez le chien, granulie terminale. *Bull. de la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, séance du 11 janvier 1912, n° 2.
- VI. — Lèpre humaine et lèpre murine. *Progrès Médical*, 2 mai 1914.
- VII. — Comparaison entre les formes dégradées du bacille tuberculeux et les bacilles tuberculoïdes. *IV^e Conf. de l'Union internationale contre la tuberculose*. Lausanne, 5-7 août 1924, p. 87. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- VIII. — Tuberculose ostéo-périostique généralisée hyperalgésique et fébrile à évolution paroxystique. *C. R. Congrès de la tuberculose*, Paris 1905, p. 513. (En collaboration avec le Dr Legendre.)

RAPPORTS ENTRE LE BACILLE TUBERCULEUX ET LES BACILLES TUBERCULOÏDES

Virulence du bacille.

Au cours de nos recherches sur l'acido-résistance et les bacilles acido-résistants, nous avons été conduit à séparer et individualiser un groupe de bâtonnets qui, tous, présentent comme le bacille tuberculeux, à la fois, une propriété acido et alcool-résistantes, et que nous avons proposé de réunir sous le nom de *bacilles tuberculoïdes*. Rappelons que cette propriété tinctoriale est, pour eux, héréditaire et qu'elle appartient aux bâtonnets venant des milieux de culture ordinaires : rappelons, en outre, que ces bâtonnets ont des caractères culturels ou pathogènes qui les rapprochent du bacille tuberculeux.

Ces tuberculoïdes, dont nous avons fait une étude critique dans notre thèse, peuvent être, à l'heure actuelle, groupés de la façon suivante :

1° Bacille de la tuberculose humaine, bovine, aviaire, pisciaire. *Myco bacterium tuberculosis* (Lehmann et Neumann).

2° Bacille de la lèpre, de Hansen. *Myco bacterium leprae* (L. et N.). Bacille de la lèpre des rats de Stefanski, qui devrait s'appeler *Myco bacterium leprae muris* (Philibert).

Bacille de la pseudo-lèpre de l'homme, de Marchoux (*Myco bacterium pulvisforme* Marchoux).

3° Bacilles tuberculoïdes du lait, du beurre et des graminées. *Myco bacterium lacticola planum*, *myco bacterium lacticola perrugosum*, *myco bacterium phlei* (L. et N.).

De ces bacilles, il faut encore rapprocher le bacille de la pseudo-pommelière des bovidés, de Möller.

4° Tuberculoïdes trouvées exceptionnellement dans le voisinage de l'homme :

a) Bacille dit de la gangrène pulmonaire de Lydia Rabinowich (trouvé une fois);

b) Bacille de Beck (trouvé une fois);

c) Bacille dit du segma de Möller, trouvé sur la peau une fois;

d) Bacille des trompettes, de Jacobi, Kayer, Schmitz, Bruno-Lange.

Les bacilles de la lèpre sont incultivables. Les tuberculoïdes cultivent, au contraire, très facilement.

Certains, comme le bacille du fumier, quoique nettement acido et alcool-résistants, donnent sur les milieux des cultures grasses, non chromogènes, évoquant un peu l'aspect des cultures de bacille aviaire ou pisciaire. La plupart, au contraire, le bacille du lait, du beurre, de Timothée, donnent des cultures plus ou moins chromogènes, sèches, écailleuses, se rapprochant beaucoup plus de la culture du type tuberculeux humain ou bovin. Ces bacilles végètent sur le bouillon, en y formant un voile cohérent

et plissé, à la manière du bacille tuberculeux. Mais, à l'encontre de celui-ci, ils végètent beaucoup plus rapidement ; en trois ou quatre jours, ils donnent déjà une culture bien développée. Ils sont moins exigeants que le bacille de Koch, quant à la teneur en glycérine des milieux de culture. Enfin, ils sont susceptibles de végéter à basse température, à 25 degrés — comme d'ailleurs le bacille pisciaire.

*
* *

Le gros problème que soulève l'existence de ces bacilles est, en réalité, celui du saprophytisme du bacille tuberculeux.

Ces tuberculoïdes représentent-ils des espèces totalement différentes du bacille de la tuberculose ou bien sont-ils des formes dégradées, ou bien encore en représentent-ils la forme souche, originelle, capable de s'adapter à la vie parasitaire et de produire la maladie chez l'homme ?

I

On parle toujours des bacilles acido-résistants de la nature et l'on oppose au bacille tuberculeux pathogène humain, bovin ou aviaire, adaptés à la vie parasitaire, les bacilles tuberculoïdes vivant de la vie saprophytique et l'on considère volontiers implicitement qu'ils sont répandus un peu partout dans la nature. Des bacilles des animaux à sang froid, très voisins comme on sait, des bacilles tuberculoïdes par leurs caractères, peuvent servir d'intermédiaires puisque d'autre part, ils seraient adaptés à la vie parasitaire dans certaines conditions.

C'est là une notion un peu trop simpliste et qui ne paraît pas correspondre à la réalité des faits. Les vrais bacilles tuberculeux adaptés à la vie parasitaire sont les bacilles humain et bovin ; le bacille aviaire vient se placer à côté d'eux, mais il est déjà moins répandu et il semble que la tuberculose aviaire, qui a un si grand intérêt au point de vue expérimental, soit plus rare que les précédentes. Le nombre des cas observés est relativement restreint et si certains foyers assez étendus peuvent être considérés comme de petites épizooties des poulaillers, on peut se demander si le bacille aviaire n'est pas déjà un bacille humain ou bovin adapté à l'organisme des oiseaux, les poules, les faisans, vivant dans l'entourage de l'homme et de bovidés tuberculeux.

Ce qui n'est qu'une hypothèse pour le bacille aviaire semble, pour nous, démontré pour le bacille « pisciaire » ; les échantillons de bacille pisciaire (des animaux à sang froid) précieusement conservés dans les laboratoires viennent en *tout et pour tout, de cinq ou six cas observés depuis quarante ans*. Et dans quelles conditions a-t-on observé ces cas ? Chez une carpe trouvée par hasard dans un vivier par Bataillon, Dubard et Terre ; chez des animaux de ménagerie, une couleuvre (Sibley), un python (Hanseman) ; chez deux tortues marines (Friedmann, Piorkowski) ; chez un orvet (Moeller) ; chez trois

grenouilles d'aquarium de laboratoire (Kuster, Weber et Taute). En résumé, dans des viviers où, pendant de longues années, des tuberculeux ont pu cracher, dans des ménageries, dont les gardiens ne sont pas à l'abri de la tuberculose.

Ces quelques cas ne constituent pas une *maladie habituelle* des animaux à sang froid et montrent bien qu'ils proviennent, sans aucun doute, d'une contamination par adaptation du bacille tuberculeux de l'homme.

Si nous examinons maintenant les conditions dans lesquelles on rencontre les bacilles tuberculoïdes « de la nature » ou plutôt les conditions dans lesquelles on les a *parfois* rencontrés, nous voyons que c'est dans le voisinage des bovidés et de l'homme. Pour des bovidés, c'est dans les produits de sécrétion : le lait, le beurre, qu'ils ont été rencontrés ; c'est sur le pis des vaches, dans le fumier des étables et des écuries, sur les gazons des pâturages. Chez l'homme, c'est sur la peau (bacille dit du smegma de Moeller) ; dans l'ulcération amygdalienne d'une femme *morte de tuberculose pulmonaire* (bacille de Beck), dans l'expectoration d'un cas de gangrène pulmonaire (bacille de Lydia Rabinowich). Enfin pour le dernier venu, dans l'embouchure des instruments à vent, de cuivre (bacille des trompettes de Jacobi, de Kayser, de Schmitz et Bruno-Lange). Il est vraiment arbitraire et inattendu de considérer le bacille des trompettes comme un saprophyte de la nature, alors qu'il est si simple de réfléchir que c'est l'homme qui souffle dans les trompettes, et probablement l'homme tuberculeux.

C'est par unités que l'on a trouvé ces bacilles dans le voisinage de l'homme : c'est par unités aussi qu'on les a trouvés dans la nature.

Le plus fameux de ces tuberculoïdes rencontrés sur les plantes est le bacille des graminées « bacille de la fléole, de Moeller ». On bâtit volontiers à son sujet un roman : naissant sur les graminées, dans les pâturages, transporté dans les feuillages qui alimentent les bovidés, on le suppose répandu à profusion et pouvant devenir, à l'occasion, le bacille tuberculeux bovin. Il semble, en effet, avoir déterminé, *une fois*, chez les bovidés, une maladie ressemblant à la pommelière : c'est le cas de pseudo-pommelière des bovidés, dont le parasite est, en effet, un tuberculoïde pathogène à sa manière. Mais ce roman n'est pas exact. Moeller a trouvé *une fois* le bacille de la fléole sur l'herbe de Timothée : il en a trouvé une autre fois un échantillon un peu différent sur une graminée indéterminée. Ni nous, ni personne à notre connaissance n'avons retrouvé ce bacille, quoique, à une époque donnée, nous l'ayons systématiquement cherché sur des échantillons de fléole, au printemps.

Même dans le beurre où ces bacilles ont été plus fréquemment rencontrés (en Allemagne et en Suisse), Binot, cependant, a pratiqué des recherches sur des centaines d'échantillons de lait ou de beurre et n'a rencontré qu'une fois le type isolable du beurre. Il est même à ce point de vue intéressant de remarquer que, en Allemagne, là où les bacilles tuberculoïdes du lait ont été plusieurs fois rencontrés, la *tuberculose bovine est incomparablement plus fréquente qu'en France*.

Il semble donc bien que les tuberculoïdes ne sont pas des saprophytes universellement répandus dans la nature, formant, en quelque sorte, un réservoir de virus, mais

qu'ils sont, au contraire, strictement localisés à l'entourage des bovidés et de l'homme tuberculeux. Il nous semble donc plus logique, pour cette raison, de les considérer comme des *bacilles tuberculeux dégradés, avirulents, adaptés*, et encore difficilement, à la vie saprophytique, plutôt que d'envisager l'hypothèse inverse, car, dans ce cas, ils devraient être répandus partout.

II. — VIRULENCE DES BACILLES TUBERCULOÏDES.

L'hypothèse que nous avons appuyée sur des raisons de bon sens va trouver à notre avis une preuve dans l'expérimentation par la comparaison du pouvoir pathogène des bacilles tuberculeux et des bacilles tuberculoïdes.

La tuberculose de l'homme se manifeste, sous des aspects très différents : à tendance caséuse et, dans ce cas, en général, rapidement extensive ; à tendance fibreuse, et dans ce cas ou localisée ou à tendance faiblement mais nettement extensive.

L'orientation scientifique actuelle est plutôt d'attribuer ces variations du pouvoir pathogène au nombre des bacilles, mais on est en droit de se demander si la notion du nombre est suffisante et si l'on ne doit pas faire intervenir aussi la question de virulence.

Étudions, tout d'abord, le pouvoir pathogène des bacilles tuberculoïdes auquel nous avons consacré, autrefois avec bien d'autres, de très nombreuses recherches.

Inoculés à fortes doses, de plusieurs décigrammes, dans le péritoine du cochon d'Inde, les bacilles tuberculoïdes (B. de la fléole, B. du smegma de Moeller etc.) déterminent une péritonite séro-hémorragique et plastique très particulière, à laquelle les animaux succombent. La caractéristique de cette lésion est la production d'une *fausse membrane enserrant le foie, la rate, l'estomac*.

Le péritoine pariétal, l'épiploon, rétracté et lardacé, sont semés de nodules blanchâtres qui sont de véritables abcès, bourrés de bacilles. A ces lésions s'associent parfois de la pleurésie séro-hémorragique et de la péricardite avec symphyse molle. *Exsudats et fausses membranes fourmillent de bacilles nombreux*. Le foie, la rate, le poumon, non modifiés en eux-mêmes, ne renferment pas de tubercules.

Ce type présente pour nous, médecins, un très grand intérêt : il rappelle, à s'y méprendre, certaines péritonites tuberculeuses à forme fibreuse qui ensèrent les organes abdominaux, s'accompagnent d'un état spécial du foie auquel on a donné le nom de « foie glacé » (Curshman).

La lésion caractéristique ne s'observe, nous l'avons vu, que si on injecte de très grandes quantités de bacilles : mais si l'on injecte *une petite dose*, les bacilles sont résorbés, sans laisser de traces ou seulement quelques brides fibreuses délicates, jetées comme des ponts entre la rate, le foie et le péritoine pariétal et qu'il faut connaître et chercher pour les préciser. Mais un fait bien curieux mis en évidence par Moeller, et que nous avons maintes fois vérifié, c'est que, si l'on ajoute à cette minime dose de bacille, non pathogène à elle seule, une dose importante de beurre ou de poudre de

lycopode, on produit la même lésion caractéristique que si l'on avait injecté une grande quantité de bacilles; mais — et c'est là la différence avec ce qui se passerait si l'on avait injecté le bacille tuberculeux — les organes enserrés par la fibrose, par les fausses membranes, sont indemnes de lésions tuberculeuses: il n'y a pas de propagation au parenchyme: enfin et surtout, il n'y a pas de généralisation; les poumons ne sont pas atteints.

D'autre part, reprend-on la lésion pour l'inoculer à un autre animal, elle ne se réinocule pas en série, à moins, toutefois, que l'on injecte à nouveau du beurre en très grande quantité.

Sans doute, cette lésion est bien différente de celle que l'on voit d'ordinaire dans la péritonite tuberculeuse expérimentale, mais elle montre que ces tuberculoïdes ne sont pas, comme on le dit, des *saprophytes* de la nature, mais bien des microbes doués d'un pouvoir pathogène, spécial, mais évident. D'autre part, cette lésion, si différente de la tuberculose banale est, par contre, bien proche de ce que l'on voit dans la tuberculose fibreuse.

* * *

α. — Peut-on exalter la virulence de ces bacilles tuberculoïdes? De nombreux auteurs l'ont tenté: Möller, Rabinowitch, Petri, bref tous ceux qui, dès leur découverte, ont étudié ces tuberculoïdes.

Nous avons, nous-même, essayé d'exalter leur virulence par des passages successifs dans l'organisme du cobaye.

L'adjonction de beurre permet à ces bacilles d'acquérir une virulence qu'ils n'ont point seuls à la même dose.

Nous nous sommes demandés si ce fait s'appliquait à d'autres microbes, et nous avons injecté avec du beurre des échantillons dénués de virulence de bactéries diverses (*B. subtilis*, *B. charbonneux*, *B. d'Éberth*, le vibron cholérique). Tandis que l'inoculation seule de ces échantillons n'a pas produit de lésions, l'inoculation de la même dose, additionnée de 5 cm³ de beurre stérilisé, a entraîné la mort de l'animal (exception faite pour le *B. subtilis*, qui n'a pas acquis de pouvoir pathogène), en déterminant les lésions caractéristiques du type virulent du microbe considéré, septicémie pour la bactériémie de Davaine, péritonite pour l'Éberth et le choléra. Dans le cas du vibron cholérique, nous avons poussé plus loin nos investigations en cherchant si la race, avirulente au départ, n'avait pas récupéré, par le fait de l'association avec le beurre, une virulence durable. Le vibron, isolé du péritoine du cobaye ayant succombé à l'association vibron et beurre, est inoculé seul, après culture de 24 heures, dans le péritoine d'un cobaye neuf, qui succombe en 8 heures.

Partant de ce fait, de la récupération de la virulence par ce procédé pour le vibron cholérique, nous avons essayé de renforcer la virulence du *B. de Timothée*. Nous avons fait huit passages successifs, de cobaye à cobaye, en diminuant à chaque passage la dose de beurre. La survie des animaux était de plus en plus longue, les lésions de plus en plus discrètes et chez le dernier cobaye, inoculé sans beurre avec une dose minima (milligrammes) de *B. de Timothée*, la survie a été indéfinie. Nous n'avons donc pu obtenir l'augmentation de la virulence pour ce bacille, ni *a fortiori* parvenir à lui faire produire des lésions tuberculeuses (¹).

1. Des recherches récentes de Kolle, Schlossberger et Pfannenstiel concluent à la possibilité

β. — Prenant alors le problème inverse, nous nous sommes demandé s'il n'était pas possible d'obtenir, pour le bacille tuberculeux, une diminution de virulence telle qu'il produirait chez le cobaye des lésions analogues à celles que détermine le B. de Thimothée.

Nous possédions un échantillon de bacille tuberculeux virulent, qui déterminait à lui seul en 24 jours la mort du cobaye, avec des lésions classiques de la péritonite tuberculeuse, le gonflement de la rate, lésions dans lesquelles le bacille de Koch est très rare. En inoculant ce bacille virulent avec 5 cm³ de beurre stérilisé, on obtient la mort en 17 jours, avec une péricapso-périhépatite considérable, avec *pullulation considérable des bacilles qui fourmillent sur les frottis*.

Nous avons alors répété la même expérience avec deux races de bacilles tuberculeux avirulents. L'une est la race homogène d'Arloing et Courmont, l'autre est un bacille isolé par nous d'un cas de méningite tuberculeuse de l'homme, sur le milieu au sang gélosé glyciné, puis acclimaté à vivre sur jaune d'œuf gélosé glyciné, et enfin dans du bouillon recouvert d'une couche de beurre. Dans ces conditions, ce bacille se développe en troublant le bouillon d'une façon uniforme; repiqué sur des milieux ordinaires, il est susceptible d'y végéter, même à basse température, en donnant des cultures grasses et humides. Virulent au départ, il est devenu, ainsi adapté, complètement avirulent, à doses égales, pour le cobaye. L'animal survit indéfiniment, et, sacrifié, il ne présente que *quelques fausses membranes discrètes autour de la rate — lésions comparables à celles obtenues chez les cobayes inoculés avec du bacille de Thimothée, et qui ont survécu à cette inoculation*.

Ces races de bacilles atténuées, inoculées à la dose de 1 cm³ avec 5 cm³ de beurre stérilisé dans le péritoine du cobaye ont provoqué, entre nos mains, l'apparition de *fausses membranes, plus ou moins épaisses, englobant le foie, la rate, et parsemées d'abcès froids, ainsi que le péritoine pariétal, avec intégrité du foie et de la rate. C'est le type de la péricapso-péritonite due aux acido-résistants*.

Le bacille tuberculeux atténué, incapable de provoquer les lésions histologiquement tuberculeuses, provoque, par contre, des lésions plastiques, identiques à celles qu'engendrent les tuberculoïdes. Il existe donc une parenté très grande entre les deux, et l'on pourrait supposer que les tuberculoïdes représentent des formes régressives du bacille tuberculeux, ou des formes de celui-ci adaptées à la vie saprophytique.

Pour nous, il n'est pas douteux que l'on rencontre des échantillons de bacille tuberculeux dont la virulence est diminuée ou même est complètement perdue. Il est démontré également qu'on peut, par différents procédés, dégrader expérimentalement un bacille tuberculeux virulent jusqu'à lui faire perdre complètement sa virulence. Enfin, ces bacilles tuberculeux vrais dégradés se comportent dans les lésions qu'ils provoquent absolument comme les bacilles tuberculoïdes dits « de la nature » et c'est là une nouvelle raison pour nous de considérer ceux-ci comme des échantillons de bacille

de cette transformation et apportent des expériences bien faites et positives. Bien que nous ayons échoué nous-même et que d'autres qui ont voulu reprendre, après les travaux de ces auteurs, le même essai, aient échoué encore, nous ne pouvons pas nier un résultat positif.

A. PHILIBERT.

5

tuberculeux, venus, par hasard, dans les *circumfusa* des tuberculeux et exclusivement dans l'entourage de ceux-ci.

* * *

Nous avons pu observer, avec notre maître M. le Dr Legendre, un rare cas, en clinique humaine, de périviscérite absolument comparable à la péritonite plastique provoquée par les tuberculoïdes. Il s'agissait d'une femme qui succomba après avoir présenté pendant deux ans des ostéopériostites suppurées successives sur tous les os du corps (cubitus, tibia, frontal, nasaux, phalanges, etc.), se terminant par résolution; ostéopériostites dont nous pûmes surprendre la nature tuberculeuse atténuée: l'inoculation du pus renfermant de *rare*s bacilles tuberculeux par l'examen direct, au cobaye, déterminait chez celui-ci une tuberculose ganglionnaire localisée, mais certaine, et inoculable en série; et, fait remarquable, les réinoculations du ganglion de chaque cobaye au suivant ne provoquaient encore qu'une tuberculose régionale ganglionnaire. A l'autopsie de cette femme, nous trouvions, entre autres lésions, une coque épaisse d'un tissu scléreux, engainant l'abdomen supérieur, le foie et la rate atteints de cirrhose chronique.

CULTURE DU BACILLE TUBERCULEUX

Influence de la composition des milieux sur le développement des cultures du bacille de Koch. (Note préliminaire.) *Bulletin de la Soc. d'Etudes scientifiques sur la tuberculose*, n° 1, séance de Février 1915. (En collaboration avec F. Bezançon et P. Boudin.)

Le bacille tuberculeux, encore contenu dans les exsudats naturels, végète difficilement sur les milieux de culture. Pour réussir au mieux, il faut lui offrir un milieu qui se rapproche le plus possible des conditions naturelles dans lesquelles il se trouvait.

Lorsqu'il est acclimaté sur les milieux, il se laisse, par contre, plus facilement cultiver sur des milieux plus simples, et même, comme Hippolyte Martin l'a montré depuis longtemps, sur des solutions ne renfermant que des éléments minéraux,

Nous avons, après d'autres, repris ces expériences, dans le but d'étudier sur un milieu chimiquement connu et le plus simple possible, les phénomènes biologiques du bacille.

Nous avons vu que le bacille pousse bien à condition de lui offrir de l'azote, du phosphore, de la magnésie, de la potasse et de la glycérine. Dans un tel milieu synthétique, la réaction acide paraît indispensable pour obtenir une culture. La réaction neutre donne un rendement à peine appréciable. L'optimum est de 0,7 pour 1,000, en acide phosphorique. Mais une acidité plus forte entrave la culture.

Le potassium paraît indispensable, malgré les conclusions de Löwenstein et Pick. Sans potassium, nous avons toujours échoué, malgré l'adjonction de sodium qui, pourtant, n'est pas nuisible. Il en est de même pour la magnésie, qui ne peut être remplacée par la silice.

Les autres éléments, chlorure de sodium, fer, sont utiles sans être indispensables; il y a d'ailleurs toujours des traces de fer, provenant de l'attaque du verre pendant la stérilisation: il en est de même pour le manganèse.

Parmi les éléments azotés, le nitrate de potassé et le nitrate d'ammoniaque sont toxiques: le succinamide est médiocre; l'asparagine est favorable; mais le meilleur élément, de ceux que nous avons essayés, est le succinate d'ammoniaque.

Nous nous sommes arrêtés au milieu suivant:

Sulfate de magnésie	4 gr. 50
Phosphate de potasse	0 gr. 50
Acide phosphorique	0 gr. 70
Succinate d'ammoniaque.	4 gr. 60
Glycérine.	35 gr.
Eau.	1 litre

RÉINFECTION TUBERCULEUSE

- I. — Réinfection tuberculeuse expérimentale chez le lapin. *Soc. d'Etudes scient. de l'œuvre de la tuberculose*. Séance du 5 juin 1923. *Revue de la Tuberculose*, 1923, n° 5, p. 555. (En collaboration avec Cordey.)
- II. — Expériences de réinfection tuberculeuse chez le lapin. *Soc. d'Etudes scient. de l'œuvre de la tuberculose*. Séance du 8 nov. 1924. *Revue de la Tuberculose*, 1925, n° 1, p. 124. (En collaboration avec Cordey.)
- III. — Production expérimentale des cavernes tuberculeuses chez le lapin. *C. R. de Soc. Biol.* Séance du 15 nov. 1924, p. 1072. (En collaboration avec Cordey.)
- IV. — Action de l'infection pulmonaire tuberculeuse minime du lapin jeune sur la réinfection à l'âge adulte. *C. R. Soc. Biol.* Séance du 15 déc. 1924, p. 1321. (En collaboration avec Cordey.)
- V. — Réinfection tuberculeuse expérimentale chez le lapin. *Annales de Médecine*. Tome XVII, n° 1, Janvier 1925, p. 5. (En collaboration avec Cordey.)
- VI. — La signification biologique du phénomène de Koch. *Paris Médical*. (En collaboration avec F. Bezançon).

RÉINFECTION TUBERCULEUSE.

PRÉAMBULE. — Tous les auteurs qui, jusqu'à présent, se sont proposé d'étudier l'immunité dans la tuberculose ont utilisé, dans leurs essais de vaccination, des procédés de réinfection tuberculeuse par des voies différentes, pour la première et la seconde inoculation. La voie de première inoculation, habituellement choisie, est la voie sous-cutanée ou, exceptionnellement, la voie intra-veineuse et la voie de réinfection est, suivant les auteurs, tantôt la voie sous-cutanée, *mais en un autre point des téguments*, tantôt la voie pulmonaire, la voie péritonéale ou sanguine.

Cette technique ne peut renseigner que sur les modifications réactionnelles ou réceptives des tissus, apportées par un foyer tuberculeux évoluant à distance ou dans un autre tissu ; mais elle ne reproduit en aucune manière les conditions dans lesquelles se font, chez l'homme, l'infection et la réinfection tuberculeuses. Dans l'immense majorité des cas, l'infection première, chez l'homme, arrive à l'organisme par voie aérienne ; il en est de même des réinfections, qu'elles soient rapprochées, subintrantes ou espacées, qu'elles soient minimales ou massives. Dans tous les cas, le premier foyer tuberculeux du nourrisson ou de l'enfant est un foyer pulmonaire, chancre d'inoculation pneumonique avec son adénopathie satellite.

La réinfection de l'organisme, qu'elle soit hétérogène, comme dans la contamination maternelle, familiale ou étrangère, ou qu'elle soit autogène, comme dans le processus décrit par Sabourin sous le nom d'embolies bronchiques, atteint toujours l'organisme par la voie pulmonaire, c'est-à-dire dans l'organe qui a déjà reçu l'infection primitive. *Il s'agit donc, chez l'homme, dans presque tous les cas, d'une réinfection tuberculeuse dans un organe déjà tuberculisé, et cet organe est le poumon.* On ne voit jamais, dans les conditions naturelles, une première infection être sous-cutanée.

Il résulte donc que, dans les circonstances naturelles, la réinfection tuberculeuse trouve le poumon, non pas modifié par un foyer lointain comme dans les expériences faites jusqu'ici, mais un poumon portant déjà lui-même des lésions de tuberculose plus ou moins actives.

Il nous a donc paru qu'il était intéressant, pour étudier les phénomènes de réinfection, de se rapprocher des conditions de la clinique humaine et de pratiquer *des expériences où, comme dans celle-ci, infection et réinfection viendraient atteindre le poumon par la voie aérienne.*

*
*
*

Quels résultats nous ont apportés, en effet, les expériences de réinfection pratiquées par des voies différentes, faites dans ce but de rechercher ainsi les modifications dans la réceptivité du terrain tuberculisé ?

Le phénomène fondamental, décrit par Koch, en 1891, est à la base des études de surinfections expérimentales dans la tuberculose.

« Si on inocule, nous dit l'auteur, à un cobaye sain, une culture de bacilles, dans la règle, la plaie se ferme et semble guérir dans les premiers jours. Ce n'est qu'au bout de 10 à 15 jours qu'il se produit un nodule dur qui s'ouvre bientôt et aboutit à une ulcération qui dure jusqu'à la mort de l'animal. Tout autrement se comporte le cobaye déjà tuberculeux. Pour cela, le mieux est de prendre des animaux inoculés 4 à 6 semaines auparavant avec succès. Chez de tels animaux, le point de réinoculation se referme également au début, mais il ne se produit pas de nodule. Dès le lendemain ou deux jours après, il se produit une modification particulière du point d'inoculation : le point devient dur, prend une coloration un peu plus sombre et ces phénomènes s'étendent tout autour dans un diamètre de 0,005 à un centimètre. Dans les jours qui suivent

on voit de mieux en mieux que la peau ainsi modifiée est nécrotique. Elle s'élimine finalement et il persiste une ulcération plate qui d'ordinaire guérit rapidement et d'une façon définitive, sans que les ganglions voisins soient infectés. Ainsi, les bacilles tuberculeux inoculés agissent tout différemment sur la peau d'un cobaye sain et sur celle d'un cobaye tuberculeux. »

Koch, dont les recherches étaient dirigées sur les propriétés et les effets de la tuberculine, ne sut pas tirer de sa découverte tout le parti qu'elle méritait. De nombreux auteurs reprirent ses études. Bezançon et de Serbonnes furent les premiers à en concevoir toute l'importance. Puis, vinrent les travaux de Römer, de Bail, de Rist, Kindberg et Rolland, de Debré et Bonnet.

Ces auteurs mirent en évidence les conditions nécessaires précises dans lesquelles peut se produire le phénomène de Koch chez le cobaye préalablement tuberculisé par voie sous-cutanée non seulement à la suite de surinfection cutanée, mais aussi de surinfection pulmonaire, péritonéale ou sanguine. Ces conditions peuvent se résumer ainsi : pour réagir, par un phénomène de Koch, le cobaye tuberculeux doit être en pleine évolution tuberculeuse sans être toutefois cachectique. C'est vers la troisième ou quatrième semaine après l'inoculation que l'animal se trouve dans l'état nécessaire pour réagir par la production du phénomène. Pour obtenir celui-ci, il est alors indiqué d'employer pour la surinfection de fortes doses de bacilles (1 mgr).

Avant cette période, comme d'ailleurs chez les cobayes cachectiques, pendant les derniers jours de la vie, le phénomène de Koch ne se produit pas. Pendant les 3 ou 4 premières semaines, qui suivent la première inoculation, l'animal réagit par un abcès caséux à une réinoculation.

Qu'il s'agisse de surinfection cutanée, pulmonaire, péritonéale ou sanguine, les phénomènes observés possèdent des caractères communs qui les différencient en tout point des lésions de première infection. La brutalité de leur apparition, sans période d'incubation, ainsi que le caractère nécrotique ou congestif des lésions, semblent indiquer que les bacilles réinjectés agissent comme des agents toxiques et nullement infectieux chez le cobaye tuberculeux. Dans certaines conditions, ces phénomènes toxiques peuvent entraîner « la mort aiguë de l'animal » (Bail) traduisant son hypersensibilité. Dans d'autres circonstances, l'animal résistant au premier choc de surinfection, tout rentre dans l'ordre; il semble guérir et la surinfection ne laisse que peu de traces, sans influencer toutefois d'une façon notable dans son évolution fatale la tuberculose initiale.

Les auteurs ont choisi le cobaye pour animal d'expérience, comme l'avait fait Koch lui-même. Quel que soit l'intérêt de ces faits expérimentaux, il paraît actuellement impossible de les assimiler à ceux que l'on observe dans la clinique humaine. Dans ses manifestations, la tuberculose de l'homme est bien différente de celle du cobaye. Il en est de même pour d'autres espèces animales et les expériences que nous avons faites démontrent que les phénomènes de réinfection pulmonaire prennent chez le lapin une allure bien différente de celle qui a été décrite chez le cobaye. Quand cet animal, tuberculisé par voie sous-cutanée, est surinfecté par voie pulmonaire, on observe,

d'après Bezançon et de Serbonnes, les phénomènes suivants : une dyspnée considérable survient dès le lendemain de la surinfection, du tirage apparaît, et la mort de l'animal se produit parfois d'une façon très précoce du deuxième au cinquième jour, ou un peu plus tardivement. Au point de vue anatomique, la lésion de réinfection est déjà manifeste au bout de vingt-quatre heures ; on ne note jamais de caséification du parenchyme ; celui-ci prend par places un aspect carnifié congestif avec dilatation extrême des capillaires.

Les témoins qui n'ont reçu qu'une seule injection par voie pulmonaire montrent des lésions bien différentes dans leur aspect et leur évolution. Tout d'abord une période de quatre ou cinq jours d'incubation est nécessaire pour qu'apparaissent les premiers symptômes. La dyspnée s'installe progressivement jusqu'à la mort de l'animal ; celle-ci n'est jamais précoce. Les lésions anatomiques sont constituées par des tubercules axés sur les bronches, évoluant progressivement sans phénomène congestif.

* *

Ayant le dessein bien arrêté d'établir de nouvelles expériences se rapprochant le plus possible des conditions d'infection naturelle de l'homme et de pratiquer des infections et des réinfections par voie intra-trachéale, nous avons choisi d'abord le lapin comme animal d'expérience, nous réservant de rechercher ultérieurement chez le cobaye le résultat d'expériences semblables. Plusieurs raisons nous ont poussés à choisir tout d'abord le lapin ; c'est en premier lieu la plus grande résistance qu'il présente vis-à-vis de la tuberculose ; il est de notion courante que le lapin présente une survie plus longue, parfois des lésions moins étendues, et dans certains cas, même, la guérison spontanée, propriétés qu'il était intéressant d'utiliser lorsqu'il s'agit de déterminer des lésions aussi sévères que la tuberculose pulmonaire. Il ne faut pas perdre de vue, en effet, que si la tuberculose a moins de tendance à évoluer chez le lapin, c'est lorsqu'elle est inoculée par voie sous-cutanée : elle a, dans ce cas, moins de tendance à se généraliser que chez le cobaye ; mais, par voie pulmonaire, l'animal est plus sensible et fait souvent une lésion locale. Il y avait donc intérêt à ce que cette lésion eût une évolution locale. Il y avait donc intérêt à ce que cette lésion eût une évolution relativement lente, qui permit une survie suffisante pour pouvoir pratiquer la réinfection. De plus, la tuberculose pulmonaire expérimentale du lapin se rapproche beaucoup plus, au point de vue anatomique, de la tuberculose pulmonaire humaine que la tuberculose pulmonaire du cobaye. C'est là une seconde raison qui nous a portés à choisir en premier lieu cet animal, ayant toujours pour objectif de nous rapprocher le plus possible des conditions de l'infection humaine.

Enfin, il était intéressant de rechercher si le lapin, comme le cobaye, était susceptible de présenter ces phénomènes réactionnels brutaux que Koch a décrits. Dans ce but et tout d'abord, nous avons établi des expériences de contrôle et de comparaison en nous plaçant dans les mêmes conditions que les autres auteurs qui ont recherché les phénomènes dits d'allergie, pour en faire la vérification chez le lapin et, d'autre

part, pour comparer les lésions obtenues, toujours du côté du poumon, avec nos expériences portant sur les infections et réinfections par la même voie. Nous avons d'abord revérifié ce fait bien connu, que la réinoculation sous-cutanée du bacille de Koch, chez un lapin préalablement tuberculisé un ou deux mois auparavant par voie sous-cutanée, *ne détermine qu'un nouvel abcès froid et jamais d'escarre précoce*. Dans ces expériences de vérification, nous avons pratiqué l'infection et la réinfection par deux voies différentes : dans un premier groupe destiné à la recherche du « phénomène Koch », nous avons pratiqué une première inoculation par voie pulmonaire et une seconde par voie cutanée ; dans un second groupe, calqué sur les expériences de Bezançon et de Serbonnes, nous avons pratiqué la première inoculation sous-cutanée et la seconde par voie intra-trachéale.

TECHNIQUE. — La race de bacille utilisée pour les inoculations a été toujours la même : c'est une race isolée directement de pleurésie humaine, sur pomme de terre glycinée par le procédé de Vetter. Cette race n'a jamais antérieurement passé par l'animal. L'intervalle séparant les réinoculations a été de un mois ; nous avons fixé ainsi arbitrairement cet intervalle par analogie avec ce qui se passe chez le cobaye où la période la plus favorable à la production du phénomène de Koch se manifeste de 3 à 6 semaines après la première inoculation. Dans certains cas nous avons même pratiqué cette réinfection deux mois après la première inoculation.

Parfois nous avons été conduits, au cours de l'expérience, à pratiquer une troisième réinoculation, en constatant l'absence de réaction ou de phénomènes vraiment nets lors de la seconde réinoculation.

Pour les inoculations, les bacilles ont été pesés immédiatement après avoir été prélevés sur la pomme de terre, puis triturés au mortier avec de l'eau salée physiologique, de telle façon que l'émulsion renferme par cc³ la dose en poids que nous nous proposons d'injecter. L'injection est faite directement dans la trachée, sans dénudation de celle-ci ; une aiguille montée sur une seringue vide est directement enfoncée dans la trachée après désinfection de la peau. Quand la mobilité complète du piston de la seringue indique que l'on est bien dans la trachée, on substitue à la seringue vide, sur l'aiguille laissée en place, une seringue convenablement chargée auparavant, et l'on pratique l'injection. Jamais, avec cette technique, nous n'avons observé d'abcès local sous-cutané ou de lésion trachéale.

Les coupes histologiques ont été colorées par l'hématéine-éosine, l'hématéine Van Gieson, l'orcéine Van Gieson, pour les pièces fixées au Dominici ; pour les pièces fixées au Flemming, nous avons employé la coloration par le Magenta-Vert-lumière. Les bacilles ont été recherchés, soit par la méthode Spengler, soit par la méthode ordinaire.

A. — RÉINFECTIONS SUR LES LAPINS ADULTES

I. DANS LE PREMIER GROUPE D'EXPÉRIENCE. (*Lapins inoculés par voie intra-trachéale et réinoculés par voie sous-cutanée*), nous recherchions l'influence que peut exercer l'existence d'un foyer pulmonaire sur les autres tissus de l'organisme, au point de vue d'un « phénomène de Koch cutané ». En outre nous voulions savoir si la réinoculation par voie sous-cutanée provoquait une réaction sur un foyer tuberculeux pulmonaire pré-existant (réaction focale).

Nous avons régulièrement observé chez tous les animaux la formation d'un *abcès caséux sous-cutané au point de réinoculation* et à l'autopsie les poumons renferment des tubercules nombreux, jaunâtres, caséux sans lésion congestive.

Les résultats de l'expérience sont donc très nets : chez le lapin, la réinoculation sous-cutanée de bacilles de Koch, lorsque le premier foyer est dans le poumon, ne provoque pas une *eschare cutanée brutale* mais bien un *abcès caséux* évoluant comme une lésion de première inoculation. Il n'y a donc pas dans ces conditions de « phénomène de Koch ». De plus, la réinoculation par voie sous-cutanée ne produit pas de réaction focale notable du côté du foyer préexistant, tout au moins dans les conditions où nous nous sommes placés et avec les doses que nous avons employées (1^{re} inoculation 1 cg.; 2^e inoculation, 1 cg. ou 10 cg.).

*
* *

II. DANS LE DEUXIÈME GROUPE D'EXPÉRIENCES (*lapins infectés par voie sous-cutanée et réinfectés par voie intra-trachéale*), nous recherchions inversement l'influence que peut exercer un foyer sous-cutané en évolution sur le poumon. Tandis que les lapins réinoculés avec de faibles doses ne présentaient pas sur le poumon de lésions bien différentes de celles des témoins inoculés pour la première fois par voie intra-trachéale, au contraire, les lapins réinoculés avec de fortes doses ont tous présenté une lésion très spéciale, bien qu'ils n'aient point cliniquement souffert de signes fonctionnels brutaux. A l'autopsie, le poumon *droit* est considérablement hypertrophié, de couleur gris jaunâtre, et transformé en une masse dure à la palpation, représentant une *véritable hépatisation complète de tout le poumon*. A la surface de celui-ci, il existe quelques rares petits nodules de la grosseur d'un grain de mil, entourés d'une auréole légèrement congestive. Ces nodules représentent des tubercules non caséifiés. Le lobe supérieur est presque entièrement transformé en une *masse ayant l'aspect du silex*.

A la coupe de l'organe, il existe une disposition péri-bronchique de l'infiltration par un tissu dense homogène, gris jaunâtre, non caséux, sans points de caséification.

Le poumon *gauche* par contre est de volume, d'aspect et de consistance normaux.

Pour avoir une base d'appréciation de l'hypertrophie considérable du poumon droit malade, hypertrophie qui nous a vivement frappé, nous avons pesé dans deux cas comparativement les deux poumons : dans le premier cas, *le poumon droit pesait 35 grammes* et le *poumon gauche 6 grammes*; dans le second, *le poumon droit pesait 35 grammes*, le *poumon gauche 7 grammes*.

Il nous paraît donc hors de doute que la présence d'un foyer tuberculeux sous-cutané en évolution chez le lapin modifie l'état de réceptivité du poumon de cet animal, au moins dans les limites de temps où nous avons expérimenté, et commande une réaction allergique, en ce sens que les lésions obtenues ont une tendance hyperplasique et, par contre, une tendance presque nulle à la caséification comparativement aux lésions de primo-inoculation ou aux lésions de réinoculation pratiquée par voie intra-pulmonaire.

A. PHILIBERT.

6

Un autre fait qui est mis en évidence au maximum dans cette expérience est la localisation prépondérante ou presque absolue sur le poumon droit. Il serait absurde de penser que le poumon droit et le poumon gauche ont subi, du fait de la lésion sous-cutanée évolutive, des modifications de réceptivité différentes aboutissant à l'immunisation complète pour le poumon gauche. Aussi la conclusion à tirer de ce fait, c'est que, comme on l'observe d'ailleurs pour toutes les affections pulmonaires où l'infection arrive par voie intra-trachéale, il y a une disposition anatomique, peut-être la direction plus oblique de la bronche droite, qui favorise la pénétration des germes apportés dans la trachée, dans le poumon droit. Le fait est bien connu en tuberculose pulmonaire où les localisations, qu'il s'agisse de l'enfant ou de l'adulte, sont incomparablement plus fréquentes à droite qu'à gauche. Ce serait une raison, à défaut d'autres, pour trouver encore là une preuve de l'origine aérienne de la tuberculose pulmonaire dans la pratique.

Donc, lorsque la première inoculation est pratiquée par voie sous-cutanée, la lésion de réinfection pulmonaire, surtout pour les *grosses doses*, affecte un *type très différent de la lésion de première infection*. Elle est beaucoup plus étendue, plus diffuse, et généralement paraît avoir une tendance beaucoup moindre à la caséification, et par contre, une *tendance presque hyperplasique aboutissant à l'hypertrophie massive de l'organe*. Il n'y a rien ici de comparable avec ce qui se passe chez le cobaye dans les expériences de Bezançon et de Serbonnes; on ne trouve pas la réaction brutale, hémorragique et nécrosante, entraînant la mort de l'animal, mais, cependant, puisque le poumon réagit autrement, on peut encore parler de réaction allergique, mais d'une réaction allergique d'une autre nature, puisque la lésion n'est ni congestive, ni nécrotique.

* *

III. NOTRE EXPÉRIENCE PRINCIPALE PORTE SUR DES *lapins infectés par voie intra-trachéale et réinfectés par voie intra-trachéale*. — L'expérience a été établie de la façon suivante :

Tous les lapins ont reçu les deux injections d'émulsion de bacilles, par voie intra-trachéale, afin de rechercher si la première infection du parenchyme pulmonaire ne l'a pas modifié, quant à sa réceptivité ou à son mode réactionnel, vis-à-vis d'une nouvelle infection de même nature et par la même race de bacilles.

Les résultats que nous avons obtenus ne sont nullement superposables à ce que l'on observe dans la réinfection intra-trachéale des cobayes préalablement inoculés sous la peau; tandis que, dans ce dernier cas, Bezançon et de Serbonnes obtiennent des lésions de nécrose et d'hémorragie et la mort rapide des animaux, nous n'avons observé ni l'un ni l'autre phénomène chez nos lapins, mais au contraire des lésions caséuses très étendues et très avancées, allant jusqu'à la formation de cavernes géantes.

Le plus souvent, les lésions de double et de triple infection intra-trachéale nous ont paru proportionnelles à la somme des doses employées tant pour l'infection que pour la réinfection.

Les animaux réinoculés ont présenté des lésions beaucoup plus étendues que celles des témoins ; ils présentaient des tubercules déjà caséifiés et une infiltration étendue, des foyers tuberculeux conglomérés et importants, et pour les doses massives des blocs caséeux énormes, occupant les deux poumons et présentant une tendance très nette au ramollissement aigu, à la fonte caséreuse rapide, allant même, dans deux cas sur cinq, presque trois cas, à la production de cavernes géantes du volume d'une noisette ou d'une petite noix.

L'un de ces lapins a reçu 5 centigrammes par voie intra-trachéale et, un mois et demi après, 10 centigrammes, c'est-à-dire une très grosse dose par la même voie. Il est sacrifié cinq jours après cette seconde inoculation ayant vécu, en tout, quarante-huit jours depuis la première.

A l'autopsie, ce lapin, qui n'a pas de lésions dans les différents viscères, présente par contre des lésions d'un intérêt primordial au niveau des poumons ; ceux-ci sont énormes et turgescents. *Le poumon droit, surtout, est distendu et semble triplé de volume.* Il est, comme le gauche, le siège d'une grosse infiltration de tubercules blancs entourés d'une zone congestive ; mais la lésion la plus typique est *l'existence dans les deux poumons de cavernes géantes* ; dans le poumon gauche, notamment, il existe une caverne, du volume d'une noisette, renfermant du pus caséeux ramolli qu'on enlève aisément. Dans le poumon droit, il existe au sommet une caverne énorme, du volume d'une petite noix, remplie également de matière caséreuse ramollie. Les cavernes n'étaient certainement que virtuelles, c'est-à-dire qu'elles ne s'étaient pas encore vidées, mais à la coupe on enlève facilement les matières caséuses et la paroi des cavernes, détergée, se montre irrégulière, tomenteuse et nettement circonscrite.

C'est le tableau de la pneumonie caséreuse ; on ne trouve ni hémorragie ni dilatation vasculaires ; les bacilles sont nombreux dans les zones caséifiées.

Cette caséification rapide et brutale ne peut être interprétée comme un fait de nécrose comparable aux nécroses obtenues dans le phénomène de Koch, car elle ne s'accompagne ni de congestion, ni d'hémorragie et garde le type de la nécrose caséreuse caractéristique des lésions du bacille tuberculeux, et non pas de la nécrose banale, observée dans le phénomène de Koch ; *il semble donc que plus l'infection et la réinfection sont importantes, par la même voie intra-pulmonaire, plus les phénomènes caséux sont étendus, brutaux chez le lapin.*

* * *

CONCLUSIONS. — Les conclusions générales qui se dégagent de ces expériences chez le lapin adulte sont les suivantes :

1° La réinoculation sous-cutanée ne provoque pas une escarre mais bien un abcès caséux. Il n'y a donc pas, à proprement parler, de « phénomène de Koch » dans ces conditions chez le lapin ;

2° Cette réinoculation sous-cutanée ne paraît provoquer aucune modification appréciable sur le premier foyer pulmonaire ;

3° Par contre, lorsque la première inoculation est pratiquée par voie sous-cutanée,

la lésion de réinfection pulmonaire, pour les grosses doses, affecte un type très différent d'une lésion de première infection ; elle est beaucoup plus étendue, plus diffuse, généralisée, et paraît avoir une tendance beaucoup moindre à la caséification.

4° La réinfection intra-trachéale d'un poumon déjà tuberculisé provoque parfois des phénomènes congestifs qui peuvent être très intenses, et qui sont exceptionnels chez les témoins.

5° Les lésions de double infection intra-trachéale, chez le lapin adulte, prennent le type normal [caséeux et le plus souvent elles sont proportionnelles à la somme des doses (tant d'infection première que de réinfection) et peuvent aboutir à la production de blocs caséeux massifs, ramollis, déterminant des cavernes géantes.

*
* *

B. — RÉINFECTIONS PULMONAIRES A DOSES MINIMES CHEZ LES LAPINS ADULTES INFECTÉS A DOSES MINIMES AVANT L'ÂGE DE 2 MOIS

Si l'infection et la réinfection éventuelles attaquent l'homme par voie pulmonaire dans l'immense majorité des cas, elles ne le font pas, d'ordinaire, selon la modalité que nous avons employée dans les expériences précédentes.

L'homme, on le sait, est le plus souvent contaminé par voie pulmonaire dans l'enfance, et, généralement, par les parents porteurs de bacilles. Lorsque cette contamination est massive, elle provoque une broncho-pneumonie à évolution rapide, aboutissant à la mort, mais lorsqu'elle est minime, pauci-bacillaire, elle détermine, comme Küss l'a bien montré, un foyer tuberculeux plus ou moins étendu, généralement de la base droite, s'accompagnant d'une adénopathie similaire importante qui évolue parfois à bas bruit et est susceptible de régresser.

Lorsque la tuberculose éclate plus tard, à l'âge de prédilection, à l'adolescence, on peut la considérer, soit comme une évolution naturelle et tardive de la lésion infantile, soit comme le résultat d'une nouvelle contamination qui n'aurait pas trouvé l'organisme et en particulier le poumon, vaccinés.

Le problème du « réveil » de la tuberculose de l'enfance, réalisant sans réinoculation une évolution tardive du processus tuberculeux, est un aspect de la question susceptible d'être l'objet d'un champ d'investigations expérimentales que nous nous proposons d'abord ultérieurement ; c'est le second problème, celui de la réinfection après guérison que nous avons porté sur le terrain de l'expérience.

Nous avons vu, dans nos expériences précédentes, que, chez le lapin « adulte », le tissu pulmonaire déjà tuberculisé est très sensible à une nouvelle infection aérienne hétérogène et y réagit par des lésions caséeuses normales, mais souvent rapides et étendues.

Pour serrer le problème de plus près, nous avons essayé de nous rapprocher le plus possible des conditions de l'infection humaine et nous avons infecté par voie intra-trachéale non plus des lapins adultes, mais bien de jeunes lapins âgés au plus de deux mois. De plus, au lieu de faire appel à des doses massives, nous avons employé des

doses très minimes, variaat de un cent millièrne à un dixième de milligramme au maximum.

Si, chez l'homme, la contamination peut être unique, elle est, dans la pratique répétée, minime et prolongée, comme c'est le cas pour l'enfant d'une tuberculeuse fibreuse dont les crachats renferment peu de bacilles; aussi avons-nous infecté nos lapins, tantôt en une seule fois, tantôt par des injections, toujours minimes, répétées tous les deux jours et s'élevant arbitrairement à dix, pour voir si quelque différence ne s'observe pas entre les deux modalités de contag. Nous espérons, ce qui s'est réalisé, que des doses aussi minimes permettraient une survie prolongée des animaux, les laissant parvenir à l'âge adulte.

C'est sur ces animaux devenus adultes et ayant triomphé d'une infection légère de l'enfance, que, pour provoquer une lésion évolutive, nous avons pratiqué une réinfection tuberculeuse, toujours par voie aérienne, c'est-à-dire par inoculation intratrachéale, après un intervalle de quatre, neuf et même douze mois. Nous pensions que ces intervalles étaient suffisants pour laisser, soit s'affirmer, soit se guérir, les lésions de première inoculation.

*
* *

DANS UN PREMIER GROUPE D'EXPÉRIENCES, quatorze lapins sont infectés par voie intratrachéale, dans le jeune âge, avec une dose de bacille variant de un cent millièrne à un dixième de milligramme. Sept de ces lapins sont conservés comme témoins; sept sont réinfectés par la même voie intratrachéale quatre mois, cinq mois, sept mois et huit mois après, avec des doses de un centième à un dixième de milligramme.

Tous les lapins sont sacrifiés de huit à douze mois après la première inoculation. Sur les sept témoins, six sont absolument indemnes de toute lésion pulmonaire ou autre: le poumon ne renferme, malgré une investigation scrupuleuse macroscopique, aucune granulation, aucune sclérose atypique, aucun grain crétaé. Parmi ces six lapins guéris, l'un avait reçu un dixième de milligramme. Le septième, qui avait reçu un millièrne de milligramme, présente à l'autopsie (sept mois après l'inoculation) une frange de petits tubercules dans le poumon droit, au bord postérieur.

Sur les sept lapins ayant subi la réinfection tuberculeuse sept présentent des lésions tuberculeuses, en général discrètes, mais assez importantes pour l'un des lapins ayant reçu un dixième de milligramme comme première injection et pour un autre ayant reçu un millièrne de milligramme comme première infection.

Cette lésion de réinfection a tout à fait les caractères anatomo-pathologiques d'une infection première. On n'y trouve ni les phénomènes congestifs, ni les phénomènes nécrotiques d'un « phénomène de Koch pulmonaire » du cobaye. Mais, puisque la plupart des animaux témoins ont guéri, on peut objecter que les phénomènes « allergiques » ne se sont pas manifestés parce que l'organisme ne porte plus de foyer tuberculeux. Ces conclusions seraient erronées, car dans nos expériences portant sur des animaux adultes, la réinfection pulmonaire a cependant trouvé des lésions en évolution datant de la première inoculation et n'a pas déterminé de phénomènes « allergiques ».

La première inoculation n'a pas non plus déterminé une augmentation de résistance ni la vaccination, puisque la deuxième infection a provoqué des lésions.

Cette première infection, même guérie, a-t-elle, au contraire, *prédisposé le poumon à devenir tuberculeux sous l'influence de la réinfection*? C'est là la conclusion qui, à notre avis, se dégage de notre expérience. En effet, si les témoins de première infection n'ont pas présenté de lésions pour la plupart, avec un cent millièmes et un millièmes de milligramme, l'un d'eux n'en a pas présenté non plus avec un dixième de milligramme, c'est-à-dire cent millièmes de milligramme, dose remarquable et tout à fait comparable, vu l'âge et le poids de ces lapins jeunes, avec les doses de un milligramme qui déterminent des lésions chez les lapins adultes.

Or, quatre de nos lapins réinfectés reçoivent, en deux injections, une dose dix fois moindre (un millièmes de milligramme plus un centième de milligramme, c'est-à-dire onze millièmes de milligramme) et pourtant, avec cette faible dose, portent des lésions, discrètes parce que récentes, mais en tout cas évidentes.

Il y a donc lieu d'admettre que la première inoculation, même guérie, a rendu plus réceptif le tissu pulmonaire pour la même lésion, et non une autre, que crée le bacille de Koch sur le lapin sain.

Ces expériences concordent avec les résultats que nous avons obtenus dans nos expériences sur les lapins adultes.

Si l'on conserve au terme « allergique » la signification que lui a donnée Von Pirquet, c'est-à-dire : réaction anatomo-clinique différente et d'un caractère soudain, on voit qu'il ne peut s'agir en aucune façon d'allergie dans le cas de nos lapins et ce serait étendre abusivement ce terme que de l'appliquer à une lésion normale et d'évolution régulière sous le prétexte que cette lésion ne se produit pas chez les lapins sains, dans des conditions de l'expérience. D'ailleurs, on pourrait envisager que la réinfection, agissant comme la tuberculine, a simplement réveillé et fait évoluer les lésions minimales et macroscopiquement invisibles de la première inoculation.

On peut donc dire que le lapin guérit d'une inoculation de BT à dose peu élevée, mais qu'il devient malade sous l'influence d'une réinoculation à dose très minime.

Enfin, le fait que la première injection est réalisée par une ou plusieurs injections répétées ne paraît avoir aucune influence sur le résultat, du moins dans les conditions où nous nous sommes placés.

Cette réceptivité pulmonaire subit-elle la même augmentation lorsque l'infection arrive au poumon par une autre voie que la voie aérienne? On sait que l'éclosion d'un nouveau foyer de tuberculose pulmonaire clinique est le résultat d'essaimage des produits bacillifères par l'arbre bronchique, ou bien, dans certains cas, par la voie sanguine. Il nous a semblé intéressant de voir si, chez le lapin infecté dans le jeune âge et, nous le savons, guéri spontanément de cette infection, la pénétration du bacille tuberculeux dans le poumon par voie sanguine était susceptible de déterminer des lésions comme la réinfection intra-trachéale. L'injection intra-veineuse est, dans ce but, la plus convenable à utiliser, le bacille injecté arrivant ainsi directement au cœur droit qui le lance, en premier lieu, dans le poumon. On sait que, par ce mode d'inoculation, chez le lapin neuf, c'est le poumon qui, jouant

le rôle de filtre, arrête et localise le bacille et devient le siège de tubercules plus ou moins abondants, localisés surtout sur les bords postérieurs du poumon.

Nous avons infecté quatre lapins jeunes avec des doses variant de un cent millième à un centième de milligramme, tantôt en injections répétées tous les deux jours, tantôt en une seule fois et, sept ou huit mois après la première infection, nous avons pratiqué une seconde infection par la veine marginale de l'oreille avec une dose de un centième de milligramme.

Sacrifiés un à quatre mois après la réinfection, deux de ces lapins ne présentaient aucune lésion pulmonaire, deux autres présentaient quelques petits nodules de tuberculose pulmonaire discrète, au bord postérieur des poumons. Il est à noter qu'aucun d'eux n'a fait de phénomène brutal de mort ou de réinfection violente au moment de la réinfection sanguine. Il faut remarquer, d'autre part, que la première infection par voie sanguine peut déterminer chez le lapin, à doses minimes, des granulations pulmonaires justement dans le bord postérieur des poumons. Il est difficile de décider dans ce cas, si le poumon était plus sensible; tout ce que l'on peut affirmer, c'est qu'il n'y avait pas de vaccination, puisque, dans deux cas, nous avons observé des lésions pulmonaires.

Nous nous sommes alors demandé si le poumon, préalablement infecté, chez le lapin jeune, n'était pas susceptible par la communication pleuro-pulmonaire, dans les cas de réinfection intra-péritonéale, de se réinfecter. Deux lapins, infectés dans le jeune âge dans le poumon, avec un millième de milligramme, sont réinoculés, le premier quatre mois, le second sept mois après, dans le péritoine, avec une dose de un centième de milligramme. Sacrifiés trois mois plus tard, ces lapins ne présentent ni tuberculose pulmonaire, ni tuberculose péritonéale; ils n'ont fait, lors de la réinoculation, aucun phénomène aigu ni localisé dans le péritoine, ni par réaction générale.

Pas plus que dans l'expérience précédente, portant sur les réinfections par voie sanguine, on ne peut, dans ce cas, conclure à l'existence d'une immunité; la résistance naturelle du lapin suffit à expliquer l'absence de péritonite tuberculeuse dans ce cas, comme de granulie dans le premier.

Ce qu'il faut retenir, c'est surtout l'indépendance des tissus vis-à-vis les uns des autres, l'absence de retentissement chez le lapin, d'un foyer tuberculeux dans un organe sur les autres tissus.

* * *

C. — EXPÉRIENCES DE RÉINFECTION ARTICULAIRE ET PULMONAIRE

La présence d'une ostéo-arthrite tuberculeuse chez l'homme est évidemment le résultat d'un essaimage sanguin par septicémie, du bacille de Koch, venu du foyer d'infection primitive ganglio-pulmonaire du poumon.

Or, chez l'enfant, l'évolution des tumeurs blanches se produit sans que le poumon soit, le plus souvent, le siège de lésions évolutives. On sait qu'après vingt ans, selon la loi de Louis, il n'en est plus ainsi et que l'on trouve le plus souvent, alors, des localisations pulmonaires chroniques évoluant. On a voulu, même, dans le cas de l'enfance, faire jouer un rôle protecteur à cette tuberculose localisée extrapulmonaire, rôle protecteur bien singulier, soit dit en passant, qui permet, comme on le sait, l'éclosion si facile de la granulie et de la méningite tuberculeuse.

Transportant sur le terrain d'expérience ces faits de la clinique humaine, nous avons, chez le lapin jeune (âgé de moins de deux mois), créé une infection pulmonaire

légère par voie intra-trachéale (nous savons qu'elle guérit), puis, ultérieurement, une infection intra-articulaire, soit par inoculation directe dans l'articulation, soit par inoculation intra-veineuse suivie d'un traumatisme articulaire brutal, pour fixer en ce point le bacille circulant. Ainsi nous avons pensé voir l'action de ce foyer local sur le poumon tuberculeux guéri.

Nous avons infecté sept lapins jeunes par voie intra-trachéale avec un centième de milligramme de bacille, soit en une seule injection, soit en dix injections répétées à la dose de un millième de milligramme, à deux jours d'intervalle. Cinq de ces lapins ont été réinfectés directement par voie intra-articulaire quatre à neuf mois après la première inoculation, avec un centième de milligramme; deux ont été réinfectés par voie sanguine, quatre et neuf mois après, avec la même dose, en même temps que l'on produisait un traumatisme violent sur l'articulation du genou avec un coup de marteau. Sur cinq de ces lapins inoculés par voie intra-articulaire, trois ont présenté une tumeur blanche typique; le quatrième a présenté des lésions juxta-articulaires¹ et le cinquième, mort quinze jours après la réinoculation, n'avait que des lésions congestives de début dans l'articulation.

Sur les deux lapins traumatisés, l'un avait guéri sa lésion traumatique sans y localiser le bacille de Koch; quant à l'autre il portait une ostéo-arthrite de l'articulation avec une ostéite tuberculeuse étendue de tout le tibia.

Un lapin adulte, inoculé comme témoin, et pour la première fois, dans l'articulation avec la même dose de un centième de milligramme de bacille de Koch, présentait également une ostéo-arthrite tuberculeuse et le poumon de ce lapin était absolument indemne de tuberculose. Il est à noter que, chez ces lapins préparés, il n'y a eu du côté de l'articulation aucun phénomène aigu du type allergique, mais bien une arthrite caséuse comme chez le témoin.

Comment maintenant se comporte le poumon de nos animaux réinfectés? Tous ceux qui présentaient l'ostéo-arthrite bien développée présentaient également des lésions de tuberculose pulmonaire discrète mais évidente.

Celui qui est mort prématurément, onze jours après la réinoculation, ne présentait que quelques rares et petits nodules caséux à la base du poumon. Celui dont l'injection n'avait déterminé que des lésions juxta-articulaires ne présentait rien au poumon. Rappelons que les lapins témoins primo infectés sont guéris complètement de leur première infection.

Il y a donc lieu de conclure que la réinfection articulaire qui a déterminé la lésion considérable d'ostéo-arthrite caséuse n'a pas exercé d'action protectrice sur le poumon et qu'elle a même pu réveiller une lésion éteinte ou réinfecter secondairement par voie sanguine le poumon plus sensible à l'infection.

Deux de ces lapins réinfectés par voie articulaire ont même reçu ultérieurement, trois mois après cette seconde inoculation, une troisième inoculation par voie intra-trachéale afin de bien préciser le degré de résistance du tissu pulmonaire. Ces deux

1. L'injection avait sans doute été faite dans le tissu péri-articulaire.

lapins, sacrifiés deux mois plus tard, présentaient une tuberculose pulmonaire discrète tout comme les témoins qui ont reçu deux injections intra-trachéales.

CONCLUSION.

α. — Ces expériences nous permettent, malgré leur petit nombre, de tirer quelques conclusions précises, d'autant plus intéressantes, nous paraît-il, qu'elles réalisent au maximum, selon nous, les faits cliniques observés chez l'homme.

C'est d'abord la *possibilité de créer une tumeur blanche typique* avec une dose aussi minime de bacille que 1/100 de milligramme; alors que ces doses sont inopérantes dans le poumon ou dans le péritoine en première inoculation, dans le tissu articulaire, elles provoquent des lésions étendues. C'est là un fait; et l'on peut invoquer, sans rien expliquer de plus, ou bien la faible vitalité de ces tissus, ou bien, au contraire, leur activité, à l'âge relativement jeune où nous avons pratiqué les injections.

C'est, en second lieu, l'*identité des lésions articulaires*, qu'il s'agisse d'un animal porteur d'un foyer pulmonaire, léger ou guéri, ou d'un animal sain. On n'observe pas, chez le premier, de phénomène brutal allergique; c'est une tumeur blanche typique qui se développe et il y a dans les deux cas réceptivité conservée et égale de la synoviale articulaire. Il serait surprenant, d'ailleurs, qu'il en fût autrement, car nous savons par nos premières expériences que le lapin ne réalise pas le « phénomène de Koch » cutané; il aurait été singulier qu'il en fût dans l'articulation, surtout pour les doses si minimes employées.

C'est, en troisième lieu, le *rôle du traumatisme* qui localise une bacillémie au point traumatisé et de telle façon que la dégénérescence caséuse survient rapidement.

Bien que ce rôle du traumatisme expérimental pour la localisation de la tuberculose soit connu depuis bien longtemps et que l'expérience ait été réalisée même avant la découverte du bacille de Koch, il nous semble intéressant d'insister sur le rôle de ce traumatisme.

La dose de bacille qui détermine la lésion, dans ce cas, est singulièrement minime; nous avons injecté, par la veine, un centième de milligramme, dont une partie a déjà été triée par le poumon, et le second essaimage de ce premier relai n'a laissé vraisemblablement arriver à l'articulation, par la grande circulation, que quelques unités bacillaires. Cependant, cette petite dose a suffi. Il est vrai que le traumatisme expérimental est considérable et, à ce point de vue, si l'on veut comparer avec l'homme, il est rare de rencontrer, à l'origine des tumeurs blanches, des accidents aussi considérables. Le traumatisme fréquemment invoqué par les malades est souvent de date très récente avant l'apparition des symptômes cliniques, et il convient de se demander si ce traumatisme est bien celui qui est réellement en cause. L'incubation, c'est-à-dire l'apparition des accidents cliniques après l'envahissement de l'articulation par le bacille, paraît assez longue, mais les premiers stades qui ne sont pas manifestement visibles n'en existent pas moins puisque, dans un de nos cas, onze jours après l'inoculation, nous avons déjà trouvé des lésions légères.

A. PHILIBERT.

Il faut considérer qu'il y a deux facteurs pour l'éclosion de la lésion articulaire : le passage du bacille dans le sang et le traumatisme. Dans nos expériences, ces deux facteurs ont agi simultanément; chez l'homme, la septicémie est éphémère et intermittente et le traumatisme ne s'effectue pas au même moment, le plus souvent; mais les désordres produits par un traumatisme mettant un certain temps — quelques semaines — à se réparer, on peut supposer que, pendant toute cette période de réparation, une infection par la voie sanguine peut être efficiente.

Ces considérations rendent la notion d'incubation extrêmement délicate à apprécier.

* *

β. — Si, maintenant, nous nous plaçons au point de vue pulmonaire, le fait capital qui se dégage de nos expériences est l'*indépendance presque complète du poumon et de l'articulation*. Si la légère lésion pulmonaire de l'enfance n'a pas retenti sur l'articulation pour l'immuniser ou la modifier, de même la lésion articulaire — celle-ci beaucoup plus importante, beaucoup plus étendue, caséuse même — n'a pas retenti sur le poumon pour le rendre plus résistant. Nous voyons, en effet, tandis que les témoins ne présentent, en général, aucune lésion pulmonaire, les animaux réinfectés par voie articulaire montrent quelques tubercules dans le poumon, comme si l'inoculation intra-articulaire avait « réveillé » une lésion d'autrefois, endormie, ou même ensemencé à nouveau, par passage dans le courant sanguin qui n'est pas rare chez le lapin, le tissu pulmonaire, ce qui témoignerait plutôt d'une réceptivité augmentée.

Dans les lésions articulaires créées par traumatisme simultané d'une infection sanguine, nous voyons de même la tuberculose se localiser exclusivement sur l'articulation et le poumon déjà tuberculisé, laissant indemnes les autres viscères.

Bien qu'il puisse être discutable, nous en convenons les premiers, que cette participation évidente du tissu pulmonaire soit corollaire de la présence de la tumeur blanche, il est indiscutable, par contre, que celle-ci n'a pas joué un rôle protecteur sur le poumon et, lorsque nous réinfectons une deuxième fois le poumon par voie trachéale, les lésions, qu'elles soient attribuables à cette dernière superinfection ou contemporaines de la réinfection articulaire, témoignent, en tout cas, par leur présence même, de la réceptivité conservée du poumon : *absence d'immunité du poumon*, tel est le rôle de la tumeur blanche évoluant du lapin. Ajoutons, en particulier, que cette tumeur blanche ne détermine dans le poumon aucune modification des tissus qui permette des réactions allergiques : la lésion de surinfection du poumon est tout simplement la granulation tuberculeuse banale, comme une lésion d'infection première, du moins pour les petites doses employées.

Il y a là une différence manifeste et des plus curieuses avec l'action du foyer tuberculeux sous-cutané sur l'infection, seconde éventuelle du poumon; dans ce cas, rapelons-le, on observe une lésion étendue, hyperplasique en quelque sorte, dont la tendance caséuse est presque nulle. Il est vrai que la question de la dose diffère et

puis aussi l'infection première du poumon qui n'existe pas dans nos expériences de réinfection pulmonaire après infection sous-cutanée. Il nous paraît cependant que cette différence pose des problèmes remarquables qu'il faudrait envisager.

*
* *

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Si nous jetons maintenant un coup d'œil d'ensemble sur nos différents groupes d'expériences, l'impression qui se dégage est que la réinfection tuberculeuse, en général, n'est pas aussi simple que les expériences classiques sur le cobaye l'ont fait croire un peu hâtivement et que, chez le lapin, en particulier, elle diffère profondément de la réinfection du cochon d'Inde.

Le lapin, animal résistant naturellement à l'infection tuberculeuse, tout comme l'homme, se rapproche encore de celui-ci par les localisations et l'évolution de sa tuberculose. Comment, ceci étant admis, le lapin se comporte-t-il dans les réinfections tuberculeuses ? Jamais cet animal, quels que soient les doses de bacille et le temps qui sépare les deux infections, ne réagit à la réinfection par le processus brutal de nécrose et d'hémorragies qui caractérise le « phénomène de Koch » du cobaye. Jamais, même pour les grosses doses employées, il ne succombe comme dans le phénomène de Bail.

Mais en dissociant les phénomènes de la réinfection suivant les doses injectées, les portes d'entrée, les âges des animaux, les intervalles des injections, on pénètre un peu plus dans la pathogénie de ces réinfections et, partant, de la tuberculose en général, surtout dans les expériences qui calquent les modalités de l'infection de l'homme.

L'infection et la réinfection pratiquées par des *voies différentes* (peau-poumon, poumon-peau, poumon-péritoine, poumon-sang, poumon-articulation) n'entraînent de réaction allergique pour aucun de ces groupements à l'exception de la succession peau-poumon ; dans ce cas seul, il semble, quand il s'agit de grosses doses, y avoir retentissement de la lésion sous-cutanée pour le parenchyme pulmonaire (demeuré sain chez le témoin) en ce sens que la réinfection pulmonaire donne une lésion massive étendue, sans caractères hémorragiques, mais sans tendance caséuse. Dans tous les autres cas, il semble qu'il y ait indépendance, isolement des divers tissus.

Par contre, lorsque l'infection et la réinfection sont pratiquées par la *même voie* — en l'espèce la voie intra-trachéale — le poumon, loin d'être allergique, est rendu plus réceptif à la seconde inoculation et fait des lésions plus étendues, plus rapides et brutalement caséuses, proportionnelles aux doses employées et pouvant, pour les très grosses doses de réinoculation, aller jusqu'à la production de cavernes géantes.

Ces résultats paraissent indépendants de l'intervalle qui sépare les inoculations et les réinoculations et de l'âge des animaux. En particulier, l'injection unique ou répétée « *a minima* » du lapin jeune paraît prédisposer le tissu pulmonaire aux lésions évolutives lors d'une réinfection pulmonaire et cela avec des doses inférieures à celles qui,

normalement, ne déterminent pas de lésions chez un lapin neuf. Il n'y a donc ni vaccination générale, ni vaccination locale, dans les conditions où nous nous sommes placés, même pour des doses minimales de bacille vivant qui ne donnent pas de lésions évolutives chez les lapins jeunes. Au contraire, cette première atteinte, guérie, renforce la réceptivité. Après certaines expériences, on peut se demander, même, si la réinfection ne réveille pas, ne ressuscite pas presque, des lésions macroscopiquement disparues.

Si la part qui revient à ces réveils possibles est difficile à faire dans les infections et réinfections pulmonaires où la seconde infection semble responsable des lésions produites, on peut l'envisager lorsque la réinfection arrive au poumon par voie sanguine et dans les expériences de réinfection articulaire où nous avons pu constater des lésions pulmonaires que la primo-infection pulmonaire est impuissante à créer à ces doses dans la plupart des cas; on peut alors se demander si la réinfection minime, agissant alors comme la tuberculine, ne va pas, par une réaction focale sur les foyers virtuellement disparus, agir pour déterminer leur évolution tardive.

Il semble donc que la résistance naturelle joue un rôle dans la tuberculose du lapin et qu'il ne faille pas voir dans l'absence de lésions péritonéales, granuliques, consécutives aux réinfections par portes d'entrée différentes, un fait de vaccination. L'indépendance des tissus laisse à chacun sa résistance naturelle, mais, par contre, la guérison macroscopique d'un tissu « poumon » tuberculisé rend plus sensible ce tissu à édifier le processus tuberculeux, d'ailleurs normal, sous l'influence d'une minime réinfection, si celle-ci peut l'aborder, et par quelque voie que ce soit.

Si le poumon d'un porteur de tumeur blanche reste muet cliniquement, il est à supposer que ce n'est pas à cause d'un état vaccinal, résistant, acquis, mais parce que, grâce à sa résistance naturelle, il a triomphé de l'infection première et n'a pas rencontré la réinfection suffisante ou la cause qui a pu réveiller la première infection.

* * *

Étant parmi ceux qui combattent l'assimilation de la tuberculose du cobaye à celle de l'homme, nous ne voulons pas davantage conclure du lapin à l'homme; mais on remarquera que, de toutes les tuberculoses animales, celle du lapin est celle qui se rapproche le plus de la tuberculose humaine et, si l'on ne doit pas assimiler, il est loisible et instructif de comparer.

La comparaison de la réinfection du lapin et de la tuberculose humaine vient, à notre avis, contrebalancer heureusement la comparaison, peut-être trop tendancieuse, qui a été faite de l'allergie du cobaye et de l'évolution de la tuberculose pulmonaire de l'homme.

VI

LA TUBERCULINE

- I. — **Hypersensibilité à la tuberculine ancienne de Koch.** Rapport au Congrès de Toulouse. *Association française pour l'avancement des sciences*, 1910. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- II. — **Les idées actuelles sur les tuberculines et la tuberculinothérapie.** *La tuberculose*, tome I, février 1911, p. 281.
- III. — **Tuberculinothérapie.** *Traité de thérapeutique pratique*. Albert Robin, tome I, 1912. (En collaboration avec F. Bezançon.)

I. — TUBERCULINE

La tuberculine, depuis les recherches de Koch, est regardée comme le poison du bacille tuberculeux. Pourtant, cette interprétation nous a toujours paru discutable : la tuberculine n'est, en effet, comparable à aucune des toxines microbiennes connues. Son mode d'extraction même plaide peu en faveur de cette hypothèse ; c'est, en somme, un extrait glycéринé de bacille tuberculeux mort. Mais si la tuberculine ne représente pas, à proprement parler, le poison du bacille tuberculeux, elle représente incontestablement un poison pour les tuberculeux. Les propriétés qu'elle présente se manifestent en effet exclusivement chez ceux-ci ; l'interprétation de son mode d'action fait plutôt penser aux phénomènes d'anaphylaxie.

La sensibilité à la tuberculine est loin d'être constante et varie considérablement suivant les espèces animales : c'est ainsi que, tandis que l'homme, le bœuf ou le cobaye y sont très sensibles, le chien et le lapin tuberculeux, par contre, la supportent beaucoup mieux. Elle représente, en réalité, un poison dont l'action peut être démontrée, même chez les animaux sains, selon la voie d'inoculation employée. Tandis qu'en effet sa toxicité est nulle lorsqu'elle est injectée par la voie sous-cutanée à petites doses, elle est considérable lorsqu'elle est apportée à l'organisme par la voie intra-céré-

brale; il suffit, en effet, dans ce cas, de 3 à 4 milligrammes pour tuer le cobaye tandis qu'il faut plusieurs grammes de tuberculine pour déterminer la mort chez cet animal par voie sous-cutanée.

D'autre part, la tuberculine se montre plus toxique ou plutôt détermine des réactions chez les animaux non tuberculeux mais atteints d'une affection aiguë, tels qu'un lapin, par exemple, porteur d'un érysipèle de l'oreille. Les injections répétées de tuberculine à un animal sain ne paraissent pas, cependant, déterminer chez lui de phénomènes de sensibilisation plus marquée.

Par contre, la tuberculine se montre toxique lorsqu'elle est injectée à un organisme porteur d'un foyer tuberculeux. Cette toxicité se manifeste par une réaction générale, une réaction locale et une réaction focale. La réaction générale peut aller jusqu'à la mort et celle-ci est déterminée par une dose infinitésimale de tuberculine; c'est ainsi qu'un cobaye tuberculeux peut être tué au 60^e jour par l'inoculation sous-cutanée de un milligramme de tuberculine ou par un millionième de milligramme par la voie intra-cérébrale.

Chez l'homme, la tuberculine se montre d'autant plus toxique et détermine des réactions générales et surtout locales d'autant plus intenses :

1^o Qu'il s'agit d'une tuberculose latente localisée (osseuse ou ganglionnaire, une tuberculose pulmonaire au début, peu étendue ou torpide, dans des phases d'accalmie).

2^o Lorsque l'organisme est atteint de certaines affections aiguës comme le rhumatisme, la pneumonie, l'érysipèle, la fièvre typhoïde, l'ictère.

3^o Quand le malade présente un état local particulier. C'est ainsi que les maladies de l'œil sensibilisent à l'ophtalmo-réaction, les maladies de la peau à la cuti-réaction.

Par contre, la tuberculine est moins toxique et les réactions générales et locales sont moins violentes ou peuvent même faire défaut :

1^o Dans les tuberculoses aiguës (granulie, méningite), dans les phases aiguës de la tuberculose pulmonaire et chez les tuberculeux cachectiques.

2^o Au cours de certaines maladies, comme la coqueluche ou la rougeole, même s'il s'agit d'un tuberculeux en état de réagir.

L'absence de réaction à la tuberculine n'implique point un état d'accoutumance, d'immunisation, même chez les individus traités par la tuberculine, mais correspond plutôt à une absence de sensibilité. Il semble d'ailleurs qu'il n'y ait presque jamais non-sensibilité complète, mais qu'une dose suffisante, comme chez l'animal sain, puisse faire apparaître la réaction.

Dans le traitement de la tuberculose par la tuberculine, l'état d'hypersensibilité semble fonction des doses. Les doses moyennes, de 1 milligramme, rapidement progressives, donnent l'état de non-sensibilité; les doses faibles de 1,10 de milligramme, légèrement progressives, favorisent l'hypersensibilité; les doses infinitésimales, millionième de milligramme, et lentement progressives, déterminent la non-sensibilité.

* * *

Il semble bien que l'action de la tuberculine soit à mettre sur le compte de phénomènes d'anaphylaxie. Cette opinion, qui a été soutenue par Wolf-Eisner, paraît être proche de la vérité. L'organisme tuberculeux, imprégné de l'albumine des bacilles dont il a résorbé un certain nombre d'éléments morts, est sensible à l'inoculation de la tuberculine qui représente, en réalité, un soluté des albumines du bacille tuberculeux. Même la différence des réactions, observée suivant la bénignité ou la gravité du foyer tuberculeux, pourrait tenir à la nécessité d'une proportion convenable, dans l'économie, de substances albuminoïdes résorbées aux dépens des bacilles dans le foyer tuberculeux.

II. — TUBERCULINOTHÉRAPIE

Nous avons mis au point la question de la tuberculinothérapie dans le *Traité de thérapeutique* du Professeur Robin, avec F. Bezançon. Après avoir passé en revue les principales tuberculines employées dans la pratique et indiqué leur mode de préparation, nous avons exposé les différents modes de dilution conseillés par G. Kuss, Denys, Béraneck, etc..., puis les différents modes d'application et de progression des doses, dans les méthodes de Loewenstein, Pétruschky, Guinard, Wolf-Eisner, Spengler, Kraus, etc....

Nous avons passé en revue les indications et les contre-indications et conclu que la tuberculine, qui même à des doses faibles est inutile et dangereuse dans toutes les tuberculoses aiguës, étendues et graves, ne peut être employée sans danger que dans les formes localisées, ayant une tendance à l'amélioration spontanée, à condition qu'il n'en soit fait usage qu'à des doses infinitésimales par des millièmes de milligramme.

VII

APPLICATION AU DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE (RECHERCHE DU BACILLE DE KOCH)

- I. — Recherche du bacille tuberculeux dans le sang par homogénéisation du caillot. *C. R. Soc. Biol.*, 10 janvier, 1903, p. 35-37. (En collaboration avec F. Bezançon et Griffon.)
- II. — Nécessité d'une décoloration énergique, par l'acide nitrique au tiers, et par l'alcool absolu, dans la recherche du bacille de Koch dans les crachats. *Rapport à la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, 15 juillet, 1905.
- III. — Recherche du bacille de Koch dans les urines, par l'examen direct. *Bulletin médical*, 7 mars, 1908, n° 19 et *C. R. de la Soc. d'Et. scient. tub.*, 1907. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- IV. — Revue critique des nouveaux moyens de diagnostic pratique de la tuberculose. *Journ. méd. français*, 15 janvier, 1910. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- V. — Revue critique sur les méthodes de recherche du bacille de Koch dans les épanchements séro-fibrineux de la plèvre et du péritoine. *Journal méd. français*, 15 novembre, 1910. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- VI. — Notion de densité dans la recherche du bacille tuberculeux. Homogénéisation des crachats. *La Tuberculose*, tome I, mars, 1911, p. 345. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- VII. — Importance de la notion de densité pour la recherche du bacille de Koch dans les procédés d'homogénéisation des crachats. *Bulletin de la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 2, avril, 1911. (En collaboration avec F. Bezançon.)

- VIII. — Importance de la notion de densité pour la recherche du bacille de Koch dans les procédés d'homogénéisation du crachat. *Progrès Médical*, 15 mai, 1911. (En collaboration avec le Dr F. Bezançon.)
- IX. — Importance clinique de l'homogénéisation des crachats. *Bull. et mémoires de la Soc. méd. Hép. Paris*, 8 novembre, 1912. (En collaboration avec F. Bezançon et P. Gastinel.)
- X. — Recherches sur la virulence du pus tuberculeux, avant et après filtration. *Bull. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, n° 1, séance, décembre, 1912.
- XI. — Le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire par la recherche du bacille dans l'expectoration. *Section d'Études scient. de l'œuvre de la tub. Revue de la tuberculose*, 5^e semestre, tome I, n° 5, 1920, p. 535-540.
- XII. — L'homogénéisation des crachats et le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, mai, 1921, n° 8, p. 620.
- XIII. — Adaptation de la technique d'homogénéisation de F. Bezançon et Philibert, à l'usage des dispensaires anti-tuberculeux. *Sect. d'Et. scientif. de l'œuvre de la tub. Revue de la tuberculose*, n° 6, 1921, p. 501. (En collaboration avec F. Bezançon et G. Mathieu.)
- XIV. — Application au diagnostic de la tuberculose pulmonaire, de l'enrichissement apparent en bacilles par le procédé de la mise à l'étuve. *C. R. Soc. Biol.*, LXXXVI, p. 681. Séance du 25 mars, 1922. (En collaboration avec F. Bezançon et G. Mathieu.)
- XV. — Augmentation apparente du nombre des bacilles tuberculeux dans les crachats en voie de putréfaction. *C. R. Soc. Biol.*, LXXXVI, p. 680. Séance du 25 mars, 1922. (En collaboration avec F. Bezançon et G. Mathieu.)
- XVI. — Autolyse des crachats tuberculeux à la température de 50°. *C. R. Soc. Biol.* Séance du 10 juin, 1922, p. 62. (En collaboration avec F. Bezançon et G. Mathieu.)
- XVII. — Etuvation des crachats. *La Médecine*, n° 8. Mai, 1925, p. 619.

APPLICATION DE LA RECHERCHE DU BACILLE TUBERCULEUX AU DIAGNOSTIC

PRÉAMBULE. — La présence du bacille tuberculeux dans un produit pathologique est la seule preuve absolue de la nature tuberculeuse d'une lésion. Malgré tout leur intérêt, les autres méthodes de laboratoire, la cuti-réaction à la tuberculine, pour ne citer qu'elle, ne sont que des preuves détournées dont la sensibilité même révèle l'existence d'un foyer tuberculeux, mais ne suffit pas à décider si ce foyer est latent ou en activité.

A. PHILIBERT.

Dans la tuberculose, cette question a, comme on le sait, une importance capitale étant donné la fréquence de la tuberculose torpide chez les adultes des villes. Par contre, la mise en évidence du bacille tuberculeux montre, à coup sûr, qu'il ne s'agit pas d'un foyer torpide mais d'un foyer évoluant et ouvert.

Convaincus de la valeur prépondérante de cette méthode de diagnostic, nous nous sommes efforcés avec F. Bezançon d'étudier des procédés qui permettent de faciliter cette recherche.

Nous avons d'abord établi un premier point, relatif aux causes d'erreurs qui peuvent se glisser dans le diagnostic du bacille tuberculeux lui-même, afin de ne pas prendre pour ce microbe de faux bacilles acido-résistants qui peuvent se rencontrer, surtout dans les urines, le caillot sanguin, les exsudats séreux. La méthode de coloration rigoureuse du bacille tuberculeux faisant état de sa solide propriété acido et surtout alcoolo-résistante permet, comme nous l'avons vu, d'éviter cette cause d'erreur. Les causes d'erreur relatives à la présence de bacilles tuberculoïdes sont négligeables en pratique, car la présence de ceux-ci dans les exsudats pathologiques est une rarissime exception; l'inoculation au cobaye dans ce cas, d'ailleurs, serait la seule méthode à utiliser pour trancher le diagnostic.

*
* *

L'impossibilité de trouver le bacille de Koch par l'examen direct de l'expectoration dans un cas suspect peut n'être qu'apparente, et tenir à plusieurs causes.

1° *L'absence de bacilles peut tenir à l'absence d'expectoration.* Cette éventualité se rencontre chez les tuberculeux au début, chez les tuberculeux avérés mais en période de latence, et dans la plupart des cas de pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse primitive. Dans ces cas, il est possible de faire cracher artificiellement le malade, en provoquant une hypersécrétion bronchique, par l'administration d'une potion adéquate. On peut formuler, par exemple :

Iodure de potassium.	} à 0 gr. 50
Oxyde blanc d'antimoine.	
Julep gommeux.	120 grammes

Le malade émet ainsi quelques mucosités pulmonaires sur lesquelles on peut pratiquer l'examen.

Nous avons observé un cas de cette nature à Angers, chez un jeune soldat qui présentait une courbe thermique éveillant l'idée de fièvre typhoïde, sans qu'on puisse constater d'autres signes de dothiéntérie; le malade ne crachait pas et l'auscultation du poulmon ne révélait rien d'anormal. La prise d'oxyde blanc d'antimoine permit d'obtenir quelques mucosités dans lesquelles l'examen direct révéla la présence de bacilles tuberculeux.

Nous avons, par l'expectoration provoquée, avec MM. Bezançon et Gastinel, pu trouver le bacille dans la tuberculose au début et dans 4 cas sur 6 de pleurésie séro-fibrineuse.

2° *L'absence apparente de bacilles peut tenir à leur rareté dans l'expectoration.* Dans ce cas, l'examen direct nécessite de longues recherches; le résultat positif n'est dû qu'au hasard; il est le plus souvent négatif.

*
* *

A. — MÉTHODE D'HOMOGENÉISATION

Depuis longtemps, on sait que beaucoup de produits tuberculeux dans lesquels il est impossible de trouver des bacilles par l'examen direct sont cependant susceptibles de déterminer la tuberculose expérimentale du cobaye. Il en est ainsi presque toujours pour le pus d'abcès froids et dans beaucoup de cas de tuberculose pulmonaire; ici, la question présente une très grosse importance pour décider si la lésion est ouverte ou fermée.

La non-constatation de bacilles à l'examen direct, dans l'expectoration, vient, le plus souvent, de la quantité trop minime de bacilles qui y est contenue.

D'une façon générale, cette rareté des bacilles s'observe: au début de la maladie; au début comme au déclin d'une poussée évolutive, d'une hémoptysie; dans les périodes intercalaires et dans les formes d'emblée fibreuses.

Cette rareté est telle, nous le répétons, que l'examen direct reste impuissant à déceler le microbe, ou bien que la mise en évidence est le fait du pur hasard. On s'en convaincra aisément si l'on songe que, dans l'examen direct habituel, le volume de crachat étalé sur une lame n'est guère que d'un millimètre cube au plus, et que certains crachats tuberculeux peuvent ne renfermer qu'une dizaine de bacilles par centimètre cube d'expectoration, c'est-à-dire un volume mille fois plus grand que celui de l'étalement direct.

Si l'investigation pouvait porter sur la totalité du crachat ou sur la totalité de l'expectoration de la journée, on conçoit que les chances de trouver le bacille seraient considérablement multipliées. Dans les premières années qui suivirent la découverte de Koch, cette idée conduisit Biedert à proposer d'homogénéiser l'expectoration, puis de collecter les bacilles épars dans le crachat solubilisé. Cette méthode était tombée dans l'oubli bien que différents expérimentateurs eussent essayé d'en reprendre l'application par d'autres procédés que celui de Biedert.

Nous avons repris l'étude de ces méthodes d'homogénéisation et nous avons cherché le pourquoi de l'inégalité des résultats, qui avait fait tomber un procédé, théoriquement si précieux, en défaveur. Nous avons d'abord étudié comparativement toutes les méthodes proposées et avons vu ainsi que l'inégalité des résultats tenait essentiellement à une question de physique: la densité comparée du liquide tenant en suspension les bacilles et la densité des bacilles eux-mêmes. C'est donc la notion de densité qui nous a permis d'établir un mode d'homogénéisation dans lequel les résultats sont constants, comparables, égaux et dont la réussite n'est point livrée au hasard.

Reprenant toutes les substances conseillées pour la fluidification, nous avons effectué

les homogénéisations et pris la densité, non pas des crachats, mais des crachats homogénéisés par ces diverses substances et nous avons trouvé les chiffres suivants :

Densité seule		Homogénéisation
1,000 à 1,001	Lessive de soude diluée à 1 goutte pour 1 cm ³ . . .	0,990 à 1,004
1,045	Borax. Acide borique (8 à 12 gr.) saturé	1,040
1,000	Eaux de chaux	1,000
1,040	Eau de Javel pure	1,055
1,010	— diluée au 1/5	1,010
1,000	Solution de carbonate de soude à 0,6 pour 100 . . .	1,000
1,000	Ammoniaque, quelques gouttes + eau	1,000
1,120 au moins	Solution de NaCl à 25 pour 100	1,120 à 1,110
1,120 au moins	Antiformine pure	1,110
1,065	Antiformine diluée	1,060

Il ressort de ce tableau que la densité des diverses homogénéisations oscille entre 0,990 et 1,120.

Si nous nous rappelons que la densité du bacille varie elle-même de 1,010 à 1,080 (Dilg), nous voyons nettement que pour être certain de collecter le bacille dans le culot de centrifugation, il faut employer des liquides de densité $< 1,010$.

Si, au contraire, on se propose de réunir les bacilles à la surface du liquide, par la centrifugation (Dilg) ou par une substance légère, éther ou ligroïne, il faut, pour homogénéiser, faire appel à des liquides de densité $> 1,080$.

a) Les homogénéisations « légères » ($D < 1,010$) dans le tableau précédent, sont celles qui sont fournies par la lessive de soude, l'eau de chaux, l'ammoniaque, le carbonate de soude à 0,6 p. 100. Elles commandent la centrifugation qui collectera le bacille dans le culot. Et, tout de suite, nous apparaît l'inégalité des résultats de certaines méthodes. Par exemple, Couratte-Arnaud emploie la lessive de soude diluée ($D < 1,010$, autour de 1,000) et essaye de collecter les bacilles à la surface, par l'éther.

En combinant la méthode de la lessive de soude à la ligroïne, comme expérience de vérification, nous avons obtenu le résultat suivant (en faisant une numération approximative de 20 champs, puis en prenant la moyenne) :

Lame faite avec le crachat directement étalé. (Ziehl témoin.)	Lame faite avec le culot de centrifugation, homogénéisation à la soude ($D=900$) centrifugée.	Lame faite avec homogénéisation à la soude ($D=900$) Collection par ligroïne.	Lame faite par l'antiformine ligroïne ($D=1,056$)
— 3 à 10 bacilles par champ micr.	— 50 à 100 bacilles par champ.	— 6 à 10 bacilles par champ.	— 20 à 50 bacilles par champ.

On voit aisément que l'expérience justifie les prévisions : la collection en haut avec un solubilisant de densité faible n'a pas augmenté le nombre des bacilles, tandis que la centrifugation l'a décuplé.

b) Les homogénéisations « lourdes » ($D > 1,010$) qui sont fournies par le mélange borax-acide borique, l'eau de javel au tiers, l'antiformine diluée, l'eau salée, ne peuvent donner l'assurance de collecter les bacilles au fond du tube par la centrifugation, et cela d'autant moins que la densité est plus élevée.

c) Ces homogénéisations « lourdes » permettent-elles au moins d'employer un bon procédé de collection? Certes, si l'on a affaire à un liquide très lourd de $D > 1,080$. Dans ce cas on peut centrifuger, ou employer l'éther ou la ligroïne, mais en tout cas rechercher le bacille en haut.

d) Quant aux homogénéisations dont la densité est comprise entre 1,010 et 1,080 elles sont presque inutilisables et ne peuvent donner lieu qu'à des mécomptes. Si la densité est la même que celle des bacilles, la centrifugation ne collectera ceux-ci ni en haut ni en bas; si, comme cela est possible (Auclair), les bacilles sont de densité inégale, dans les différents cas, ou peut-être dans un même cas, ils seraient tantôt précipités en bas, tantôt rejetés en haut, ou même resteraient épars, sans qu'il soit possible de prévoir à l'avance la nature du résultat. Et, de ce fait, ce sont ces liquides employés aveuglément qui donnent le plus d'inégalité et qui ont été la cause de la défaveur de la méthode.

Si donc, en considérant la question à un point de vue très général, on veut résumer les données précédentes qui peuvent d'ailleurs s'appliquer aux autres exsudats comme à l'expectoration, on voit que, ayant choisi le meilleur dissolvant, il faut prendre la densité de l'homogénéisation et employer telle méthode qui convient: centrifugation et recherche des bacilles dans le culot si la D est $< 1,010$; dans la partie supérieure si la D est $> 1,080$.

Quant aux liquides dont la densité est comprise entre ces limites, on peut tenter d'en modifier la densité.

Pour les crachats, il faut choisir un bon solubilisateur parmi les plus légers, de densité inférieure à 1,010, c'est-à-dire la lessive de soude, l'eau ammoniacale, l'eau de chaux, le carbonate de chaux à 0,6 p. 100, qui sont équivalents. Si nous préférons la lessive de soude, c'est à cause de la simplicité de son emploi et de sa rapidité d'action.

Nous pouvons maintenant donner notre technique complète et précise.

1° Mesurer la quantité de crachat que l'on a à sa disposition dans une éprouvette graduée. Mesurer une quantité d'eau dix fois supérieure. Mettre le crachat et la moitié de l'eau dans une capsule en porcelaine et ajouter autant de gouttes de lessive de soude qu'il y a de centimètres cubes de crachat.

Par exemple :

Crachat	10 cm ³
Eau	100 cm ³
Lessive de soude	X gouttes

2° Porter la capsule sur la flamme d'un bec Bunsen et chauffer doucement en agitant constamment; ajouter petit à petit le reste des 100 cm³ d'eau. Chauffer environ 10 minutes.

3° Laisser refroidir l'homogénéisation.

4° Prendre la densité.

5° Si la densité dépasse 1,004, ajouter un peu d'alcool à 50° jusqu'à ce qu'elle soit retombée à 0,999 — 1,000.

6° Prélever deux ou quatre tubes à centrifuger d'homogénéisation et centrifuger, pendant 3/4 d'heure à 1 heure dans une turbine ou un centrifugeur électrique pendant 10 minutes.

7° Décanter et étaler le culot sur une lame ou deux (suivant l'abondance); laisser sécher.

8° Colorer une lame par la méthode de Ziehl-Neelsen (Ziehl 10 minutes, acide nitrique au 1/3, 2 minutes, alcool (5 minutes) et une seconde lame par la méthode picrique de Spengler.

Il arrive parfois que la quantité de crachat (ou d'exsudat) que l'on a à sa disposition n'est pas suffisante pour prendre la densité, l'emploi du densimètre gradué de 0,950 à 1,000 exigeant une quantité de 100 cm³, d'homogénéisation au minimum. Dans ce cas, nous avons conseillé d'ajouter systématiquement un quart ou un tiers d'alcool à 50° au liquide, avant de centrifuger.

La recherche du bacille dans les urines, dans les cas de tuberculose rénale, est inégale dans ses résultats pour des raisons analogues. La densité de l'urine est de 1,016 à 1,018 : la centrifugation est le plus souvent — nous dirions volontiers toujours, en pratique — impuissante à collecter les bacilles dans le culot. L'addition de 1/3 d'alcool à 50° permet cette collection, en abaissant la densité.

RÉSULTATS. — Ce procédé d'homogénéisation, que nous appliquons couramment, nous a donné des résultats remarquables. On peut dire qu'il décuple au moins les bacilles offerts à l'examen.

Dans le pus des abcès froids, où l'on sait la difficulté de trouver le bacille, nous avons pu le mettre en évidence, dans 5 cas sur 10, par cette méthode, alors que l'examen direct n'avait permis de le trouver que dans 1 cas.

Mais c'est dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire que notre méthode d'homogénéisation peut rendre le plus de services. Nous avons observé beaucoup de cas remarquables à ce point de vue et nous avons publié quelques-uns des plus typiques avec MM. Bezançon et Gastinel. Dans 18 cas, sur 100 examens directs négatifs, nous avons pu dépister la présence de bacilles.

1° Dans des cas de tuberculose dite au début, en apparence non ouverte. Ces cas de plus en plus nombreux, grâce à l'homogénéisation, tendent à établir que le stade de tuberculose fermée est beaucoup plus éphémère qu'on ne serait tenté de le supposer; et que, dès ses débuts, la tuberculose peut être ouverte.

2° Dans des formes de tuberculose ayant les allures d'une pneumopathie banale, broncho-pneumonie, ou pneumonie.

3° Dans l'expectoration de tuberculeux en apparence guéris.

4° Dans l'expectoration de malades atteints de pleurésie séro-fibrineuse, montrant ainsi qu'il est possible dans certains cas de dépister l'existence d'une lésion « ouverte » de tuberculose du poumon, évoluant en même temps que la lésion pleurale, qui apparaît cependant au point de vue clinique comme la seule manifestation bacillaire.

5° Dans l'expectoration d'un malade cliniquement emphysémateux, et d'un autre atteint de bronchite pseudo-membraneuse.

6° Enfin, dans l'expectoration de malades atteints de rétrécissement mitral, fait intéressant quand il s'agit de décider si les lésions pulmonaires sont conditionnées par la lésion cardiaque, ou par une tuberculose surajoutée.

Pendant la guerre, dans un service de triage, l'homogénéisation nous a rendu les plus grands services, et cette méthode mérite de prendre la première place quand il s'agit d'affirmer la tuberculose pulmonaire initiale ou larvée.

La méthode d'homogénéisation des crachats présente donc une utilité pratique incontestable et telle qu'elle a été adoptée par l'immense majorité des cliniciens qui ont, en général, confirmé, comme le Professeur Léon Bernard, la proportion de 20 p. 100 de cas positifs sur 100 cas négatifs à l'examen direct.

Pour les pus tuberculeux même, Mozer a obtenu, à Berck, avec notre méthode, 90 p. 100 de cas positifs, sur 100 cas négatifs à l'examen direct.

La méthode, qui n'expose pas à l'erreur, peut être également appliquée à la recherche du bacille tuberculeux dans le sang, par l'homogénéisation du caillot, quoique, ici, l'intérêt pratique soit moins grand que pour l'expectoration.

Dans la recherche du bacille tuberculeux dans les urines, la notion de densité joue un très grand rôle. Alors que, le plus souvent, on est obligé de recourir à l'inoculation au cobaye, l'examen par le procédé de centrifugation, à condition d'abaisser la densité de l'urine, en l'additionnant d'un quart de son volume d'alcool à 50° ou 60°, permet de collecter à coup sûr les bacilles tuberculeux, alors qu'en centrifugeant l'urine directement, les bacilles flottent le plus souvent dans toute la hauteur du tube, ainsi que nous nous en sommes assurés par des examens comparatifs, et cette méthode permet un diagnostic plus rapide et présentant tous les caractères de certitude.

On a reproché à la méthode d'homogénéisation que nous avons décrite la longue durée de la technique, lorsqu'il s'agit dans un dispensaire anti-tuberculeux, de pratiquer cette recherche sur un grand nombre de cas. Cette critique nous paraît peu justifiée, car il est incontestable qu'il est moins long de pratiquer une homogénéisation que de faire une recherche prolongée par l'examen direct. Cependant, pour faciliter l'emploi de notre méthode, nous avons avec F. Bezançon et G. Mathieu, établi un dispositif pratique, permettant de faire huit homogénéisations simultanées. Dans cette méthode, nous substituons à la pesée du crachat sa mensuration volumétrique, ce qui est pratiquement équivalent si l'on admet approximativement qu'un centimètre cube représente un gramme. D'autre part, en utilisant le centrifugeur de Jouan, on peut, dans un même temps, centrifuger huit homogénéisations préparées. Cette méthode, qui respecte complètement, par ailleurs, le principe de la méthode fondée sur la notion de densité, permet pour les examens en série, un gain considérable de temps.

B. — PROCÉDÉ DE L'AUTOLYSE. — ÉTUVEAU DES CRACHATS

Nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible d'abaisser davantage la proportion de cas négatifs par des méthodes permettant un enrichissement encore plus considérable.

Dans les 80 % des crachats qui restent négatifs, même après l'homogénéisation il existe encore cependant quelques cas qui sont susceptibles de tuberculiser le cochon d'Inde. Pour les mettre en évidence, nous avons alors cherché un procédé encore plus sensible, qui nous a été fourni par l'étuvation des crachats.

L'augmentation du nombre des bacilles dans les crachats tuberculeux abandonnés à l'étuve à 57 degrés a été signalée par Spengler, il y a une vingtaine d'années. Le fait, confirmé par Favre et Devuns, en 1921, a été étudié par nous avec la collaboration de Bezançon et Mathieu, à la même époque; et nous avons pu voir que ce procédé était applicable, en clinique humaine, dans tous les cas où l'expectoration suspecte ne montrait pas de bacilles à l'examen direct ou même à l'homogénéisation.

TECHNIQUE. — Si l'on pratique l'expérience sur un crachat renfermant déjà des bacilles tuberculeux, il est facile de constater l'augmentation considérable du nombre des bacilles par ce procédé. Le dispositif est très simple; le crachat est versé dans un tube à essai ordinaire, stérile, sur une hauteur variable, suivant la quantité dont on dispose; au mieux, on emploie 10 cc. Si la quantité que l'on a à sa disposition est plus petite, il y a intérêt à employer un tube de diamètre plus étroit. Nous verrons qu'il peut même être avantageux d'employer directement un tube à centrifuger. Le tube est mis à l'étuve à 57 degrés, verticalement disposé; au bout de 24 à 48 heures, dans les cas favorables, presque toujours au 4^e jour, le crachat est complètement digéré par ses propres moyens et se sépare en deux couches, l'une supérieure claire, qui ne renferme pas de bacilles, l'autre inférieure, formant un culot pulvérulent, blanchâtre, qui renferme de nombreux bacilles. Le crachat répand à ce moment une odeur nauséabonde de putréfaction.

EXAMEN ET COLORATION. — Si, avec une pipette fine, on prélève la partie la plus profonde de ce culot et qu'on l'étale sur lame, il est aisé de constater la présence de nombreux bacilles. Cet examen nécessite quelques précautions. Tout d'abord, la goutte prélevée, qui peut être aussi copieuse que l'on veut, ne doit pas être étalée sur une surface très étendue, afin de multiplier les chances de voir de nombreux bacilles. En second lieu, il faut employer des lames bien dégraissées, passées à l'alcool et même flambées à plusieurs reprises avant l'étalement, car le frottis est d'ordinaire peu adhérent à la lame et la pellicule a tendance à se détacher au moment des lavages. Pour empêcher, en outre, cet accident, il faut fixer fortement la lame et pratiquer les divers temps de la coloration sans brutalité. On emploie la méthode de Ziehl-Neelsen, en ayant soin de décolorer d'une façon prolongée au moyen de l'alcool. Les préparations sont très transparentes, très faciles à lire, car on n'y trouve pas les gros débris cellulaires que l'on rencontre dans des homogénéisations ordinaires; les bacilles sont très visibles. Dans ces préparations, ils se présentent très souvent en amas de bâtonnets courts, mais on voit aussi des bacilles longs isolés. Pour donner une idée du degré d'enrichissement que l'on obtient ainsi dans un crachat tuberculeux, nous avons compté, dans quelques cas, le nombre des bacilles par champ, à l'examen direct,

et par le procédé de l'étuvation. Dans un crachat où l'on compte 7 bacilles par champ, on en trouve, après étuvation, plus de 100. Dans un autre cas, où, après de patientes recherches, on ne trouve que 6 bacilles dans toute la lame à l'examen direct, l'étuvation permet d'en constater plusieurs dans tous les champs, parfois en amas. L'enrichissement est donc indéniable.

RAPIDITÉ DE L'AUTO-DIGESTION. — Dans la plupart des cas, l'autolyse du crachat à l'étuve à 37° est complète vers le cinquième jour. Il est des cas où elle est plus précoce et accomplit dès le premier; d'autres fois, elle est plus tardive. Nous avons observé quelques cas où le crachat ne se solubilise point du tout.

L'auto-digestion est plus rapide si, au lieu d'employer l'étuve à 37°, on emploie l'étuve à 50°; dans ce cas, elle est toujours assurée en 24 ou 48 heures. Elle se produit également à la température ordinaire, mais d'une façon plus lente; elle n'est alors réalisée que vers le dixième ou onzième jour. Cette notion est cependant utile à retenir, car, malgré le retard apporté au résultat, le praticien, qui n'a pas d'étuve à sa disposition et qui veut cependant pratiquer lui-même la recherche, peut employer ce procédé de l'auto-digestion spontanée en tube à essai, à la température ordinaire. Si l'on suit jour par jour le degré d'enrichissement en bacilles du culot d'un tube étuvé, on voit que, d'ordinaire, le nombre des bacilles augmente jusqu'au cinquième jour; puis reste à peu près stationnaire du cinquième au dixième, et commence ensuite à décroître lentement; six semaines plus tard, on ne trouve plus de bacilles, qui paraissent avoir été détruits.

Les bâtonnets que l'on trouve ainsi sont bien des *bacilles tuberculeux*, et il ne s'agit, en aucune façon, d'acido-résistants, vrais ou faux, qui auraient pu pulluler dans le crachat. En effet : 1° la décoloration rigoureuse par l'acide, puis par l'alcool, d'une façon prolongée, est un sûr garant qu'il ne s'agit pas de faux acido-résistants; 2° la culture d'un tel crachat donne bien naissance à des microbes anaérobies, mais jamais à des colonies de bacilles tuberculoïdes. Enfin, en troisième lieu, l'inoculation de ce culot le premier et le deuxième jour de l'autolyse, détermine chez le cobaye une tuberculose généralisée.

Malgré l'augmentation du nombre des bacilles, il ne semble pas qu'il s'agisse d'une véritable culture; il s'agit plutôt d'une *sédimentation des bacilles* au fond du tube, sédimentation facilitée par la digestion des éléments du crachat, qui libère les bâtonnets englobés par la mucine.

Cette digestion des crachats ne paraît point être le fait, dans l'immense majorité des cas, des microbes putrides, dont on constate cependant la présence, mais bien de ferments digestifs venus sans doute des leucocytes, car la température de 50° qui tue les germes microbiens, tout en respectant les ferments, n'entrave pas la digestion du crachat.

APPLICATION AU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE. — Ce procédé, nous l'avons dit, nous paraît plus sensible que l'homogénéisation ordinaire à la soude. Sur 227 cas d'expectorations suspectes, mais ne renfermant pas de bacilles, ni à

A. PHILIBERT.

l'examen direct, ni à l'homogénéisation ordinaire, nous avons trouvé 21 cas positifs par l'auto-digestion, ce qui fait une proportion de 8,8 % de cas positifs par autolyse portant sur des crachats négatifs à l'homogénéisation à la soude. Nous ne méconnaissons pas que l'inoculation au cobaye reste le dernier critérium employable dans les cas négatifs mais suspects, mais nous ferons observer que la réponse donnée par le cobaye est à la fois coûteuse et tardive.

D'autre part, sur nos 21 cas positifs, 3 avaient été inoculés simultanément au cobaye qui a réagi positivement les 3 fois, et 6 de nos cas négatifs inoculés au cobaye ont donné, les 6 fois, une réponse négative par l'animal. Il y a donc un parallélisme impressionnant qui permet de dire que la méthode est *presque* équivalente à l'inoculation à l'animal. Cette équivalence est renforcée, si l'on veut combiner le procédé de l'auto-digestion et celui de l'homogénéisation. Dans ce cas, l'augmentation du nombre est vraiment remarquable.

C. — COMBINAISON DU PROCÉDÉ DE L'ÉTUUVATION ET DE L'HOMOGENÉISATION

Il est en effet encore possible de multiplier les chances de trouver les bacilles en combinant le procédé de l'étuvation avec celui de l'homogénéisation.

Lorsque le crachat est digéré, si l'on ne trouve pas de bacilles dans le culot, la méthode consistera à homogénéiser ce culot par notre méthode. On peut arriver ainsi à collecter sur une seule lame la quantité considérable de 10 à 15 cc. d'expectoration.

Dans un cas, par exemple, où l'on trouve, partant d'un crachat tuberculeux, 6 bacilles dans toute la lame, après de patientes recherches, l'étuvation permet de constater plusieurs bacilles dans chaque champ. Le culot du tube digéré est alors homogénéisé par la méthode de la soude et centrifugé, et la totalité du culot de centrifugation étalé sur une lame : c'est par 50 alors que l'on compte les bacilles sur chaque champ microscopique. Ce procédé, à notre avis, ne peut guère laisser échapper de crachats bacillifères, si peu le soient-ils. Ajoutons que les culots de digestion sont très faciles à homogénéiser, nécessitent l'addition d'une très petite quantité de soude et que les préparations sont très belles.

La technique définitive, si l'on veut pratiquer l'homogénéisation secondaire sur le culot, sera la suivante :

- 1° Mise des crachats dans un tube à centrifuger ;
- 2° Séjour à la chambre ou à l'étuve à 37° ;
- 3° Le dixième jour, dans le premier cas, le *quatrième* dans le second, examen du culot. S'il n'y a pas de bacilles, on pratique l'homogénéisation ;
- 4° Le tube est décanté, afin de rejeter la partie supérieure, claire : le mieux est de l'enlever à la pipette. On ajoute au culot une ou deux gouttes de lessive de soude ; on remplit le tube d'eau distillée et on le met au bain-marie jusqu'à ce que le culot soit complètement dissous. Il convient d'agiter avec une pipette de temps à autre. L'homogénéisation sodique se fait ainsi directement dans le tube à centrifuger ;

- 5° Sous l'influence de la chaleur, le quart du tube s'est évaporé; on complète la hauteur avec de l'alcool à 50°, qui ramène la densité certainement au-dessous de 1,000;
6° On centrifuge alors et le culot obtenu est étalé en entier sur une lame.

RÉSULTATS.

L'utilisation des méthodes d'homogénéisation et d'étuvation des crachats présente un avantage considérable à plusieurs points de vue. La combinaison des deux méthodes qui est, à notre avis, presque équivalente à l'inoculation au cobaye, a sur celle-ci l'avantage inappréciable de donner une réponse beaucoup plus rapide et, surtout, de pouvoir être appliquée dans tous les cas, alors que l'inoculation au cobaye est coûteuse et nécessite une installation spéciale : il serait pratiquement impossible de faire des inoculations systématiques répétées pour tous les cas d'expectoration.

Ces méthodes, d'autre part, ont sur l'examen direct, qu'il ne faut jamais négliger d'ailleurs, l'avantage de permettre un gain considérable de temps. Un examen direct bien fait doit toujours précéder le temps de l'homogénéisation, mais on ne peut, dans certains cas, prolonger l'investigation sur les lames pendant des heures; au contraire, la combinaison de l'étuvation suivie de l'homogénéisation raccourcit considérablement le temps d'examen de la lame.

Au point de vue nosographique, l'emploi systématique de cette technique semble contribuer encore à élargir le cadre des affections tuberculeuses; dans les manifestations pulmonaires surtout, la recherche du bacille tuberculeux par ces méthodes diminue la fréquence de ces prétendues gripes ou congestions pulmonaires qui ne sont, le plus souvent, que des infections bacillaires. Cependant, il faut observer que la découverte du bacille n'implique pas nécessairement que l'état présent soit de nature tuberculeuse; il est possible, en effet, qu'il s'agisse quelquefois d'une affection banale ayant réveillé une tuberculose latente ou même facilité la pullulation et l'expulsion de quelques rares bacilles emprisonnés dans les tissus de sclérose. Néanmoins, la présence de bacilles de Koch doit, dans ces cas, modifier le pronostic, moins encore peut-être pour l'accident actuel que pour l'avenir.

Son application présente une importance considérable pour le diagnostic du début de la tuberculose.

Son emploi, comme nous l'avons dit, permet de faire le diagnostic précoce et de reculer considérablement les cas de tuberculose fermée.

Cette méthode trouve également son application dans l'étude des cas de guérison apparente ou réelle; en dehors de la guérison clinique, la guérison bactériologique présente un intérêt considérable au point de vue de la prophylaxie. Avant de permettre à un tuberculeux de reprendre sa vie familiale, il faut pouvoir lui affirmer que son expectoration n'est plus bacillifère. A ce point de vue, les méthodes d'étuvation et d'homogénéisation montrent souvent encore la présence de bacilles que l'examen direct ne révélait pas chez des tuberculeux apparemment guéris.

Enfin, ces méthodes représentent le moyen le plus sûr pour dépister le réveil de

tuberculoses latentes, dans des manifestations dont l'allure clinique pourrait faire éliminer cette étiologie, et d'affirmer ainsi certaines tuberculoses larvées sous leurs aspects les plus divers.

*
* * *

Nous avons, avec F. Bezançon, consacré plusieurs articles à l'examen critique des méthodes de laboratoire appliquées à la tuberculose.

Nous avons montré que, pour le diagnostic de la nature tuberculeuse de la pleurésie séro-fibrineuse, la culture directe sur pomme de terre glycinée par le procédé de Vetter, est le moyen le plus certain de dépister le bacille tuberculeux, supérieur en cela aux méthodes des recherches directes. Cette conclusion a été confirmée par les travaux de Buc qui a apporté un procédé de culture des épanchements pleuraux, en acidifiant le liquide, procédé dont le principe est des plus intéressants.

Dans une autre revue, nous avons étudié, au point de vue critique, toutes les méthodes différentes de diagnostic de la tuberculose : tuberculine, séro-diagnostic, anaphylaxie, réaction du venin de cobra, etc.

VIII

ALLERGIE — IMMUNITÉ — HÉRÉDITÉ TUBERCULEUSES (PHÉNOMÈNE DE KOCH)

- I. — Réinfection et allergie dans la tuberculose. *Progrès Médical*, 4 avril, 1914.
- II. — L'allergie tuberculinique et le problème du terrain dans la tuberculose. *Revue de pathologie comparée* n° 245, p. 57, 20 janvier, 1924. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- III. — L'allergie tuberculinique et le problème du terrain dans la tuberculose. *Paris Médical*, n° 6, 9 février, 1924, p. 129. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- IV. — L'hérédité de prédisposition dans la tuberculose. *La Médecine*, n° 8, mai, 1924, p. 616.
- V. — La signification biologique du phénomène de Koch. *Paris Médical*. (En collaboration avec F. Bezançon.)

A. — ALLERGIE TUBERCULEUSE

PRÉAMBULE. — Pour les anciens cliniciens qui faisaient de la tuberculose une maladie diathésique, la notion de terrain était la dominante étiologique : la tuberculose était une maladie héréditaire, une maladie de misère.

Lorsqu'à la suite des découvertes successives de Villemin, puis de Koch, il fut démontré que la tuberculose est une maladie contagieuse, inoculable, infectieuse, la notion de terrain subit un recul et l'on chercha surtout à expliquer la variabilité de l'évolution tuberculeuse par des facteurs bactériologiques : nombre, race, virulence, porte d'entrée des bacilles, infections associées, etc.

Il fallut bien se rendre compte, cependant, que ces facteurs étaient insuffisants pour expliquer les modalités si variables de l'infection, et l'on revint à la notion de terrain ; mais tandis que les uns comme Robin, Sergent restaient fidèles à la tradition ancienne

du terrain biochimique, d'autres, tels que Behring, Rømer, Calmette, cherchaient à apporter un « concept purement bactériologique » du terrain tuberculeux.

La doctrine du concept bactériologique du terrain tuberculeux, telle qu'elle a été exposée récemment par Calmette, par Léon Bernard et par F. Bezançon dans des livres récents, peut-elle nous donner la clef du problème de la tuberculose? repose-t-elle sur des données solides ou ne renferme-t-elle qu'une petite part de vérité?

Mais d'abord, que faut-il entendre par terrain tuberculeux? Le mot manque de clarté et comprend en réalité plusieurs choses : il y a le terrain *tuberculisable*, c'est-à-dire l'aptitude plus ou moins grande qu'ont certains organismes à contracter la tuberculose; il y a le *terrain tuberculeux* proprement dit, c'est-à-dire les aptitudes réactionnelles que présentent les tuberculeux, à la tuberculine, à la fatigue, aux réinfections.

I. — CONCEPT BACTÉRIOLOGIQUE DU TERRAIN TUBERCULEUX.

Les partisans du concept bactériologique du terrain admettent que le terrain le plus tuberculisable, le plus fertile en évolutions tuberculeuses graves et rapides est le terrain vierge de toute infection antérieure, tel que le présente le nourrisson des villes, ou le nomade et le sauvage à tout âge.

Chez le grand enfant, l'adolescent ou l'adulte des villes, il existe par contre une résistance relative à l'infection tuberculeuse; cette résistance est leur état normal, leur mode de terrain, et c'est le fléchissement de cette résistance ou sa disparition qui seront la cause des évolutions tuberculeuses.

Comment s'acquiert cette résistance? On admet qu'elle est produite par de petites contaminations *a minima*. La contagion, dit Léon Bernard, peut s'exercer dans deux conditions différentes : 1° soit au voisinage immédiat de la source et surtout lorsque le contact est prolongé, comme c'est le fait dans le cas de contagion familiale; l'inoculation est alors massive et donne lieu à des lésions tuberculeuses fatalement progressives; ou bien 2° soit loin de la source, et il en résulte ces infections *a minima* qui aboutissent à la production de ces tuberculoses susceptibles de rester latentes, qui n'ont pas d'histoire clinique et ne sont révélées que par la cuti-réaction.

Comme, d'autre part, tout individu porteur de lésion tuberculeuse, si minime qu'elle soit, réagit à la tuberculine, on a pu dire que ce terrain de résistance se traduit par la propriété de réagir à la tuberculine sous la *forme allergique*, c'est-à-dire autrement qu'un terrain neuf, qui, lui, est insensible à la tuberculine.

Comme corollaire de cette doctrine, on admet que la plupart des évolutions tuberculeuses des grands enfants et des adultes ne sont pas dues à des contaminations nouvelles, mais à des réveils de tuberculoses acquises dans la première enfance, et restées latentes. C'est le fléchissement de l'état de résistance, de l'état allergique, qui deviendra la cause de ces réveils : l'individu se retrouvera alors dans l'état de sensibilité tout spécial à la tuberculose des organismes vierges, des nourrissons ou des sauvages.

La notion de résistance entraînée dans l'organisme par une infection tuberculeuse antérieure bénigne trouve encore un appui dans l'observation de Marfan qui, le pre-

mier, en 1886, a fait ressortir qu'on ne constate presque jamais de tuberculose pulmonaire, tout au moins de tuberculose évidente et en évolution, chez des sujets qui, pendant l'enfance, ont été atteints d'écrouelles (adénite tuberculeuse suppurée du cou) et qui en ont guéri complètement avant l'âge de quinze ans, cette guérison ayant eu lieu avant qu'aucun autre foyer de tuberculose ait été appréciable. Pour Triboulet, Léon Bernard et Masselot, l'observation de Marfan peut être généralisée à la plupart des tuberculoses dites chirurgicales et au lupus. Un quart des lupiques de Saint-Louis présentent des signes discrets du côté de leurs sommets, mais la lésion n'évolue pas ou n'évolue qu'avec une très grande lenteur.

CRITIQUE. — En quelle mesure les données précédentes s'accordent-elles, d'une part avec les faits cliniques, d'autre part avec les faits expérimentaux? C'est ce que nous allons maintenant rechercher.

α. *Faits cliniques.* — Il est bien réel que la tuberculose a, chez le nourrisson, une gravité toute spéciale, beaucoup plus grande que chez l'enfant plus âgé et que chez l'adulte, et que l'on ne voit pas chez lui de phtisie chronique. Il faut cependant remarquer que la phtisie chronique est rare également dans la deuxième enfance, alors que la tuberculose n'a plus la sévérité qu'elle a chez le nourrisson et prend surtout le type ganglionnaire, osseux ou articulaire. Il faut noter, enfin, que l'on a un peu exagéré la gravité de la tuberculose du nourrisson et que l'on peut observer des formes moins sévères et même latentes (Bernard et Debré).

La gravité de la tuberculose du nourrisson peut d'ailleurs s'expliquer autrement que par la notion d'anergie.

Elle pourrait tenir en particulier aux conditions mêmes de l'infection, le nouveau-né au sein étant beaucoup plus exposé à la contamination intensive par la mère et la nourrice que l'enfant plus âgé qui a déjà une indépendance relative.

S'il est bien réel, par contre, que la tuberculose des peuplades sauvages est beaucoup plus grave, en général, que celle des citadins, il ne faut pas oublier la gravité extrême que revêt, même dans les villes, surtout au moment de la puberté, la tuberculose pulmonaire qui prend l'allure de phtisie galopante, de granulie ou de pneumonie caséeuse. La protection donnée par une atteinte antérieure est donc bien minime dans ces cas.

L'observation indiscutable de Marfan doit-elle être considérée comme une preuve qu'une infection première, guérie, détermine une immunité pour l'avenir? nous ne le croyons pas; la tuberculose a une tendance très nette à la systématisation; quand elle se localise sur les os, les articulations, le rein, elle a relativement peu de tendance à se localiser sur le poumon. Il est difficile, cependant, de considérer que c'est en raison d'une immunité déterminée par la première atteinte antérieure.

Si, maintenant, nous revenons à la tuberculose pulmonaire, nous n'observons pas, le plus souvent, qu'une manifestation antérieure en apparence guérie ait entraîné une immunité dans la suite; tel individu, qui a fait une pleurésie ou une hémoptysie cinq ou six ans auparavant, verra évoluer une tuberculose à forme pneumonique ou

une phthisie banale. La loi de Budd, qui montre toujours dans le cas de granulie ou de pneumonie caséuse l'existence d'un foyer ancien, dont l'ouverture dans les veines ou dans la bronche a produit la lésion nouvelle, n'est pas en faveur d'une création d'immunité par la lésion première. Nous voyons sans cesse, en clinique, des individus porteurs de bacilliose fibreuse, à marche très lente, bien tolérée pendant de longues années, qui font, à un moment donné, une granulie ou une forme pneumonique.

La clinique ne donne donc pas la preuve qu'une première manifestation a entraîné un certain degré d'immunité. L'expérimentation va-t-elle nous fournir des données plus solides?

β. — *Faits expérimentaux.* — Deux types d'expérience ont cherché à démontrer, sinon l'immunité, du moins la résistance de l'organisme qui a subi une première atteinte : le PHÉNOMÈNE DE KOCH et la vaccination antituberculeuse.

Le phénomène de Koch et la notion d'allergie. — Le phénomène de Koch a été, dans ces dernières années, la pierre angulaire de toutes les théories de l'allergie tuberculeuse; nous devons donc en discuter la signification.

Nous ne pouvons qu'en rappeler le principe : si l'on injecte des bacilles tuberculeux sous la peau du cobaye, il se produit au bout de dix à douze jours un chancre d'inoculation, les ganglions du territoire correspondant se tuberculisent et l'infection se généralise à la rate, au foie, aux poumons; si l'on réinjecte des bacilles tuberculeux à ce même cobaye, sous la peau, à un point symétrique, il ne se tuberculise pas une seconde fois, apparemment tout au moins; il ne fait pas de nouveau chancre, pas d'adénopathie, mais au point de réinjection du bacille, il se produit une escarre qui s'élimine bientôt et guérit.

Cependant, pendant les trois premières semaines qui suivent la première injection, la réinfection ne produit pas de phénomène de Koch, mais un chancre avec adénopathie concomitante. Le phénomène de Koch s'observe ensuite pendant toute l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye, sauf de nouveau dans les derniers jours, à la période de cachexie.

Le phénomène de Koch que l'on a voulu faire le témoin d'un état d'immunité, ne peut pas à notre avis être interprété ainsi. Il ne faut pas oublier que souvent la dose de bacilles réinoculés, si elle est trop forte, entraîne la mort brutale des animaux, et que d'autre part, s'il meurt, la première tuberculose poursuit sa marche inéluctable vers la mort. La signification du phénomène de Koch est tout autre : le cobaye tuberculeux a acquis l'aptitude de réagir *autrement* que par la lésion caséuse à la réinoculation; le bacille, dans ces conditions, va provoquer une nécrose aiguë et rapide des tissus, et même parfois la mort brutale, ce qui est loin d'être de l'immunité.

On a encore moins le droit de généraliser si l'on considère les résultats que nous avons obtenus chez le lapin (voir chapitre de la Réinfection tuberculeuse) où la réinfection ne produit jamais le phénomène de Koch, jamais de réaction aiguë, nécrotique, de mort brutale, mais au contraire semble plutôt être favorisée par la première inoculation, pour produire des lésions caséuses et très étendues.

Vaccination antituberculeuse. — La résistance à la réinfection tuberculeuse peut encore être observée dans d'autres conditions.

Dans le phénomène de Koch il s'agissait, non d'animaux vaccinés, mais d'animaux en pleine infection; la résistance à la réinfection peut s'observer aussi chez les animaux pour lesquels a été tentée une vaccination.

Il semble résulter d'expériences très intéressantes de Calmette et Guérin, de Roemer, qu'il suffise, pour que cette résistance se constitue, d'une très minime lésion première.

Comme l'ont vu Calmette et Guérin en 1907, une vache apparemment saine qui réagit à la tuberculine, c'est-à-dire pratiquement qui porte une petite lésion tuberculeuse latente, supporte une injection intraveineuse de 5 milligrammes de bacilles bovins, alors que ceux-ci tuent une vache ne réagissant pas à la tuberculine, c'est-à-dire qui n'avait pas antérieurement dans son organisme de foyer tuberculeux.

Roemer inocule des moutons avec des bacilles sous la peau et détermine la formation d'un abcès froid; il réinjecte dans les veines de cet animal deux dixièmes de milligramme de bacilles bovins par 10 kilos de poids; l'inoculation est sans effet alors que la même inoculation tue par granulie un mouton témoin, non antérieurement infecté.

Les vérifications de Vallée et de Calmette, faites à propos du bovo-vaccin de Behring, leurs expériences personnelles, ont abouti, d'autre part, à des conclusions importantes et concordantes. Une injection première de culture de bacilles tuberculeux, incapable de tuer l'animal, le met pour un nombre de mois qui ne dépasse pas une année, en état de résister à une injection d'une dose de bacilles qui tue un animal témoin.

La résistance ne se manifeste que tant qu'il existe des bacilles vivants dans l'organisme de l'animal, tant qu'ils ne sont pas éliminés. Cette résistance est d'ailleurs incomplète: elle s'observe presque exclusivement vis-à-vis des réinfections faites par la même voie et très peu vis-à-vis des infections spontanées.

Cette résistance ne saurait donc être confondue avec l'immunité bactérienne banale, comme l'ont bien fait ressortir Calmette, Vallée; alors que dans l'immunité bactérienne banale telle que celle qui se produit dans l'infection éberthienne, l'immunité demeure, alors que depuis longtemps le bacille est résorbé et disparu, dans la tuberculose comme dans la syphilis, il n'y a de résistance — et ajouterons-nous, à l'hétéroinfection — que tant que persiste dans l'organisme un foyer bacillaire présentant des bacilles en activité.

* * *

De ce long exposé, on peut conclure que l'observation clinique comme l'expérimentation démontrent qu'un individu qui a subi une première atteinte de tuberculose, si minime soit-elle, résiste mieux qu'un individu vierge de toute atteinte antérieure à une contagion nouvelle, à une réinfection expérimentale, et qu'on peut s'expliquer ainsi la *relative* résistance à la contagion pour les habitants des villes, et pour les ani-

maux à la réinfection ; mais que l'on va trop loin quand on veut transporter ces notions dans le domaine clinique pour expliquer l'évolution de la tuberculose.

Que nous enseigne la clinique ? C'est que la tuberculose, bien que le plus souvent contractée dans l'enfance, n'évolue souvent qu'au moment de l'adolescence ou à l'âge adulte ? Comme, d'autre part, il semble démontré que les réinfections tuberculeuses hétérogènes, les surinfections soient rares, le problème revient donc à rechercher quelles sont les causes des réveils des tuberculoses latentes.

Pour en rester toujours à l'hypothèse du concept bactériologique, ce réveil doit s'expliquer par la disparition de l'état d'allergie, par le retour à l'état d'anergie.

Comme la sensibilité à la tuberculine n'apparaît expérimentalement chez le cobaye qu'en même temps que peut se réaliser le phénomène de Koch et disparaît en même temps que lui, comme d'autre part les bovidés qui réagissent à la tuberculine (expérience de Calmette et Guérin) résistent beaucoup mieux à l'infection tuberculeuse expérimentale que les bovidés qui ne réagissent pas à la tuberculine, on peut donc, sans trop forcer les analogies, considérer que l'état allergique traduit une indiscutable résistance à la réinfection tuberculeuse hétérogène. Franchissant encore un pas, on en conclut que tout ce qui ramènera l'organisme à l'état anergique, tout ce qui détruira l'état allergique, permettra le réveil des tuberculoses latentes.

Sans rechercher pour le moment si les conclusions ne dépassent pas de beaucoup ce que permettaient d'admettre les prémisses, voyons s'il existe des faits indiscutables où la disparition de l'allergie coïncide avec le réveil des tuberculoses latentes.

On sait qu'une des causes les plus importantes du réveil des tuberculoses latentes réside dans l'apparition de certaines maladies infectieuses, rougeole, grippe, ou de certains états physiologiques tels que la grossesse, l'accouchement, la menstruation, etc. On a cherché comment l'organisme réagit à la tuberculine au cours de ces différents états. La cuti-réaction faiblit pendant l'invasion de la rougeole et disparaît progressivement dans les quinze jours qui suivent.

Dans la grippe, Debré et Lereboullet ont signalé également sa disparition.

Bar et Devraigne, Stern, Nobécourt et Paraf ont montré que, chez la femme enceinte, surtout au voisinage de l'accouchement, la cuti-réaction est assez souvent négative.

Coulaud a observé de même que la menstruation détermine également un état d'anergie tuberculinique ; cet état se manifeste surtout dans la période prémenstruelle, pendant les deux jours qui précèdent les règles et les deux premiers jours de celles-ci. Ce n'est d'ailleurs pas seulement l'allergie tuberculinique qui disparaît dans certains de ces états, mais encore, comme le fait a été observé pour la rougeole, l'allergie vaccinale.

Ces faits ont un très grand intérêt, mais on en a peut-être trop tiré parti pour les besoins de la théorie et il est nécessaire de les soumettre à la critique. Pour la rougeole, si la réaction dermique à la tuberculine, habituelle chez les adultes des villes, fait défaut, il semble, par contre, que les rougeoleux continuent à réagir à la tuberculine injectée sous la peau.

On observe d'autre part, chez les syphilitiques qui prennent la rougeole, que la réaction de Wassermann devient souvent négative (il est cependant difficile de considérer celle-ci comme la traduction d'un état allergique).

Des recherches très intéressantes récentes de Coulaud nous montrent, d'autre part, que la cuti-réaction à la tuberculine fait défaut chez les jeunes filles dont la menstruation tarde à apparaître, ou bien qui présentent des retards menstruels; le même phénomène s'observe au moment de la ménopause.

Ces phases d'anergie tuberculinique paraîtraient correspondre, d'après Coulaud, aux phases de suractivité thyroïdienne, qui est constante au cours de toutes les étapes ou incidents de la vie génitale de la femme.

Si, d'autre part, on observe le plus souvent dans la rougeole, dans la grippe, une anergie tuberculinique, il ne faut pas oublier qu'il n'y a qu'un petit nombre de rougeoleux, de grippés chez lesquels on observe des réveils de tuberculose latente, et il faut donc qu'il existe d'autres causes de ces réveils. On peut, tout au plus, dire que l'état d'anergie tuberculinique, qui est constant dans ces maladies, prédispose au réveil des tuberculoses latentes, et encore dépasse-t-on ainsi l'observation et ne devrait-on pas dire simplement : *l'anergie tuberculinique accompagne fréquemment certaines infections et états physiologiques au cours desquels on observe assez souvent un réveil de tuberculoses latentes.*

Si nous insistons ainsi sur cette discussion, c'est qu'à côté de ces quelques faits qui peuvent plaider en faveur du rôle de protection rempli par l'état allergique, il en est d'autres qui montrent que l'on a fait des généralisations hâtives.

N'oublions pas, en effet, que l'état allergique, comme le phénomène de Koch, ne traduisent qu'une chose : la résistance à la réinfection tuberculeuse hétérogène, mais non la résistance à la réinfection tuberculeuse autogène, mais non la résistance à l'infection tuberculeuse elle-même, à la primo-infection qui, dans certains cas, va évoluer tout d'une traite, dans d'autres, subir alternativement des réveils ou des latences.

Voici, en effet, un cobaye tuberculeux dont la tuberculose va évoluer fatalement et souvent rapidement. Comment va-t-il se comporter vis-à-vis de la tuberculine ? A partir du dix-huitième jour, il va présenter une cuti-réaction, positive (comme le phénomène de Koch) et cette réaction va persister jusqu'à la fin de l'infection, alors qu'il sera sur le point de mourir, et ne disparaîtra qu'à la période cachectique terminale.

Voici un homme adulte des villes : il va présenter une cuti-réaction positive, réagir à l'injection sous-cutanée de tuberculine, *qu'il soit porteur d'une tuberculose latente insignifiante, d'une lésion purement anatomique, ou d'une tuberculose évolutive, d'une phthisie pulmonaire.*

La réaction à la tuberculine n'est donc pas, comme on l'a dit, le témoin d'un état allergique, mais tout simplement le témoin d'un état de tuberculose, comme les réactions d'agglutination, comme les réactions de fixation, qui, comme le Pr Widal a eu le grand mérite de le démontrer pour la fièvre typhoïde, ne sont pas des réactions d'immunité, mais des réactions d'infection.

On peut donc conclure que, s'il est indiscutable qu'une atteinte antérieure de tuberculose mette (tant qu'il reste des bacilles vivants dans l'organisme) cet organisme dans un état particulier d'hypersensibilité à la tuberculine et, très probablement, aussi de résistance à une pénétration nouvelle de bacilles venus du dehors, elle a peu de rôle dans l'évolution même de la maladie qui, ou s'arrête, ou se réveille, ou continue, pour des raisons qui, *si elles sont d'ordre bactériologique, sont encore totalement inconnues* ou qui sont d'un tout autre ordre.

L'importance trop grande donnée à l'allergie dans la tuberculose a faussé notre conception récente de cette maladie, elle a fait jouer aux phénomènes d'immunité une importance qu'ils n'ont pas et nous a conduits à une impasse. Sans doute, une des particularités du tuberculeux est d'être sensible à la tuberculine, mais cette hypersensibilité s'étend à beaucoup d'autres substances, à toutes les protéines, aux injections salines, au choc.

L'hypersensibilité à la tuberculine n'est qu'un tout petit point de l'histoire de la tuberculose, et la preuve en est qu'on peut désensibiliser les cobayes à la tuberculine et leur faire supporter des doses énormes de celle-ci sans modifier en rien l'évolution de leur tuberculose.

II. — RÔLE DU TERRAIN.

LE TERRAIN TUBERCULISABLE. — Le problème du terrain tuberculisable ou, plus exactement, le problème du plus ou moins de développement de la tuberculose, selon les conditions de réceptivité de l'organisme doit être repris sur des bases nouvelles dont nous ne pouvons ici qu'indiquer les grandes lignes.

RÔLE DE L'ESPÈCE. — Une rapide investigation dans le domaine de la pathologie comparée nous montre comment des espèces diverses réagissent vis-à-vis d'un même virus; rien n'est plus instructif à ce point de vue que les différences qui existent entre la tuberculose du cobaye et du lapin à la suite de l'inoculation sous la peau du virus humain, le premier faisant surtout une tuberculose lymphatique, progressive, le second faisant au point d'inoculation une sorte d'abcès froid, puis une infection plus ou moins importante du poumon, par infection sanguine sans atteinte du système lymphatique.

RÔLE DE LA RACE. — Le rôle de la race est d'un haut intérêt; nous signalerons la sensibilité toute particulière de certaines races de cobayes (angoras blancs) et, par contre, la résistance des cobayes dits américains.

Chez les bovidés, d'après l'enquête de C. Guérin, la tuberculose paraît sévir avec une égale fréquence sur les races brunes et les races blondes; celles qui tendent au blondissement spontané ou dont la pigmentation évolue sur le blond roux ont une prédisposition certaine à contracter la tuberculose. Il est bien réel qu'il existe des caes bovines indigènes des Indes qui jouissent d'une certaine immunité (Leston et Sopartrava, cités par Vallet et Panisset).

Chez l'homme, la question est très difficile à résoudre à cause de la complexité du

problème. ce que l'on rattache à la question de race pouvant tenir aux conditions dans lesquelles vit cette race; il en est ainsi de la question de l'immunité de la race juive; il est indiscutable que la tuberculose est plus rare chez les Juifs, mais ce ne serait pas affaire de race, d'après Calmette, mais bien de résistance tenant à leurs conditions de vie sociale.

Les raisons de la sensibilité des noirs à la tuberculose sont aussi obscures. Est-ce affaire de race, est-ce affaire de terrain? Là encore, on a incriminé l'absence de contaminations antérieures pour expliquer la sensibilité, mais la question est beaucoup plus complexe.

On a signalé la susceptibilité particulière des Irlandais à la tuberculose, comparée à la résistance des Italiens. Au cours de l'enquête de Framingham, on a observé dix fois plus de tuberculose active chez les Irlandais que chez les Italiens.

Les individus à peau fine semée de taches de rousseur, à développement pileux ou capillaire abondant, les roux ou, plus exactement, les individus atteints d'érythrisme partiel (cheveux roux, barbe et poils noirs, et inversement) seraient, d'après Landouzy, des bacilliphiles; d'autres admettent que l'érythrisme est un stigmate de tuberculose latente et non la caractéristique d'un terrain prédisposé.

RÔLE DE L'ÂGE. — La tuberculose se manifeste d'une façon toute différente aux différents âges de la vie: chez le nourrisson, il s'agit d'une tuberculose granulique généralisée; chez l'enfant plus âgé, au moment où le système ganglionnaire est à son maximum de développement, la tuberculose va se localiser sur le système lymphatique; adénopathie trachéo-bronchique, adénites cervicales, adénites mésentériques; à ce moment, il n'y a aucune tendance à la localisation pulmonaire ou, si cette localisation se fait, elle avorte; il y a, par contre, localisation osseuse ou articulaire et l'on assiste ainsi à cette opposition entre les manifestations externes dites chirurgicales de la tuberculose et les manifestations pulmonaires.

L'adénopathie trachéo-bronchique devient rare à partir de quinze ans, quand diminue l'activité lymphatique. La tuberculose pulmonaire, la phtisie n'apparaît que plus tard, à l'époque de la puberté, et va prendre à cet âge une allure galopante, surtout chez les fillettes.

À l'âge adulte et chez les vieillards, si la tuberculose est d'une extrême fréquence, les formes aiguës deviennent plus rares et font place aux formes lentes, aux formes fibreuses.

On peut donc dire que la tuberculose sévit surtout aux âges d'activité fonctionnelle intense, comme la puberté et l'adolescence, et qu'elle est, à ce point de vue, à l'opposé du cancer qui se voit surtout à l'âge mûr et dans la vieillesse, aux périodes où le métabolisme semble au contraire réduil, et que, d'autre part, les organes en activité deviennent des lieux d'élection: *spina ventosa* à l'époque où la diaphyse renferme seule des vaisseaux (Bailleul), etc.

RÔLE DU SEXE. — Rien ne montre mieux le rôle du terrain que l'importance du sexe dans le développement de la tuberculose; la gravité de la tuberculose se calque sur les

diverses étapes de la vie génitale de la femme : puberté, grossesse, accouchement, ménopause même ; ce sont là des faits trop connus qu'il nous suffit de rappeler.

La tuberculose serait rare, d'après Morin, chez les goitreux, fréquente chez les hyperthyroïdiens, en particulier dans le goitre exophtalmique (Sergent).

Nous venons de rappeler très rapidement les conditions qui, indiscutablement, prédisposent à l'évolution de la phtisie. Peut-on préciser davantage, et, toutes choses égales d'ailleurs, existe-t-il des individus qui, plus que d'autres, sont prédisposés à faire des tuberculoses à évolution rapide ? Pour certains auteurs, il n'y a aucun terrain de ce genre.

Pour d'autres, — et nous sommes de ce nombre, — la question du tempérament et des diathèses, à laquelle les anciens faisaient jouer un rôle trop important, a été, par contre, trop délaissée dans ces dernières années et mérite d'être reprise à nouveau.

Pidoux opposait déjà l'arthritisme et la goutte à la tuberculose. Il est bien réel que l'on voit plus rarement la phtisie chez les obèses gros mangeurs, et chez les gouteux. Les diabétiques gras terminent, par contre, souvent leur vie par la phtisie.

Dans le même ordre d'idées, on a pu incriminer l'hypoacidité des humeurs (Gautrelet), l'hypocholestérinémie (Gilbert et Herscher), la pauvreté en lipoides (Lemoine), la décalcification (Ferrier-Sergent), un état de misère minérale (Robin). Pour les mêmes auteurs, les échanges respiratoires sont augmentés. le coefficient de déminéralisation est très exagéré.

L'étude du métabolisme basal chez les tuberculeux va peut-être nous apporter quelques précisions. Cordier (de Lyon) a montré récemment que, dans les formes graves de la tuberculose, il y a une exagération brusque du métabolisme et que cette exagération était, dans la majorité des cas, en corrélation avec une phase d'hyperthyroïdie, confirmée par les signes cliniques et la recherche des signes d'hypersympathicotomie.

Ces signes d'hypersympathicotomie seraient, d'autre part, fréquents chez les tuberculeux, d'après MM. Perrin et Yovanovitch ; on aurait donc tendance, à l'heure actuelle, à se représenter le terrain tuberculisable comme un terrain d'hyperthyroïdie, d'hypersympathicotomie où le métabolisme basal est exagéré.

Si nous avons rappelé ces dernières notions malgré leur manque de précision, c'est pour indiquer un des côtés intéressants vers lequel doivent être orientées les recherches. Il est bien réel qu'en matière d'évolution tuberculeuse, il y a une inconnue et que, dans un certain nombre de cas, nous sommes incapables de dire pourquoi tel individu qui est soumis, en apparence tout au moins, à une bonne hygiène, chez lequel il n'y a pas eu apparemment de contagion massive, va voir sa tuberculose évoluer d'une façon fatale alors que, chez certains misérables, celle-ci n'évoluera pas. Ces cas ne sont cependant pas les plus nombreux et le plus souvent, il n'est pas nécessaire qu'il y ait un terrain spécial de prédisposition ; il suffit qu'il y ait eu une contagion importante à l'origine, surtout dans un milieu confiné, sans air et sans soleil. Quant à la cause de l'éclosion des accidents, elle résultera des modifications de résistance du terrain qui tiendront aux conditions mêmes de la vie ; mauvaise alimentation, fatigue, surmenage, chagrin,

ces facteurs se combinant plus ou moins, et ayant un rôle plus ou moins fâcheux selon les conditions d'âge, de sexe, etc. Une maladie infectieuse intercurrente, une rougeole, une coqueluche, une pneumonie ou, beaucoup plus simplement, une infection saisonnière banale déterminant le déclenchement des accidents.

Nous sommes actuellement, au point de vue de la thérapeutique spécifique de la tuberculose, en plein désarroi ; la notion d'allergie, en effet, devait avoir pour corollaire d'entraîner la thérapeutique dans la voie de la vaccination ; or, on peut dire que celle-ci n'a donné à l'heure actuelle aucun résultat pratique. Si l'on doit continuer les recherches dans la voie de la vaccination, c'est donc avec d'autres méthodes que celles qui consistent à injecter des bacilles acidorésistants vivants.

Quant aux méthodes de désensibilisation par accoutumance à la tuberculine, nous savons aujourd'hui qu'elles n'ont qu'un rôle tout à fait accessoire dans le traitement de la tuberculose et qu'elles ne peuvent que diminuer la sensibilité à certains symptômes. Si l'emploi de la tuberculine est à conserver dans le traitement de certaines tuberculoses locales, c'est avec l'intention de chercher à obtenir des réactions locales et des remaniements de foyers.

L'intérêt de la conception actuelle, c'est qu'elle nous montre le rôle bienfaisant que peut jouer le médecin dans la lutte antituberculeuse, soit qu'il empêche la contagion, soit que lorsque celle-ci est produite, en réglant l'hygiène du tuberculisé, en appropriant son mode de vie à son état, et en lui permettant ainsi d'éviter ces réveils de tuberculoses latentes qui sont le grand danger de la maladie.

B. — L'HÉRÉDITÉ DE PRÉDISPOSITION. — TUBERCULOSE

PRÉAMBULE. — Il est de notion banale et fort ancienne que les enfants de tuberculeux sont frappés volontiers eux-mêmes par la tuberculose. Cette notion a conduit les cliniciens de toutes les époques à conclure que la tuberculose était une maladie héréditaire.

Après les découvertes de Villemin et de Koch, un revirement se fit et la majorité des auteurs se déclara contagionniste. Pourtant, Koch, S. Arloing, etc., admettaient que, si la tuberculose n'est pas héréditaire, elle engendre cependant une certaine prédisposition à contracter plus facilement la maladie.

L'hérédité du germe (Contagion anté-natale) n'est cependant pas impossible, mais elle est une rarissime exception. Il n'en existe qu'une vingtaine de cas certains dans la science. Les recherches nouvelles de Vaudremer sur la filtrabilité des cultures du bacille tuberculeux, pourraient, il est vrai, placer la question sur un autre terrain.

L'hérédité du germe ou la contagion anté-natale du fœtus n'existant pratiquement pas, la présence de tuberculose chez les enfants de tuberculeux ne peut être expliquée que par la *contagion familiale*.

Hérédité de prédisposition. — Mais la contagion joue-t-elle le seul rôle et faut-il admettre, en outre, avec Koch, S. Arloing, etc., la *prédisposition héréditaire du terrain*? Sans parler du *facies hippocratique*, si bien décrit par Arétée, certains faits ont été invoqués en faveur de la prédisposition héréditaire. C'est ainsi que la localisation héréditaire de la tuberculose sur les *mêmes organes*, sur le *même poumon* a été observée. C'est la *loi de l'hérédité du locus minoris resistentiae* de Turban.

On a invoqué, d'autre part, l'apparition des manifestations tuberculeuses pulmonaires *au même âge* (*loi de l'hérédité du même âge* de Brehmer).

La tuberculose peut affecter héréditairement la *même forme clinique* : nous avons vu un fait dans lequel la mère, le fils, et la fille, ceux-ci âgés de vingt et vingt-cinq ans, ont été frappés simultanément de pneumonie caséuse du poumon droit, évoluant chez la mère et la fille, en un mois et demi vers la mort; il faut bien reconnaître qu'il s'agit de cas exceptionnels.

Enfin, on a regardé comme une hérédité de prédisposition la débilité congénitale particulière que présenteraient les enfants de tuberculeux.

Il paraît hors de doute, tout d'abord, que la cachexie tuberculeuse de la mère, entraîne l'avortement, la morti-natalité, la mort précoce avec une extrême fréquence.

Il y a une *plus forte proportion d'avortements et de morts-nés dans les ménages de tuberculeux*. Ces faits sont à rapprocher des expériences de Carrière qui trouve chez les cobayes tuberculeux des portées comprenant un nombre plus petit de jeunes que chez les animaux sains; les petits meurent rapidement de cachexie.

La *débilité congénitale* des enfants issus de tuberculeux, soutenue par Landouzy, Barbier, récemment confirmée par H. Vignes est niée par Comby, Debré. Nous avons observé le cas d'une enfant issue de tuberculeux (père), morte ultérieurement de tuberculose, et qui remportait à deux ans le premier prix au concours des bébés! Mais les faits isolés n'ont que peu de valeur en présence de statistiques portant sur des milliers de cas, et de plus, dans ces faits en apparence contradictoires, il faudrait préciser la forme et la phase évolutive de la tuberculose maternelle.

Le *rachitisme* se manifesterait fréquemment chez les enfants de tuberculeux, selon Marfan; tardif, il apparaîtrait entre quinze et vingt mois. En poussant jusqu'au bout cette intéressante conception clinique, il faut logiquement admettre la contagion aérienne post-natale, la résistance relative du poumon, la sensibilité de la moelle osseuse, que la bacille gagne par la voie sanguine. Il est intéressant de voir qu'actuellement toute une série d'auteurs signalent la très grande fréquence de la localisation sur la moelle osseuse et les os dans la tuberculose aviaire.

C'est sur ces quelques faits, difficiles à interpréter, que l'on a édifié l'hypothèse de l'hérédité de prédisposition.

On a soutenu également le contraire. Les descendants de tuberculeux bénéficieraient d'une résistance, d'une sorte d'immunité relative qui les rendraient moins aptes que les autres à contracter la tuberculose ou plutôt à présenter des formes de tuberculose torpides, scléreuses, avortées. On a même invoqué la sélection naturelle : tous les terrains sensibles à la tuberculose auraient disparu autrefois et nos contem-

porains civilisés, tous plus ou moins héréditaires de tuberculeux, seraient doués d'une résistance naturelle à la tuberculose, tandis que les peuples neufs, les nègres, etc., lorsqu'ils sont frappés, présentent des formes aiguës rapidement mortelles. Grunberg, rapporte que lorsque les grands-parents étaient tuberculeux, les parents l'étant aussi, les enfants comprennent une proportion de tuberculeux moins grande que lorsque les grands-parents n'étaient pas tuberculeux. Le pourcentage serait de 20 à 30 pour 100 dans le premier cas au lieu de 25 à 40 pour 100 dans le second; l'auteur conclut, de ce fait, à une hérédité-immunité.

I. — RÔLE HÉRÉDITAIRE DU TERRAIN TUBERCULISÉ.

Il nous semble qu'actuellement la question de l'hérédité dans la tuberculose doit être posée d'une façon tout autre. Tout d'abord, il est évident que les *caractères d'espèce* sont héréditaires : ainsi, deux ovules de mammifères différents qui, en apparence, sont deux cellules semblables, aboutissent cependant à des êtres très différents; chacun porte en puissance des forces morphologiques, physiques et humérales qui reproduisent chez l'être sorti de l'œuf les caractères d'espèce du père. L'enfant du chien est un chien. Mais s'il y a ressemblance, il n'y a pas identité absolue entre l'ascendant et le descendant. Que la variation persiste pendant plusieurs générations, et l'on assiste à l'apparition d'une variété nouvelle; c'est la base du transformisme. Pour cela, il faut admettre, avec Lamarck et les néo-lamarckiens, la transmission aux descendants des caractères nouveaux acquis pendant la vie de l'ascendant sous l'influence du milieu ambiant, impliquant le retentissement humoral sur l'ovule ou le spermatozoïde (plasma germinatif).

Appliquons cette notion à la tuberculose, considérée comme un caractère acquis. Quatre questions se posent aussitôt.

1° *La présence d'un foyer tuberculeux dans l'organisme (caractère acquis) détermine-t-elle des modifications humérales et tissulaires sur les autres organes que celui qui en est atteint?* en d'autres termes, la tuberculose pulmonaire, par exemple, va-t-elle provoquer une modification du terrain, pour parler le langage des médecins, de « caractère », pour parler le langage des biologistes?

2° *Si le retentissement humoral est possible, s'étend-il même au tissu germinatif, c'est-à-dire à l'ovaire et au testicule, à l'ovule et au spermatozoïde qui en dérivent?* ou, pour parler le langage des biologistes, y a-t-il retentissement du *soma* tuberculeux sur le *germen* et, corollairement, transmission du « caractère tuberculisé » acquis à la cellule germinale?

3° Comme corollaire à la question précédente, se pose chez l'homme, et tous les mammifères placentaires, la question de savoir si le *foyer tuberculeux de la mère peut retentir autrement que par la contagion bacillaire sur le fœtus qu'elle porte en parasite, pendant la grossesse?*

4° Dans quel sens le terrain, le « caractère » hérité, sera-t-il modifié? puisqu'il s'agit

A. PHILIBERT.

d'une maladie infectieuse, y a-t-il résistance plus grande ou, au contraire, sensibilité plus grande à cette infection?

1° La réponse à la première question peut être donnée sans conteste par l'affirmative. L'existence de la *réaction de déviation de complément*, en particulier, en est une preuve. Si cette réaction est discutable sur le terrain spécial du diagnostic pratique, elle est une preuve biologique de la modification des humeurs. L'existence de la *réaction à la tuberculine* et spécialement à l'intradermo-réaction est un autre témoignage de la modification des tissus.

En médecine expérimentale, les preuves sont encore plus évidentes. Est-il besoin de rappeler le phénomène de Koch spécial au cobaye? un cobaye déjà tuberculisé sous la peau, réagit, après une période de six semaines, à une surinfection cutanée ou pulmonaire (Bezançon et de Serbonnes) par une réaction brutale, nécrotique ou congestive et ne présente pas de nouvel abcès caséux. Il y a donc un *retentissement du foyer tuberculeux primitif sur les autres tissus pour les modifier* (allergie).

J'ai montré, avec Cordey que, chez le lapin, qui ne présente pas le phénomène de Koch cutané nécrotique, l'existence d'un premier foyer tuberculeux sous la peau modifie néanmoins de telle façon le parenchyme pulmonaire que celui-ci, réinfecté secondairement, présente des lésions généralisées à type spécial, sans tendance caséuse, très différentes du type localisé caséux d'une première inoculation pulmonaire. Il y a donc, sans vouloir généraliser du cobaye et du lapin à l'homme, selon les espèces, *retentissement du foyer tuberculeux d'une façon quelconque, sur les autres tissus de l'organisme et sur les humeurs*.

2° La réponse à la seconde et à la troisième question se confond pratiquement. Elle ne pourrait être dissociée que lorsque la tuberculose existe seulement chez le père, ce qui, à notre avis, doit être l'exception, la tuberculose conjugale étant presque inévitable et constante. Cette réponse est des plus malaisées.

L'absence de la cuti-réaction à la naissance chez les enfants de tuberculeux et la persistance de la réaction négative chez les enfants séparés de leur mère tendraient à résoudre par la négative la question posée; l'allergie ne se serait pas transmise. Mais il faut se rappeler que la cuti-réaction est liée à la présence d'un foyer tuberculeux dans l'organisme et le fœtus naît indemne de tuberculose. De plus, avec Debré, Paraf et Dautrebande, il faut remarquer que la cuti-réaction fait souvent défaut chez les mères tuberculeuses à la fin de la grossesse et que, chez l'enfant tuberculeux, cette réaction peut être parfois très retardée.

Par contre, Ribadeau-Dumas, Cuel et Prieur ont montré que la réaction de déviation de complément, positive chez la mère tuberculeuse à la fin de la grossesse, était également positive chez l'enfant né sain, à cuti-réaction négative, et cela pendant trois semaines alors que chez les non-tuberculeux, la réaction est négative chez la mère et le nouveau-né. Il y a donc *transmission d'une modification humorale importante, transitoire*, il est vrai, mais qui indique pourtant une *transmission d'un caractère acquis* de la mère au fœtus. Cette transmission, cependant, n'a pu se faire que pendant la vie parasitaire du fœtus, postérieurement à la fécondation.

Des expériences précises de laboratoire manquent sur ce point, mais il nous paraît logique d'admettre que le testicule et l'ovaire subissent la même influence que tous les autres tissus.

4^e La réponse à la quatrième question est encore plus difficile. Aucun fait expérimental ne permet, en effet, de résoudre le problème. Les documents cliniques et statistiques sont presque inutilisables à cause de leur complexité extrême.

La prétendue résistance des nourrissons de zéro à trois mois peut-elle être acceptée, dans le sens de résistance hérédité? tous les pédiâtres, aujourd'hui, concluent à la fréquence extrême et à la gravité de la tuberculose pulmonaire des nourrissons. Déjà Strauss, il y a trente ans, d'après les statistiques de Bertillon, Destrées et Gallamaerts, conclut que la mortalité par tuberculose est beaucoup plus considérable de zéro à un an, que de cinq à quinze ans et même plus tard, ce qui tendrait à faire admettre que la contagion familiale et surtout maternelle rencontre un terrain particulièrement sensible dans les premiers mois de la vie.

Par contre, l'extrême fréquence de la *localisation du bacille sur les ganglions, les os les articulations, les séreuses* (méninges) dans la seconde enfance, peut-elle être envisagée comme un fait d'infection atténuée due à une résistance particulière du terrain hérédité? Ou bien n'y faut-il voir qu'une localisation conditionnée par l'activité physiologique d'une catégorie de tissu à cet âge? (encore que cette raison puisse être difficilement invoquée pour les méninges).

Dans une maladie aussi longue que la tuberculose humaine, nous savons que, hormis les formes aiguës, l'affection peut présenter des phases d'accalmie, des poussées évolutives suivies de rétrocessions parfois fort longues de l'évolution tuberculeuse, sans parler de la tuberculose latente qui existe chez tous les adultes passé trente ans. Selon la période où il se trouvera, le tuberculeux qui procréera transmettra soit son état de résistance, soit son état de défaillance et il paraît difficile de généraliser, l'hérédité pouvant être tantôt de prédisposition, tantôt de résistance, suivant les phases ou même les formes cliniques de la maladie.

Rappelons que chez le cobaye, la réaction allergique du phénomène de Koch n'existe qu'à une certaine période : au début (phase anté-allergique de Debré) et à la période cachectique, le cobaye réagit en acceptant la surinfection à la manière du cobaye sain. Donc, expérimentalement, le cobaye ne pourrait transmettre son état sensible ou allergique que pendant une certaine phase de sa maladie.

Enfin, la prédisposition ou la résistance peut encore être influencée par le terrain tout court.

II. — RÔLE HÉRÉDITAIRE DU TERRAIN TUBERCULISABLE

La pratique de chaque jour enseigne qu'il existe des gens sensibles à la tuberculose et d'autres résistants. Bien que nous ne connaissions pas le substratum physico-chimique et humoral qui favorise ou contrarie la greffe du bacille tuberculeux, ces conditions n'en existent pas moins. Or, dans l'hérédité, il faut considérer qu'il y a deux

ascendants : père et mère. Si les deux ascendants ont un terrain sensible, l'enfant ne peut hériter que d'un terrain sensible. Si les deux ascendants ont un terrain résistant, mais que l'un d'eux présente, toutefois, une tuberculose plus ou moins torpide et fibreuse, l'enfant ne peut hériter que d'un terrain de résistance. Mais, quand l'un des ascendants présente un terrain résistant et l'autre un terrain sensible que sera, à ce point de vue, le terrain du produit ? Chez les animaux quadrigémellaires, les biologistes peuvent faire intervenir la loi de Mendel : la moitié des produits a des caractères mixtes, un quart, les caractères du père, un quart, les caractères de la mère, mais cette loi, très théorique, est difficilement applicable à l'homme où chaque grossesse ne donne ordinairement qu'un descendant.

Nous ne connaissons pas les raisons qui, dans un cas donné, dotent les rejetons des caractères de l'un ou de l'autre ascendant, mais nous pouvons prévoir qu'il y aura tantôt prédominance du caractère résistance ou, tantôt, prédominance du caractère sensibilité. Il n'est pas rare de voir, dans une famille de quatre enfants et plus, dont l'un des parents est tuberculeux, l'un des enfants emporté par une tuberculose aiguë alors que les autres résistent. Faut-il voir là une application de l'hérédité mendélienne ?

Il résulte de ces considérations que, suivant la forme de sa maladie, sa phase, le terrain des ascendants l'enfant de tuberculeux pourra naître avec un terrain, *indifférent, sensible ou résistant*.

III. — HÉRÉDITÉ DE PRÉDISPOSITION AU BACILLE TUBERCULEUX FAMILIAL

Enfin, dans la question de l'hérédité, il y a un facteur qui nous paraît avoir été trop négligé, c'est la race elle-même du bacille tuberculeux.

On admet que l'existence d'un foyer tuberculeux dans l'organisme entraîne une certaine immunité vis-à-vis d'une infection hétérogène. Le fait est expérimentalement connu dans le phénomène de Koch du cobaye. Mais, cependant, cette immunité n'existe pas pour l'extension des lésions provoquées par le bacille lui-même des lésions primitives ni pour la réinfection provoquée par ce bacille (embolies bronchiques de Sabourin), de sorte qu'un *individu tuberculeux est jusqu'à un certain point, résistant à l'infection par le bacille d'un autre individu mais qu'il reste fort sensible à son bacille personnel*.

Dans la *contagion familiale*, l'enfant a hérité du terrain de ses parents et il est *contagionné également par la race du bacille de ses parents*. Or, cette race est justement particulièrement adaptée à vivre sur ce terrain. Si l'organisme se défend contre le bacille, celui-ci se défend également et renforce sa virulence pour le terrain dans lequel il végète. De nombreux exemples existent pour l'exaltation de virulence des races microbiennes adaptées à une espèce donnée; c'est, en quelque sorte, le virus fixe de Pasteur. Et, même en tuberculose, il est bien connu que les diverses races sont particulièrement adaptées à l'espèce qu'elles parasitent, race bovine aux bovidés, race humaine aux humains, etc., et, qu'inversement, le bacille humain s'acclimate diffi-

lement chez le bovin en première inoculation et, de même, le bovin prend difficilement chez l'homme.

Il n'est pas illogique de penser que les *racés de bacille tuberculeux peuvent s'adapter d'une façon presque individuelle* et devenir ainsi la cause de contaminations familiales plus faciles, de sorte que les enfants de tuberculeux, à supposer qu'ils soient plus résistants vis-à-vis d'un bacille tuberculeux hétérogène, pourraient être contaminés par le bacille familial à cause de l'adaptation spéciale de celui-ci au milieu humoral dont ils ont hérité de leurs parents.

Il résulte pour nous, de toutes ces considérations, qu'il est par trop simpliste de répondre par les mots « d'hérédité de prédisposition » ou « d'hérédité de résistance », à la question si complexe de la tuberculose héréditaire. Trop de facteurs viennent s'ajouter et se contrebalancer pour que, logiquement, on puisse faire état de cas cliniques pour lesquels beaucoup de données essentielles manquent le plus souvent. D'autre part, les expériences précises qui pourraient orienter, sinon expliquer, les cas complexes de la clinique humaine manquent complètement.

On peut, à l'heure actuelle, conclure que, en tuberculose, l'hérédité de germe ou « hérédo-contagion » est une rarissime exception, et que la contagion post-natale paternelle ou maternelle est la cause de la tuberculose des enfants. L'adaptation de la race du bacille au terrain familial favorise cette contagion. Le terrain constitutionnel et les modifications apportées à celui-ci par la tuberculose acquise, se transmettent incontestablement à l'enfant, aboutissant tantôt à la *réceptivité*, tantôt à la *résistance*. *La forme clinique, la localisation de la tuberculose de l'enfant dépendront des circonstances, de l'état indifférent, réceptif ou résistant que lui ont légué ses parents, suivant le jeu des transmissions héréditaires du terrain tuberculisé et du terrain tuberculisable, jeu dont les lois nous échappent encore complètement à l'heure actuelle.*

IX

TUBERCULOSE CLINIQUE

- I. — Tuberculose ostéo-périostique généralisée hyperalgésique et fébrile à évolution paroxystique. *C. R. Congrès de la Tuberculose*. Paris, 1905, p. 515. (En collaboration avec le Dr Legendre.)
- II. — La typho-bacillose. *Monde Médical*, 15 janvier, 1911.
- III. — L'albumino-réaction dans l'expectoration des tuberculeux. *Progrès Médical*, 11 juillet, 1911.
- IV. — Le traitement médical de la péritonite tuberculeuse. *Progrès Médical*, 2 mars, 1912, 9 mars, 1912.
- V. — Rapports entre la respiration nasale et la tuberculose pulmonaire. *Progrès Médical*, 15 juin, 1914.
- VI. — L'expectoration provoquée, l'épreuve de l'eau salée et l'épreuve de la marche, dans le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire. *Progrès Médical*, 10 mai, 1919.
- VII. — La cure d'altitude dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *La Consultation*, n° 6, juin 1923, p. 85.

L'EXPECTORATION PROVOQUÉE

L'ÉPREUVE DE L'EAU SALÉE ET L'ÉPREUVE DE LA MARCHÉ DANS LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Pendant la guerre, nous avons eu, étant médecin de secteur à Angers, la surveillance du service de triage des tuberculeux. La difficulté du diagnostic chez des soldats fatigués, parfois amaigris, parfois touseurs, était considérable et, dans beaucoup de cas, l'auscultation précise et la radioscopie laissaient des doutes, lorsqu'elles étaient négatives, de même que l'observation de la courbe thermique. Nous avons adjoint

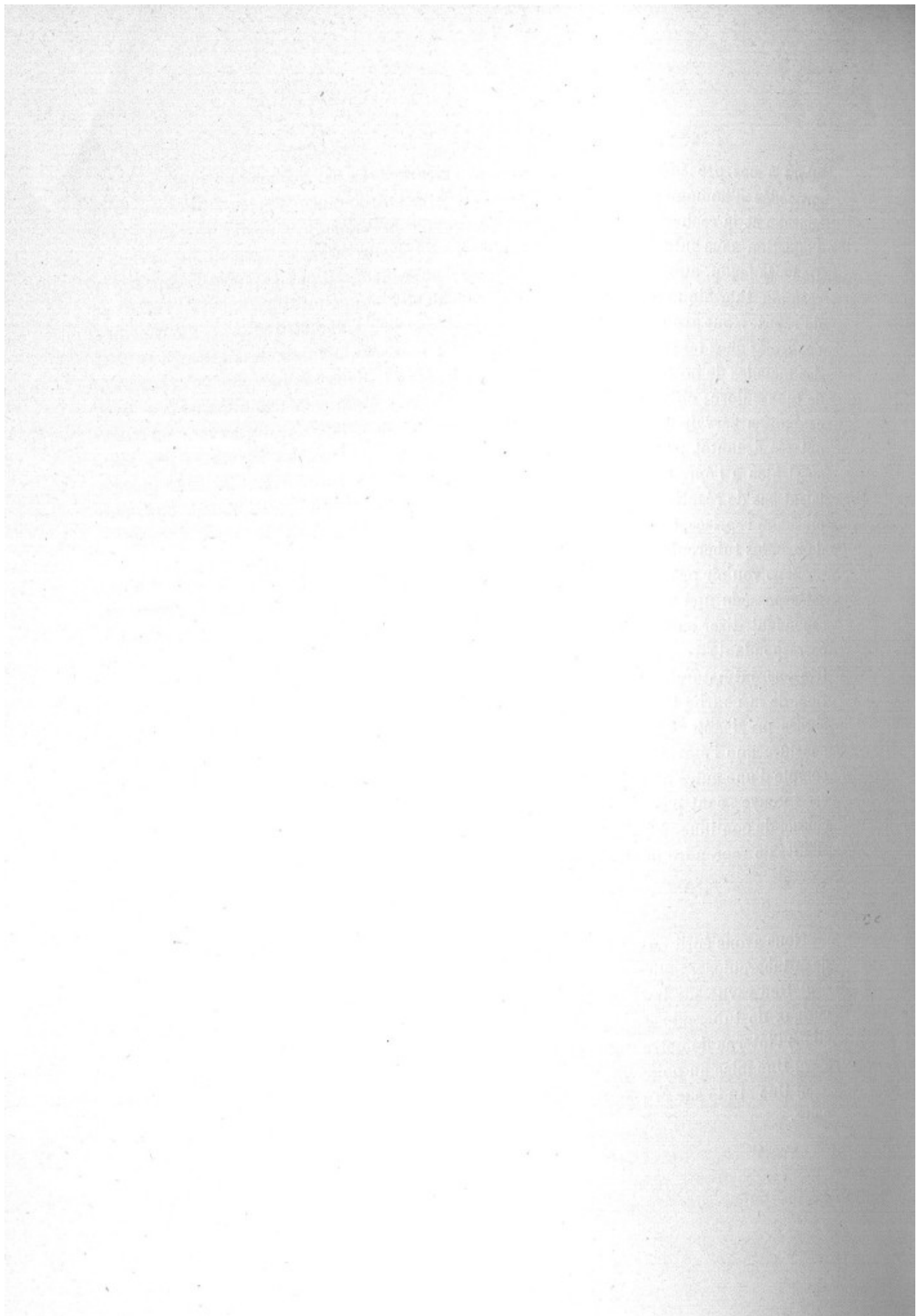
alors à ces procédés d'investigation, non seulement la recherche du bacille par les procédés d'homogénéisation combinée à l'expectoration provoquée, l'épreuve de la marche et la recherche de la réaction thermique, de la poussée fébrile provoquée par l'injection sous-cutanée de 50 cm³ d'eau salée, à 7 pour 1000, le sujet étant au repos. De cette façon, aucune influence étrangère venue de la fatigue ne pouvait agir sur la réaction thermique observée et celle-ci se calmait vite, d'autre part, sous l'influence du repos. Nous avons pratiqué cette double recherche, d'une part chez les tuberculeux confirmés chez lesquels les réactions thermiques ont été intenses et, d'autre part, chez des malades de notre service de dyspeptiques, plus ou moins affaiblis, mais non suspects de tuberculose; chez ces derniers, il ne s'est jamais produit de réactions et ces deux catégories servaient, en quelque sorte de témoins. Les suspects du service de triage ont réagi, tantôt par un accès de fièvre, en général modéré, ne dépassant pas 38°5, aussi bien à l'épreuve de la marche qu'à l'injection d'eau salée, tantôt, ils ne présentaient pas de réactions. Parmi les malades de la première catégorie, nous avons pu, à plusieurs reprises, dépister, soit à ce moment, soit quelques jours plus tard, la présence de bacilles tuberculeux.

Sans vouloir prétendre que la réaction thermique à la marche ou à l'injection d'eau salée possède une valeur absolue dans le diagnostic de tuberculose, nous avons pu, cependant, tirer parti de cette recherche qui est innocente et se montre, en général, correspondante avec les autres données cliniques. Ces preuves, lorsqu'elles sont négatives, seront naturellement négligées si d'autres signes importants, tirés de l'auscultation, de la courbe thermique, etc..., sont en faveur de la tuberculose mais si, tous les signes précis étant négatifs, ces épreuves sont elles-mêmes négatives, on peut en conclure que l'état de fatigue, de déchéance n'étant pas niable, est à mettre sur le compte d'une autre cause qu'il faut déterminer. Si, dans ces conditions, au contraire, ces épreuves sont positives, il y a lieu d'admettre que le malade est suspect de tuberculose, de continuer à l'observer et, en tout cas, pour les soldats, de conclure à l'impossibilité de reprendre momentanément le service.

* * *

Nous avons écrit en outre quelques articles ou revues sur divers points de la clinique de la tuberculose, notamment :

- a) Une revue sur le typho-bacillose, dans laquelle nous avons signalé quelques cas curieux de tuberculose aiguë observés dans le service des typhiques alors que nous étions l'interne de notre regretté maître, le professeur Chantemesse.
 - b) Une mise au point du traitement médical de la péritonite tuberculeuse.
 - c) Une étude sur le rôle de l'altitude dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
-



DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX DE BACTÉRIOLOGIE CLINIQUE

I

TRAVAUX SUR LA FIÈVRE TYPHOÏDE ET LA SEPTICÉMIE ÉBERTHIENNE

- I. — Infection à bacilles d'Eberth sans fièvre typhoïde décelée par le séro-diagnostic de Widal, cholécystite. *Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 1901, p. 230. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- II. — Formes extra-intestinales de l'infection éberthienne. *Journ. de phys. et pathol. générale*, n° 1, janvier 1904. (En collaboration avec F. Bezançon.)
- III. — Les perforations intestinales au cours de la fièvre typhoïde, *Rev. gén., Gazette des Hôpitaux*, samedi 12 février 1910, n° 18.
- IV. — La bactériurie éberthienne dans la fièvre typhoïde. *Progrès Médical*, 6 juillet 1912, p. 333.
- V. — Le traitement de la fièvre typhoïde. *Progrès Médical*, n° 48, 22 novembre 1924, p. 736.

FIÈVRE TYPHOÏDE. — SEPTICÉMIES ÉBERTHIENNES

Ayant eu l'occasion d'observer, avec le Prof. Fernand Bezançon, une cholécystite avec courbe thermique cyclique analogue à celle d'une dothiéntérie et séro-réaction agglutinante positive au 600^e vis-à-vis du bacille d'Eberth, sans que la malade présentât les signes abdominaux classiques de la fièvre typhoïde nous avons pensé qu'il pouvait exister à côté de la fièvre typhoïde avec localisation intestinale, d'autres modalités de cette affection.

A. PHILIBERT.

12

L'introduction en clinique des méthodes de laboratoire permettant de déceler *in vivo* la présence du bacille d'Eberth dans l'organisme ou de constater la preuve certaine de son action pathogène, a modifié les conceptions nosographiques de la fièvre typhoïde. Avec les seules ressources des méthodes cliniques, on ne pouvait, en effet, considérer comme fièvres typhoïdes que des états morbides présentant le tableau clinique habituel de cette maladie, en particulier les symptômes abdominaux, traduction des lésions intestinales. Depuis que l'on pratique systématiquement le séro-diagnostic de Widal pour les infections de nature indéterminée, ou qu'on cultive le sang des malades, on se trouve en droit de poser le diagnostic d'infection éberthienne dans des cas qui, cliniquement, ne rappellent que bien peu le tableau classique de la fièvre typhoïde et on en arrive à cette notion que nous avons été les premiers avec notre maître Fernand Bezançon, croyons-nous, à établir, qu'à côté de la forme intestinale de la fièvre typhoïde, il y a place pour des formes extra-intestinales de l'infection éberthienne, comme il y a place, à côté de la pneumonie, pour des manifestations extra-pulmonaires du pneumocoque.

Nous avons cherché à grouper les cas épars dans la littérature et pouvant se rapporter à cette conception.

Le bacille d'Eberth peut déterminer, soit des septicémies sans localisations intestinales, soit des localisations isolées sur un organe (vésicule biliaire, méninges, plèvre, etc.), à l'exclusion de l'intestin.

La forme septicémique de l'infection éberthienne est caractérisée par l'état typhoïde, la splénomégalie, la courbe thermique typhoïdique, sans qu'il y ait de symptômes intestinaux. Dans ces septicémies, on peut même séparer divers aspects cliniques : spléno-typhus de Eiselt où l'hypertension de la rate est particulièrement marquée; le spléno-typhus puerpéral où l'infection semble prendre naissance dans la plaie utérine; une forme hémorragique, même une forme méningitique.

Le bacille d'Eberth est donc susceptible de déterminer une infection générale sans localisations viscérales, une véritable septicémie. Dès ce premier travail, nous pouvions écrire : « l'infection éberthienne est, dans tous les cas, une infection générale, avec ou sans localisations secondaires sur l'intestin et non une infection primitive localisée au système lymphatique intestinal, infection qui, secondairement, s'accompagnerait de septicémie ».

Cette conception, qui pouvait paraître hardie en 1905, est devenue aujourd'hui presque classique, à la suite des travaux de J. Courmont, Busquet, Lesieur, Widal, Luthier, Lemièrre, etc.

L'absence de toute localisation du virus, comme dans la fièvre puerpérale, comme dans le charbon est, dans les septicémies éberthiennes primitives, le témoin de la sévérité de l'infection.

La localisation possible du bacille d'Eberth sur un autre organe que l'intestin grêle et à l'exclusion de celui-ci détermine des modalités cliniques très différentes suivant l'organe frappé. Dans tous ces cas, cependant, les symptômes généraux sont très atténués : il semble que la septicémie qui a pu exister parfois ait été éphémère et

n'a pas eu le caractère de sévérité que l'on observe pour les formes généralisées. Ce sont, d'ordinaire les symptômes de localisations sur l'organe malade qui impriment à la maladie sa physionomie clinique, si bien que l'on porte le diagnostic de rhumatisme, de méningite, de broncho-pneumonie, de cholécystite, etc. Les symptômes abdominaux font défaut, souvent même, la splénomégalie est peu marquée et les taches rosées discrètes. On observe ainsi des méningites primitives dans lesquelles la présence du bacille d'Eberth est révélée par la ponction lombaire. On a rencontré des broncho-pneumonies, évoluant d'ordinaire au cours d'une septicémie éberthienne; on a signalé des pleurésies; la cholécystite paraît être parmi les formes les plus fréquemment observées. On sait d'ailleurs maintenant l'importance de l'infection première des voies biliaires même dans les fièvres typhoïdes légitimes. Enfin, on a observé une thyroïdite, un rhumatisme, une appendicite éberthiens.

Ces localisations anormales et, il faut bien le dire, exceptionnelles, du bacille d'Eberth, sont souvent favorisées par une lésion antérieure de l'organe atteint. Leur diagnostic présente de réelles difficultés, tant que l'investigation bactériologique par la culture directe et par le séro-diagnostic n'a pas été faite.

Ces faits ont modifié la conception ancienne de la dothiéntérie. Il semble démontré maintenant que le bacille d'Eberth peut produire chez l'homme d'autres modalités cliniques et anatomo-pathologiques que la fièvre typhoïde avec son substratum des lésions intestinales, qui n'en reste pas moins l'aspect le plus habituel et le plus fréquemment rencontré. Notre conception a, d'ailleurs, pris droit de cité et a été rapportée notamment par Thoinot, dans la 2^e édition du *Traité de Médecine*, Brouardel-Gilbert, 1905.

* * *

La présence constante du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques a incité les auteurs à rechercher cette présence dans l'urine au cours de la dothiéntérie et a montré le rôle que pouvait jouer, dans la dissémination de la maladie, l'existence de porteurs urinaires de bacilles.

Dans une note, nous avons étudié les techniques capables de mettre en évidence les bacilles dans l'urine et montré en même temps que les précautions, toutes les difficultés de cette technique.

* * *

Ayant pu observer un assez grand nombre de perforations intestinales au cours de la fièvre typhoïde, nous avons, sous forme de revue générale, fait une mise au point des signes cliniques capables de permettre le diagnostic de cette complication.

* * *

Dans un article consacré au traitement de la fièvre typhoïde normale, après avoir précisé la question de la diététique du typhique, nous avons passé en revue les différentes méthodes anti-infectieuses qui sont applicables à la maladie.

Nous avons montré que le bain froid, qui, en réalité, force le malade à faire un accès de fièvre, agit probablement en excitant les moyens de défense de l'organisme et reste encore le meilleur mode de traitement.

La bactériothérapie, malgré les résultats favorables qu'elle a apportés dans certains cas, doit être encore étudiée. Il en est de même de l'action du bactériophage qui paraît jouer un si grand rôle dans la guérison naturelle de la maladie, mais dont l'application thérapeutique, d'ailleurs sans aucun danger, appelle de nouvelles recherches. (Voir chapitre Bactériophage.)

TRAVAUX SUR LES SEPTICÉMIES

- I. — Article : **Septicémies**. *Traité de Médecine*. Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix, Tome XV, p. 125, 1921.
- II. — Diagnostic d'un cas de pustule maligne par l'hémoculture. Septicémie à bactérie de Davaine. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, page 782. Séance du 8 avril 1922. (En collaboration avec Ch. Bigot.)
- III. — Septicémie éphémère provoquée par l'intervention chirurgicale. *C. R. Soc. Biol.* Séance du 1^{er} juillet 1922, p. 348.
- Thèse du Pr Legrain (Maloine, édit.), 1918. Septicémies au cours de l'évolution des blessures de guerre.
- Thèse de M. Dauge. (Vigot, édit.), 1921. Les formes septicémiques de la méningite cérébro-spinale.

SEPTICÉMIES

Le terme de septicémie, créé par Piorry, s'applique aujourd'hui au passage des microbes dans le sang. Mais le microbe peut envahir la circulation fortuitement; s'il n'a pas d'aptitude pour s'y multiplier, il pourra ne créer aucun trouble : la septicémie, ou mieux, la bactéricémie sera accidentelle, et sans histoire clinique; s'il a au contraire une virulence suffisante, ou une aptitude à se multiplier dans la circulation, il va déterminer soit une septicémie pure, soit une véritable pyohémie, soit la formation d'un ou plusieurs foyers locaux. Enfin il existe des catégories de microbes qui ne peuvent agir sur l'organisme pour créer la maladie, qu'en se généralisant dans le sang : ce sont les agents des septicémies essentielles.

Nous avons observé un très grand nombre de cas de septicémies, nous nous sommes préoccupés de leur fréquence, non seulement dans les cas où la clinique commande le diagnostic, mais aussi dans ceux, très nombreux, où l'état général et la bénignité ne

pouvaient faire supposer *a priori* une affection de réputation aussi grave. Nous avons constaté et montré la fréquence de bactériémies, des septicémies atténuées, éphémères.

C'est ainsi que, dans un cas, nous avons pu surprendre le streptocoque dans le sang à l'issue d'une intervention chirurgicale, et ce passage est resté sans gravité. Il s'agissait d'une fracture de l'humérus, par éclat d'obus. L'hémoculture, négative avant l'intervention, fut pratiquée de nouveau immédiatement après celle-ci, le malade étant encore dans la salle d'opération, celle-ci fut positive.

Nous avons eu l'occasion d'observer pendant la guerre, un très grand nombre de septicémies. Un certain nombre d'entre elles sont rapportées dans la thèse de notre élève et ami le docteur Pierre Legrain, thèse qu'il a faite à notre instigation. Nous avons essayé d'établir une relation entre la nature du microbe et les signes cliniques de chaque variété de septicémie. On peut arriver à individualiser assez facilement les septicémies à streptocoque, à staphylocoque, à pneumocoque; d'autre part, les septicémies à gonocoque et à méningocoque se ressemblent par plus d'un trait.

Nous avons eu l'occasion d'observer une septicémie à méningocoques, qui pourtant s'écartait un peu de la loi commune. L'observation a été consignée, avec la plupart de nos observations de méningite cérébro-spinale, dans la thèse de notre ami Dauge. Le malade a présenté non seulement des arthrites multiples, mais encore une phlébite suppurée de tout l'arbre veineux du membre inférieur gauche, déterminant un véritable phlegmon disséquant. Nous avons pu isoler le méningocoque du sang et du pus.

Enfin, nous avons, avec Ch. Bigot, observé un cas de pustule maligne où l'examen de la plaie s'était montré bactériologiquement négatif : l'hémoculture pratiquée dès l'entrée du malade à l'hôpital, nous révélait la présence de la bactérie de Davaine dans le sang. Il nous semble que la rareté classique de la septicémie bactérienne chez l'homme n'est qu'apparente, et est due, en réalité, à l'absence d'hémoculture dans la plupart des cas. Dans celui que nous avons observé, cette hémoculture fut d'une importance capitale, puisqu'elle permit, seule, de faire le diagnostic bactériologique.

* *

Nous avons présenté dans notre article septicémie du *Traité de Médecine* de MM. Sergent, Ribadeau-Dumas et Bretonneaux, la question sous un aspect à la fois bactériologique et clinique, tentant d'individualiser cliniquement les divers types bactériologiques de septicémies.

* *

Les Spirochétoses, qui constituent des septicémies essentielles, sont étudiées en un chapitre spécial.

III

TRAVAUX DIVERS

- I. — Un cas de méningite purulente à streptocoques traité par la ponction lombaire répétée et l'injection répétée de sérum équin antimicrobien. Guérison. *Progrès Médical*, 1^{er} novembre 1919, p. 457.
- II. — Pneumonie épizootique à bacilles de Friedlander chez le cheval. Recherche des porteurs de germes. *Rev. de Soc. de Pathol. comparée*, mai 1920, n° 168, p. 8.
- III. — Diagnostic d'un cas de pustule maligne par l'hémoculture. Septicémie à Bactérie de Davaine. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, p. 782. Séance du 8 avril. (En collaboration avec Ch. Bigot.)
- IV. — Une nouvelle mycose pulmonaire simulant la tuberculose due au *saccharomyces granulatus*. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 21 novembre 1924, p. 1645. (En collaboration avec Cordey.)
- V. — Le traitement du tétanos. *Le Progrès Médical*, n° 6, 7 février 1925, p. 205.

1. — UNE NOUVELLE MYCOSE PULMONAIRE SIMULANT LA TUBERCULOSE ET DUE AU SACCHAROMYCES GRANULATUS

Nous avons eu l'occasion d'observer un malade à propos duquel s'est posé, une fois de plus, le problème du diagnostic de pseudo-tuberculose mycosique et qui présentait ce point particulièrement intéressant qu'il représente le premier cas où le *Saccharomyces granulatus* ait été trouvé comme cause de pneumopathie.

Il s'agit d'un malade qui, le lendemain d'une laparatomie pratiquée pour perforation intestinale secondaire à une blessure de guerre, est pris brusquement d'une affection pulmonaire à début bruyant et fébrile, à type de broncho-pneumonie, prolongée pendant plusieurs mois, évoluant ensuite d'une façon chronique pendant cinq ans, avec des phases d'accalmie coupées par des poussées aiguës, à type de bronchite diffuse, une

fois même de congestion pulmonaire. Cette affection entraîne de la dyspnée habituelle, de la toux, de l'expectoration, des sueurs nocturnes, de l'amaigrissement. A l'auscultation on trouve, cinq ans après le début, une induration pulmonaire bilatérale mais prédominante à droite, avec un foyer de râles humides, à type de craquements, au niveau du hile. Les signes sont plus marqués aux deux sommets. Un tel tableau clinique éveille l'idée d'une tuberculose pulmonaire évoluant sous le type fibreux après une première phase aiguë. L'examen direct des crachats, souvent répété, révélait l'absence de bacilles tuberculeux, confirmée par l'inoculation au cobaye. D'autre part, nous trouvons à l'examen direct, une levure, en quantité considérable dans l'expectoration, à deux reprises différentes et en nous entourant de toutes les garanties (lavage des crachats recueillis dans une boîte stérile, après rinçage de la bouche), nous pouvons isoler sur milieu de Sabouraud ce champignon. Le parasite se présente sous la forme d'un grain ovalaire, de 4 à 5 μ de long sur 3 à 4 μ de large, prenant fortement le Gram, présentant un bord irrégulier comme surmonté de granulations. En culture, il donne des colonies arrondies, luisantes, épaisses, d'abord rosées et qui prennent ensuite une belle teinte rouge corail. Ces colonies sont constituées par des éléments identiques à ceux trouvés dans les crachats. Elles ne présentent jamais de formes mycéliennes sur les milieux et ne se sont pas montrées pathogènes pour les animaux de laboratoire.

Ces champignons correspondent à la description du *Saccharomyces granulatus* de P. Villemain et E. Legrain. Notre malade a guéri — et cette guérison a pu être confirmée bactériologiquement par la disparition du parasite dans l'expectoration — par l'association de bleu de méthylène et d'iodure de potassium.

Il n'existe dans la science que 4 cas de cette mycose et, dans ces quatre cas, il s'agissait de lésions cutanées ou osseuses. Celui que nous avons observé est le cinquième d'une affection due à ce parasite, c'est le premier cas où il s'agisse d'une localisation pulmonaire exclusive. Le premier cas a été publié par Villemain et Legrain, en 1900; il s'agissait de tumeurs dures siégeant à la face externe du maxillaire inférieur. Dans le pus, les auteurs isolèrent une levure nouvelle à laquelle ils donnèrent le nom de *Saccharomyces granulatus*. Le second cas est dû à Pellier; il s'agit d'une ostéo-périostite de la jambe. Le troisième cas est dû à Fontoynt et Pax Salvat et s'est manifesté sous la forme de gommès multiples cutanées, musculaires et ostéo-périostées. Enfin, Lecène a observé un quatrième cas portant sur la peau.

L'intérêt de cette observation n'est pas seulement de signaler un fait nouveau. A notre avis, il s'attache surtout au diagnostic différentiel avec la tuberculose pulmonaire. Dans notre cas, comme dans bien d'autres cas de mycoses pulmonaires, le diagnostic s'est égaré longtemps sur la tuberculose à tel point que le malade a été pensionné de guerre à ce titre. La santé du malade a gravement souffert de cette erreur de diagnostic. Un examen des crachats, négatif au point de vue du bacille de la tuberculose, lorsqu'un malade présente des lésions étendues, des râles sous-crépitaux localisés, des signes généralisés sérieux, doit rendre circonspect sur le diagnostic, surtout lorsque ce résultat négatif persiste pendant cinq ans. Si un résultat négatif doit mettre en éveil, il est encore plus critiquable de ne point pratiquer cet

examen et de s'en rapporter à la seule impression clinique. Le diagnostic le plus vraisemblable, dans notre cas, avant l'examen des crachats était celui de tuberculose pulmonaire. Il en est de même dans la plupart des mycoses pulmonaires où l'on a pu observer des cavernes géantes, des hémoptysies et des images radiographiques cadrant tout à fait avec un tel diagnostic. *Seul, l'examen bactériologique permet de reconnaître ces mycoses*, dans lesquelles la présence, en nombre considérable, du champignon parasite dans l'expectoration est presque toujours constatée lorsqu'on la recherche. Cette constatation est pathognomonique. Ce résultat est encore renforcé par l'absence, plusieurs fois contrôlée, du bacille de Koch, même par les méthodes sensibles d'homogénéisation et de sédimentation, et par l'inoculation au cobaye.

Cette observation montre, une fois de plus, que *l'examen systématique des crachats s'impose dans toutes les pneumopathies*. Si la tuberculose pulmonaire est parfois méconnue, combien de fois aussi n'est-elle pas affirmée à tort dans les affections les plus disparates du poumon, alors que l'examen des crachats, si simple et si probant, supérieur dans sa netteté à toutes les méthodes détournées, eût évité, dans un cas comme dans l'autre, une erreur regrettable et, comme dans notre cas, permis d'appliquer au malade une méthode de traitement capable d'assurer la guérison.

2. — PNEUMONIE ÉPIZOOTIQUE A BACILLES DE FRIEDLAENDER

CHEZ LE CHEVAL

RECHERCHE DES PORTEURS DE GERMES. — VACCINATION

Les hasards de la guerre nous ont permis d'observer une épizootie de pneumonie, due au bacille de Friedlander, chez le cheval et de pratiquer, en quelque sorte, une expérience portant sur un très grand nombre d'animaux, en étudiant à fond les conditions d'une épidémie localisée dans un haras. Au dépôt d'étalons de Blois, l'état sanitaire était bon, lorsque, le 3 janvier 1916, un étalon y fut affecté, venant d'un haras normand où régnait une épizootie indéterminée. Ce cheval n'était point malade.

Le 23 janvier, un étalon, antérieurement au haras, tombe malade¹. Le directeur du haras me demande mon avis; j'auscultai le cheval qui présentait un foyer pneumonique caractérisé, comme chez l'homme, par un souffle tubaire en arrière de l'épaule droite. Je pratiquai une hémoculture qui resta négative. L'animal succomba le 29 janvier, soit six jours après et je trouvai, à l'autopsie, un gros foyer hépatisé (hépatisation grise) du poumon droit et un petit foyer du poumon gauche. Les frottis et la culture du suc pulmonaire me montrèrent l'existence d'un bacille de Friedlaender typique.

Le 9 février, un second étalon tombe malade, présentant une pneumonie que je

1. Les vétérinaires de haras étaient tous mobilisés.

A. PHILIBERT.

puis déceler par l'auscultation, et meurt deux jours après : à l'autopsie, gros foyer hépatisé du poumon droit.

L'hémoculture était négative pendant la vie; dans le suc pulmonaire, à l'examen direct comme en culture, je trouve et isole de nouveau le bacille de Friedlaender.

Dans cet intervalle, entre le 25 janvier et le 12 février, 10 autres étalons tombent malades et je propose au directeur du haras, en m'appuyant sur le résultat bactériologique des deux cas mortels et sur la pratique usitée en épidémiologie humaine, de pratiquer sur tous les animaux du haras la recherche des porteurs de germes par ensemencement du mucus nasal. Le 3 février, je pratique au haras un prélèvement du mucus nasal sur 96 chevaux restants et ce mucus est ensemencé, pour chaque cheval, sur deux tubes. Sur ces 96 chevaux, 50 portaient, dans le mucus nasal, le bacille de Friedlaender. Cette vérification terminée, il fut possible au directeur du haras d'isoler dans une écurie spéciale tous les chevaux que j'avais reconnus être porteurs de germes. Tous les locaux (mangeoires, etc...) furent désinfectés et il fut pratiqué une instillation d'huile phéniquée à l'essence d'eucalyptus dans les naseaux des chevaux porteurs de germes.

Pendant ce temps, du 10 au 17 février, plusieurs cas nouveaux de maladie s'étaient produits dans le haras parmi les chevaux et, fait remarquable, ils affectèrent exclusivement les animaux reconnus ultérieurement porteurs de germes. Je pensai que l'on pouvait essayer de vacciner les porteurs et de traiter les malades par la bactériothérapie. A cet effet, je préparai un vaccin chauffé et fixai la dose à inoculer au cheval à une quantité dix fois supérieure à celle qui est utilisée pour l'homme, me fondant d'une part sur les notions de poids, et sur la notion de vaccination anti-pestueuse où la dose utilisée par Hafkinn correspond à la surface d'un tube de gélose ordinaire : je m'arrêtai à la surface d'une grande boîte triangulaire de gélose, représentant à peu près dix fois la surface d'un tube. La culture, âgée de 24 heures, fut raclée, émulsionnée dans l'eau salée et stérilisée deux jours consécutivement, à 65° pendant une heure. Puis, le vaccin fut vérifié par le repiquage. J'aurais peut-être pu avoir un vaccin plus efficace, à mon avis, en cultivant le germe toujours sur un milieu à base de bouillon ou de sérum de cheval; le germe en culture aurait été alors mieux adapté à l'animal, point qui me paraît important dans l'application des vaccins, mais les difficultés matérielles s'opposèrent à l'emploi de cette technique.

Les porteurs de germes et les malades furent vaccinés, chacun par trois injections pratiquées à huit jours d'intervalle. Le nombre des cas alla en diminuant, cinq seulement se produisirent après le 21 février, le dernier le 8 mars; encore ces cas furent-ils extrêmement légers.

*
**

Quelques points de cette expérience méritent d'être précisés : 55 chevaux, au total, furent atteints dont 2 mortellement. Chez 3 d'entre eux, je pus déceler des pneumonies à l'auscultation; 2 furent vérifiées par l'autopsie, le 3^e cas guérit. Il y en eut peut-être d'autres mais je ne pus ausculter tous les chevaux. Je pratiquai 7 hémocultures

sur les chevaux les plus malades; 6 furent négatives, mais une, pratiquée chez un porteur sans qu'il fut extrêmement atteint, se montra positive et révéla la présence de bacilles de Friedlaender; ce cheval ne présenta pas de pneumonie et je ne doute pas, que dans son cas, la bactériothérapie n'ait exercé une influence favorable pour modifier l'infection qui s'annonçait sévère. Enfin, chez un cheval chez lequel on avait pratiqué un abcès de fixation, je retrouvai dans cet abcès le bacille de Friedlaender à l'état de pureté.

Un second point intéressant est la présence de cas de maladie chez les porteurs de germes. En clinique humaine, quand il s'agit de méningite cérébro-spinale, on sait que, pratiquement, les porteurs de germes ne présentent pas de méningite; au contraire, ici, la grande proportion des malades se trouve parmi les porteurs de germes: sur 50 de ceux-ci, 12 deviennent malades. Or, les autres cas étaient apparus avant la recherche des porteurs de germes et, une fois l'isolement de ces derniers réalisé, il ne se produisit pas un seul cas parmi les non porteurs, qui avaient été logés dans une écurie désinfectée.

Nous avons pu ainsi établir, nous semble-t-il, rigoureusement, la marche d'une épidémie due au bacille de Friedlaender et se manifestant, tantôt par une pneumonie, tantôt par une septicémie, montrer expérimentalement le rôle des porteurs de germes et l'importance de l'isolement de ceux-ci.

Enfin si, dans la clinique humaine, la bactériothérapie est encore discutable, il nous a paru qu'une telle épidémie équine était l'occasion d'en vérifier la valeur. Dans le cas particulier, elle était, d'ailleurs, tout indiquée: on sait, en effet, qu'expérimentalement, l'injection répétée de bacilles de Friedlaender morts confère l'immunité à l'animal; les résultats obtenus: disparition de tout cas nouveau depuis la vaccination, guérison de tous les malades traités par la bactériothérapie, nous paraissent donc très favorables.

3. — UN CAS DE MÉNINGITE PURULENTE A STREPTOCOQUE

TRAITÉ PAR LE SÉRUM ÉQUIN ANTI-MICROBIEN. — GUÉRISON

Nous avons observé au cours de la guerre plusieurs cas de méningite suppurée, consécutive aux plaies crâniennes. On sait que ces cas, surtout lorsqu'ils étaient causés par le streptocoque, étaient d'un pronostic fatal. Nous avons eu, dans un tel cas, la joie de pouvoir guérir notre malade: il s'agissait d'un soldat, porteur de deux projectiles intracrâniens, situés profondément, l'un dans le lobe pariétal, l'autre dans le lobe occipital. Ce dernier, en rasant la pointe du rocher, avait sectionné le facial et le moteur oculaire externe: le malade présentait, en effet, une paralysie de ces deux nerfs, du côté droit. Il était entré dans le coma et présentait des signes de méningite. La ponction lombaire avait donné un liquide purulent, ce qui nous porta à faire de

suite une injection de sérum anti-méningococcique. La culture révéla la présence de streptocoque dans le liquide céphalo-rachidien et non de méningocoque. Les jours suivants, nous continuons les injections intrarachidiennes, en employant du sérum anti-streptococcique. La guérison clinique et bactériologique est survenue en l'espace de quinze jours. Ce fait prouve que cette méthode devrait être généralisée, non seulement dans les plaies de guerre, mais aussi dans les méningites secondaires à d'autres infections. La condition essentielle, pour réussir, nous semble-t-il, est, comme pour la méningite cérébro-spinale à méningocoque, d'agir précocement et énergiquement et, dans tous les cas où le fait est possible, de supprimer ou de désinfecter le foyer initial : l'application locale du sérum paraît avoir une action bienfaisante manifeste. Au cours de la guerre, nous avons été portés à répéter cette méthode, qui nous a donné des résultats remarquables dans les arthrites suppurées à *bacillus perfringens*.

4. — TRAITEMENT DU TÉTANOS

A propos d'un article didactique destiné à codifier les règles précises du traitement du tétanos, nous avons envisagé particulièrement le mode d'application du sérum anti-tétanique qui paraît avoir une importance considérable.

Les expériences de Mayer et Ramson ont montré, en effet, que l'antitoxine tétanique était absorbée en majeure partie, comme la toxine tétanique, par les terminaisons nerveuses. On peut, par injections de sérum anti-tétanique dans la patte du lapin, obtenir, par l'injection de toxine dans les veines, un tétanos qui frappe tous les muscles, à l'exception de ceux de cette patte. Il semble, dès lors, logique d'injecter le sérum sous la peau, au voisinage de la plaie d'origine et même dans la plaie.

Pendant la guerre, nous avons soigné tous nos tétaniques par l'irrigation discontinue de sérum dans la plaie et par des injections sous-cutanées au voisinage de celle-ci. Nous avons été assez heureux, dans plusieurs cas, où cette pratique était possible, de guérir des tétaniques dont l'état paraissait désespéré, en employant d'ailleurs de très hautes doses de sérum.

5. — BOTULISME

- I. — **Le botulisme.** *Séance de la Soc. de Pathologie comparée du 14 mars 1922. Revue de Pathol. comparée, 20 juillet 1922, n° 209, p. 555. (En collaboration avec Bidault.)*
- II. — **De l'action du Bacillus Botulinus sur les albumines.** *C. R. Soc. Biol. Séance du 21 juillet 1923, page 500. (En collaboration avec Cordey.)*

Le botulisme doit être défini, à l'heure actuelle, une infection commune à l'homme et aux animaux, caractérisée par des troubles nerveux d'ordre paralytique, débutant par les muscles de l'œil, la diminution de toutes les sécrétions, la constipation accompagnée de météorisme, infection due à la toxine soluble du *b. botulinus*, découvert en 1895 par Van Ermengem. Secondaire à l'ingestion d'aliments conservés, contaminés par ce bacille, le botulisme doit être nettement séparé de toutes les autres infections ou intoxications alimentaires.

Nous avons pu nous procurer les races de *b. botulinus* (A et B) isolées par Dickson et nous les avons réétudiées expérimentalement et bactériologiquement. Ayant en outre observé chez un malade parisien, un cas de botulisme, consécutif à l'ingestion d'une conserve, nous avons pensé qu'il serait intéressant pour les médecins de mieux connaître l'histoire de cette maladie, dont nous avons fait une étude nosographique et bactériologique complète.

Nous exposerons ici les traits essentiels de cette étude.

C'est en 1895 que le savant belge Van Ermengem observa à Ellezelles une épidémie de botulisme. Vingt personnes furent intoxiquées après l'ingestion de jambon : trois succombèrent. Van Ermengem put isoler du jambon incriminé d'une part, et d'autre part, de la rate d'un des cadavres, un bacille encore inconnu, dont il fit l'étude complète. Il vit que ce bacille, anaérobie, sporulé, agissait par une toxine soluble, et que l'inoculation aux animaux, le chat, en particulier, reproduisait les symptômes observés chez les malades d'Ellezelles.

Aux États-Unis, le nombre des cas de botulisme s'est multiplié ces dernières années, surtout en Californie. La raison en est à chercher dans l'extension de l'usage des conserves de toutes sortes, aussi bien de viande que de fruits, de légumes, d'olives saumurées et surtout dans l'habitude des ménagères de préparer les conserves à la maison.

Les observations de Sheppard, Perk, Stills, Wilbur et Ophüls, de Curfman, de Randell, etc., et surtout celles de Dickson et de Mrs Burke, ont montré la fréquence réelle du botulisme dû à des conserves imparfaitement stérilisées.

Tous ces travaux ont permis de préciser et confirmer la symptomatologie très spéciale de l'affection chez l'homme; elles ont montré, enfin, que l'animal est aussi sensible que l'homme. Les épizooties rapportées par Dickson chez les poules ont coïncidé avec l'atteinte des fermiers, dans une même exploitation; les conserves qui avaient contaminé les hommes ont, jetées sur le fumier, contaminé par ingestion le poulailler.

La symptomatologie si précise du botulisme, est devenue, grâce aux travaux américains, mieux connue dans les pays de langue anglaise, à tel point qu'en Angleterre, lors de l'apparition de l'encéphalite léthargique, les symptômes oculaires de cette dernière affection donnèrent le change, et les premiers cas observés furent attribués d'abord au botulisme.

Il nous a semblé, si rare soit-il, qu'il serait intéressant pour les médecins, comme pour les vétérinaires, d'en mieux connaître l'histoire, si précise actuellement, afin, pour

le médecin, de ne pas méconnaître un cas isolé, et pour le vétérinaire, de compléter les indications américaines qui paraissent, en certains points, encore mal étayées.

INCUBATION. — Les premiers symptômes n'apparaissent que 18 à 24 heures après l'ingestion de l'aliment toxique; parfois même, l'incubation dure plus longtemps, jusqu'à 4 jours (Stills) : la durée de l'incubation paraît être en raison inverse de la quantité de poison ingérée. Cette période d'incubation est absolument silencieuse.

Le premier symptôme du botulisme est une sensation de fatigue, de faiblesse musculaire; la tête du malade, difficile à remuer, lui semble avoir augmenté de poids.

Les symptômes d'irritation du tube digestif font défaut. Il n'y a pas de diarrhée, et, dans la règle, pas de vomissements.

Très rapidement, en effet, l'estomac est paralysé, à telle enseigne que Burger a pu extraire de l'estomac, par la pompe, l'aliment toxique, le cinquième jour de la maladie, et que le repas incriminé est le plus souvent retrouvé, à l'autopsie, dans l'estomac des patients qui ont succombé quelques jours après leur intoxication.

PARALYSIES. — En réalité, dans l'immense majorité des cas, dans les cas purs — comme dans l'expérimentation — les premiers symptômes qui apparaissent sont les paralysies oculaires, et dans bien des cas, ce sont les ophtalmologistes, voire même les opticiens dans les cas frustes, qui sont consultés en premier lieu par les malades.

La *paralyse du muscle ciliaire* est la première en date, la plus précoce : cette *paralyse de l'accommodation* est progressive. La *paralyse de l'iris* succède et s'associe à la paralysie de l'accommodation; elle progresse et aboutit à la *mydriase* complète; le *réflexe lumineux* devient lent et peut disparaître tout à fait quand la paralysie est complète. La paralysie intrinsèque de l'œil, est d'ordinaire bilatérale et symétrique.

Les autres noyaux centraux de la III^e paire sont souvent pris à leur tour, et l'on voit apparaître la paralysie des différents muscles de l'œil innervés par les branches du moteur oculaire commun. Le muscle droit interne, le muscle releveur de la paupière supérieure sont presque toujours atteints; il en résulte, d'une façon presque constante, du *strabisme externe*, accompagné de *diplopie* et du *plosis*. Les autres muscles innervés par la III^e paire sont souvent aussi touchés.

On peut voir aussi des paralysies de la IV^e et de la VI^e paire. Le droit externe est moins rarement paralysé seul, que le grand oblique seul. Enfin, l'*ophtalmoplégie externe* peut être *totale* : dans ce cas, l'œil, sous la paupière supérieure ptosée, est fixe et figé dans l'orbite.

Après les paralysies oculaires, apparaît la *paralyse*, généralement incomplète, de la *langue*, du *voile du palais*, du *pharynx*, du *larynx*, parfois des *muscles masticateurs*, du facial, de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin, paralysie nucléaire des nerfs crâniens moteurs, XII^e, IX^e, VIII^e, VII^e paires. Les muscles du squelette sont le plus souvent atteints aussi de parésie plus ou moins marquée : les *bras* et les *jambes*, les *muscles du cou*, les muscles de la *paroi abdominale*. Il en résulte des troubles inhérents à ces diverses parésies.

Le *météorisme abdominal* et la *constipation opiniâtre*, qui sont des symptômes cli-

niques caractéristiques du botulisme, peuvent être attribués en partie à la parésie intestinale, et peut-être aussi à la parésie des muscles de la sangle abdominale — parésie qui est si typique chez les animaux d'expérience (cobaye); nous verrons que la diminution de la sécrétion biliaire est un facteur qui peut jouer aussi un rôle important, dans ce symptôme clinique majeur de la physionomie du botulisme, la constipation.

La paralysie faciale est beaucoup moins fréquente, de même que la parésie des muscles masticateurs, qui est cependant assez nette chez les animaux d'expérience.

La *parésie des membres* manque rarement; il est exceptionnel qu'il s'agisse d'une paralysie complète. Par contre, la paralysie des muscles du cou (trapèze, sterno-mastoïdien, etc.), qui passe souvent inaperçue chez les malades couchés, lorsqu'elle est légère, peut être suffisamment intense pour que le malade ne puisse supporter le poids de sa tête.

Dans toutes ces paralysies, les *muscles sont relâchés*; les *réflexes tendineux* (rotulien, achilléen) sont cependant *conservés*; dans quelques cas, l'abolition des réflexes rotuliens, d'ailleurs transitoire, est complète.

La *sensibilité* reste *intacte*, à tous ses modes; il n'y a *pas de troubles sensoriels*, *pas de troubles intellectuels ou psychiques*; la connaissance reste complète.

TRoubles DES SÉCRÉTIONS. — L'inhibition des sécrétions est un symptôme constant et précoce du botulisme. La *sécrétion salivaire* est considérablement diminuée; de plus, la salive est épaisse, visqueuse, collante.

Le *mucus nasal*, épaissi, diminué, se concrète en croûtes épaisses qui encombrent les narines, obstruent les fosses nasales.

Les sécrétions pharyngée, œsophagienne, gastrique, intestinale, sont de même déficientes; mais c'est surtout la *diminution de la sécrétion biliaire* qui joue sans doute un rôle important, car elle explique en partie la persistance de la *constipation* (Dickson). On constate aussi la *diminution de la sécrétion sudorale*: la peau est sèche et desquame en fines pellicules.

Il y a, dès le début, *rétention d'urine*, et c'est là un symptôme clinique important: la parésie vésicale l'explique suffisamment.

On n'observe pas d'autres symptômes positifs. La maladie est complètement *apyrétique*.

L'ÉVOLUTION de la maladie dans les cas graves, se fait rapidement, en 4 à 8 jours, sous un tableau clinique impressionnant. Le malade, presque inerte dans son lit impuissant à bouger la tête, la bouche ouverte, est incapable de parler: la voix est sourde, nasonnée, les mots inarticulés; torturé par la soif, le patient étouffe dès qu'il essaye d'avaler la moindre goutte d'eau. La respiration est difficile, superficielle; les ailes du nez palpitent, le thorax se gonfle avec peine; la cyanose s'installe et l'angoisse du malade est vraiment terrifiante. La mort survient d'ordinaire par asphyxie progressive, due aux seuls progrès de l'intoxication, ou parfois à une broncho-pneumonie de déglutition, secondaire.

L'évolution n'est pas toujours aussi sévère. Dans les cas heureux, les symptômes, d'ordinaire moins intenses, atteignent leur maximum vers le 10^e jour, puis ils s'atté-

nuent, mais avec une très grande lenteur. Il semble que la rétention d'urine cède en premier lieu; puis les paralysies régressent; la difficulté de la déglutition s'amende, tandis que la sécrétion salivaire se rétablit. La faiblesse musculaire, la tendance à la constipation sont plus lentes à disparaître; mais ce sont surtout les paralysies oculaires, surtout la paralysie de l'accommodation, qui persistent le plus longtemps, souvent pendant des mois.

La MORTALITÉ, suivant les épidémies, est très variable: de 8,5 p. 100 à 100 p. 100 (SHEPPARD FROST, PECK). En moyenne, pour toutes les épidémies américaines, elle fut de 64 p. 100 (DICKSON). Il n'est donc pas besoin d'insister sur l'extrême *gravité du pronostic*.

DIAGNOSTIC. — Le diagnostic du botulisme est aisé, pour peu que l'attention soit attirée sur lui. Il est facilité lorsque plusieurs personnes d'une même famille, plusieurs convives d'un seul repas sont frappés simultanément. Il est encore facilité par la notion étiologique de la conserve ingérée. Il ne faut pas oublier que les conserves de fruits, de légumes, les produits saumurés peuvent être aussi dangereux que les conserves carnées ou les conserves de poissons. L'atteinte concomitante des animaux domestiques (chien, chat, poule) qui ont pu consommer les reliefs du repas, précède souvent celle des hommes: c'est un renseignement dont il ne faut pas négliger la valeur.

En présence d'un cas isolé, la difficulté est plus grande; elle est compliquée, selon nous, par l'existence possible de cas mixtes, c'est-à-dire de cas dans lesquels *à la toxine botulique s'ajoutent d'autres poisons ou microbes développés en même temps dans l'aliment incriminé*. Le problème dans ce cas consiste à ne pas méconnaître ce qui revient au Botulisme.

Nous avons dans notre travail passé en revue toutes les intoxications alimentaires ou végétales qu'on a confondues avec le Botulisme autrefois, et pour lesquelles nous avons précisé les signes différentiels.

Une erreur grave, et plus commune, est de prendre une intoxication botulique pour de l'*occlusion intestinale*: le météorisme, l'arrêt des matières et des gaz, les vomissements, l'hypothermie forment un ensemble qui impressionne vivement le clinicien.

Si, théoriquement, l'erreur n'est pas grande, car il s'agit bien dans le botulisme d'une occlusion paralytique, pratiquement, la méprise serait grave si elle aboutissait à une intervention chirurgicale. On peut remarquer cependant que, dans le botulisme, les vomissements, si par hasard ils se produisent au début, ne sont jamais fécaloïdes: ils sont transitoires; la rétention d'urine est plus complète que dans l'occlusion; enfin et surtout, la recherche systématique des signes oculaires, qui font défaut dans l'occlusion intestinale vraie, vient orienter le médecin vers le diagnostic exact.

Lorsque la notion étiologique fait défaut, si les vomissements ont manqué, le diagnostic peut s'égarer en présence des paralysies, sur les divers syndromes nerveux qui comptent les paralysies flasques comme symptôme majeur. L'erreur a été faite avec la poliomyélite aiguë, la paralysie bulbaire asthénique, la myélite syphilitique, les poly-

névrites toxiques et surtout avec trois maladies qui s'accompagnent de symptômes oculaires, l'encéphalite léthargique, la diphtérie et l'intoxication par l'atropine et la gelsémine qui s'accompagnent de paralysies oculaires.

Les lésions anatomo-pathologiques consistent essentiellement en une dégénérescence des cellules nerveuses des noyaux moteurs des nerfs craniens et rachidiens. On trouve en outre une congestion des centres nerveux. Expérimentalement, la congestion des capsules surrénales nous a paru constante et très marquée.

BACTÉRIOLOGIE, PATHOGÉNIE. — Toute la pathogénie du botulisme est résumée par la biologie du bacille botulique, dont nous retracerons l'histoire en la résumant. Nous l'avons réétudié nous-même avec les deux races que nous tenons de Dikson.

Le *b. botulinus* Van Ermengem est un gros bâtonnet, de 4 à 9 μ de long sur 0,9 à 1,2 μ de large, à bouts arrondis, souvent groupé par paires, muni de 4 à 9 cils péritriches, auxquels il doit une légère mobilité : ses mouvements sont assez lents. Il se reproduit par scissiparité et par sporulation. La spore, ovoïde, est le plus souvent terminale. Contrairement à ce qui se passe pour certains bacilles anaérobies, la sporulation n'est pas troublée par la présence du sucre dans les milieux. Dans le bouillon, à la température de l'étuve, le bacille se dispose en longs filaments. Il se colore par le Gram.

C'est un anaérobie strict. Son optimum de température est de 18 à 25° C. pour Van Ermengem ; les Américains ont montré qu'il végétait bien aussi à 37°, cependant il ne sporule plus au-dessus de 38°. D'autre part, M. Bidault a constaté qu'il poussait — maigrement, il est vrai — à une température comprise entre + 5° et + 6°. Cette indication a son intérêt en ce qui concerne les viandes réfrigérées. La présence de sucre, et une alcalinité franche, même élevée, favorisent la culture. Une forte acidité l'entrave.

Sur gélatine en surface (anaérobie), le *b. botulinus* donne des colonies d'abord circulaires, qui, plus tard, se hérissent d'une couronne de prolongements : la gélatine est liquéfiée, et la colonie, vue à la loupe, se montre constituée de grains assez gros qui sont animés de mouvements incessants.

En gélose profonde, les colonies sont également entourées de prolongements épineux : Mrs. Burke assure pouvoir y distinguer de fines bulles de gaz qui seraient caractéristiques de l'espèce. Nous ne les avons pas nettement vues. *B. botulinus* pousse facilement dans la gélose liquide de Lignières, milieu dans lequel il prend une forme trapue.

En bouillon, à 37°, on obtient un trouble avec dépôt filamenteux.

Les cultures dégagent une odeur de beurre rance, d'acide butyrique, caractéristique de ce microbe. Certaines variétés donnent une odeur moins franche, plus putride.

Le *b. botulinus* végète bien encore sur la viande hachée, en anaérobie et sur les milieux à base de légumes et de fruits.

Le bacille est sensible aux acides, aussi faut-il alcaliniser fortement les milieux de conservation. Il est bon d'ailleurs de repiquer les cultures tous les 15 jours, et d'alterner les milieux, en passant de bouillon à gélatine, et de gélatine à bouillon : le microbe garde ainsi une meilleure vitalité (Forssman).

A. PHILIBERT.

14

Pouvoir fermentatif. Le *b. botulique* est capable d'attaquer *in vitro* les albumines : la gélatine est liquéfiée, le cube de blanc d'œuf est complètement dissous ainsi que nous l'avons montré avec Cordey, mais les produits qui prennent naissance ne sont pas des produits de putréfaction. Jamais, en effet, le bacille ne putréfie les conserves, au sens où l'on entend en général le terme de putréfaction.

Le glucose est décomposé très activement avec dégagement de gaz. Le lactose et le saccharose ne sont pas attaqués.

Il y a, dans les cultures, forte production d'acide butyrique, même sur les milieux non sucrés, qui répandent ainsi une forte odeur de beurre rance. L'origine de l'acide butyrique n'est pas exactement déterminée.

POUVOIR PATHOGÈNE. — Le *b. botulinus*, inoculé à l'animal, ou ingéré par celui-ci, reproduit l'image du botulisme — à condition qu'il s'agisse de l'inoculation de culture en bouillon.

On n'observe, au point d'inoculation, qu'un peu d'œdème local — parfois une très légère suppuration chez les animaux très résistants (chien et chat), jamais de gangrène. Le bacille botulique ne se multiplie pas dans l'organisme, il ne passe pas dans le sang (ce n'est qu'exceptionnellement qu'on l'a trouvé dans la rate (Van Ermengem).

Si l'on filtre la culture en bouillon sur bougie, le bacille est retenu, et le bouillon filtré, inoculé à dose infinitésimale, donne également à l'animal un botulisme mortel. Ce bouillon, chauffé à 60°, perd ses propriétés pathogènes : il s'agit donc d'une toxine soluble, analogue par sa nature à la toxine diphtérique et à la toxine tétanique (Van Ermengem).

Van Ermengem est très affirmatif : selon lui, les bacilles de culture, isolés et lavés, ne sont plus susceptibles de provoquer le botulisme chez l'animal. Les spores, isolées et inoculées avec un microbe indifférent, le *b. prodigiosum*, par exemple, seraient même incapables de germer, à l'encontre de ce qui se passe pour le tétanos. Il y aurait donc pour le *b. botulique* impossibilité absolue de se multiplier dans l'organisme.

TOXINE BOTULIQUE. — Les auteurs sont d'accord pour admettre que la température de 25° est la plus favorable pour la production de la toxine. Avec les races que nous avons étudiées, nous avons pu obtenir facilement une toxine très active par la culture à 37°, sur un simple bouillon de bœuf. Mais c'est sur le milieu de Forssmann que l'on obtient la meilleure toxine, d'après notre expérience personnelle.

Le milieu de Forssmann est simple. On mélange directement à poids égal la viande de mouton hachée et l'eau salée à 6 p. 100. On stérilise à l'autoclave, et le milieu est prêt sans autre manipulation. L'anaérobiose est obtenue par ébullition préalable, en recouvrant la surface du milieu d'une couche d'huile de vaseline.

La toxine botulique est très sensible ; elle perd son action sous l'influence de l'éther, de l'alcool, de l'oxygène, de la lumière, et même de la chaleur à 37° longtemps prolongée. Elle est détruite, naturellement, par le chauffage à 50° pendant 5 heures, et à 80° pendant une demi-heure. Tout comme la toxine tétanique, elle ne supporte pas

les alcalis forts ; elle est même beaucoup plus sensible : 5 p. 100 de soude la détruisent. Il est à supposer qu'elle est également détruite par les bases organiques, les amines, la neurine, la choline, la triméthylamine, etc.

L'affinité pour la substance nerveuse est démontrée par l'expérience de Wassermann et Takaki, renouvelée pour la toxine botulique par Kempner et Schepilewski. Elle se comporte comme la toxine tétanique et le mélange de toxine et de matière cérébrale est inactif.

Elle est également, comme la toxine tétanique, annihilée par les lipoïdes, la cholestérine, la lécithine. Cette notion est peut-être à retenir au point de vue du traitement. L'action de l'adrénaline naturelle ou synthétique n'a pas été étudiée, à notre connaissance, pour la toxine botulique comme elle l'a été pour la toxine tétanique.

Enfin, fait capital dans l'histoire de la toxine botulique, elle résiste à l'action du suc gastrique.

INOCULATION AUX ANIMAUX. — BOTULISME EXPÉRIMENTAL. — Les animaux de choix pour étudier le botulisme sont : le chat, le cobaye, le lapin et la souris. *Leur emploi n'est pas indifférent, et correspond à des indications diverses.*

Le chat est choisi comme animal de démonstration, à cause de la facilité d'observation de l'œil et de l'iris : la pupille, normalement verticale et très mince à la lumière, devient énorme et circulaire dans l'ombre. Il est donc facile de constater la paralysie de l'iris, le réflexe lumineux, etc.

Le cobaye est l'animal réactif employé le plus souvent, parce qu'il est très sensible, parce qu'il présente un aspect typique de l'intoxication, et qu'il est facile à manier. Il sert de test pour la virulence de la toxine, ou la valeur d'un sérum antitoxique. Chez le cobaye, sensible par ingestion, on emploie plus pratiquement l'inoculation sous-cutanée. La période d'incubation est variable et fonction de la dose de toxine employée. Avec la toxine que nous avons préparée, l'incubation est de 24 heures pour 0 cm. 02 de toxine, de 48 heures pour 0 cm. 002, et de 4 jours environ pour 0 cm. 0002. Pendant cette période, l'animal ne présente aucun symptôme ; il continue à manger. Lorsqu'apparaissent les accidents, qui sont progressifs, l'évolution se fait à peu près dans le même espace de temps, c'est-à-dire 2 à 3 jours.

L'aspect de l'animal est typique : il est debout sur ses pattes, mais se meut avec difficulté ; si on le renverse, il n'arrive que péniblement à se remettre debout. La tête ne se tient plus droite, mais pend lamentablement et le museau rase le sol, en dessinant une traînée de salive qui s'écoule lentement par la gueule entr'ouverte ; les yeux sont clos, l'animal est incapable de prendre la moindre nourriture, de crier. Signe important : les flancs sont creusés, et l'abdomen pend flasque en traînant sur le sol. L'inoculation d'une dose insuffisante pour donner la mort provoque cependant toujours comme seul symptôme appréciable cette paralysie de l'abdomen, facilement reconnaissable, plus ou moins tardive (quelquefois trois semaines) et qui est précieuse pour dépister une atteinte légère de botulisme chez le cobaye.

La période d'incubation est considérablement raccourcie, et peut s'abaisser à quatre

heures, dans l'inoculation par la voie *intra-péritonéale, pleurale ou pulmonaire*. De plus, la dose mortelle est 5 fois, 9 fois plus petite.

Que l'injection soit pulmonaire ou péritonéale, le symptôme majeur progressif et rapide est la paralysie du diaphragme, qui entraîne une dyspnée violente : la respiration, à type costal, diminue de fréquence et passe de 120 par minute à 20 ou 50. Les autres paralysies (œil, mâchoire, etc.) s'ébauchent seulement au moment où l'animal succombe à l'asphyxie.

Le botulisme du *lapin* présente une *évolution particulière*, après inoculation d'une grosse dose de toxine. Après une période de latence de quelques heures, l'animal est pris brusquement d'un accès de dyspnée violente, et s'écroule, brusquement paralysé, et meurt ; la scène morbide ne dure qu'un quart d'heure à une demi-heure.

La *souris blanche*, encore plus sensible que le cobaye, est l'animal réactif par excellence, quand on ne dispose que d'une faible quantité de toxine ou d'aliment suspect.

On peut, dans ce dernier cas, le faire ingérer facilement à l'animal, et obtenir un résultat, à cause de sa grande sensibilité.

Le premier symptôme visible paraît être, dans le cas d'inoculation à la base de la queue, une paralysie du train postérieur ; la mort survient en quelques heures. Il semble donc que, au moins en ce qui concerne le botulisme animal inoculé, le début des paralysies, dans la région inoculée, puisse être observé, ce qui est comparable à ce que nous savons du tétanos local expérimental et des paralysies diphtériques.

Le *rat blanc*, d'après l'étude que nous en avons faite, est très résistant au bacille botulique type A, même par ingestion, 5 cmc. de culture en bouillon le rendent malade sans le tuer ; avec 6 à 8 grammes de culture ingérée, la mort survient en 5 à 4 jours. Le type B paraît être sans action, même à cette dose.

* * *

HABITAT DU BACILLE. — Il paraît établi que le bacille botulique, ou tout au moins sa spore, se rencontre *sur les végétaux*, et cela d'une façon *fréquente*, si l'on songe au nombre considérable de cas d'intoxication produit seulement par les *olives noires*.

En pratique, l'ingestion de tels végétaux, frais, ne peut provoquer le botulisme : il faut l'intermédiaire d'une conserve, qui offre à la spore un milieu de culture, et les conditions d'anaérobiose qu'elle exige pour germer. La toxine prend ensuite aisément naissance, puisqu'elle se forme à basse température.

Pratiquement, au point de vue médical ou vétérinaire, l'habitat du bacille est donc les *conserves* ; mais comme l'ont bien établi les Américains, les *conserves de viande et de poissons, les viandes ou les poissons fumés, les saumures*, ne sont pas les seules à incriminer. Il faut faire aujourd'hui une large place aux conserves de légumes et de fruits : les *haricots verts, les haricots blancs, les épinards, les asperges, les betteraves, les abricots, etc.*, surtout les *olives noires*, sont responsables des épidémies de Californie. Les conserves du commerce, en général correctement stérilisées, sont relativement peu dangereuses ; pourtant, elles furent responsables, après l'enquête de Weinziel, de

quelques épidémies : haricots verts (Curfmann), betteraves (Randell), et surtout olives noires (Sisco, Armstrong, Jennings, etc.). La majorité des accidents reste imputable aux conserves fabriquées par les particuliers, à cause de la durée insuffisante de la cuisson.

Dickson, dans une série d'expériences, a vu, en effet, que la spore botulique en présence de protéines animales ou végétales *résiste* pendant 3 heures à 95°, et 2 heures à 100°; sans doute, si le milieu est additionné de jus de citron, la résistance peut céder; il suffit de 1,56 p. 100 de jus de citron dans le milieu pour tuer la spore en 1 heure à 100°. (A noter que le jus de citron seul n'empêche pas la germination de la spore ni la formation de la toxine.)

Mrs Burke, Thom ont eu en main des races dont la spore résisterait à 100° pendant quatre heures et même à 120° pendant dix minutes.

Des résistances encore plus considérables ont été notées, mais ces faits, à notre avis, demandent une nouvelle confirmation. D'ailleurs, il faut tenir grand compte de la durée du temps de chauffage.

Dans l'industrie civile, au moins en France, et surtout dans la préparation des conserves militaires si rigoureusement surveillée, le danger d'infection botulique des boîtes, sans être inexistant, n'est pas très redoutable.

Cependant, il est possible que des aliments souillés par *b. botulinus* ne soient pas stérilisés par suite d'une faute de technique dont la principale est une insuffisante purge d'air. On peut ainsi avoir une différence en moins de 8° à 10° sur la température vraie.

Cette erreur peut avoir des conséquences plus graves quand il s'agit de conserves de légumes — fréquemment souillées par des germes sporulés anaérobies — dont l'échelle de chauffage est plus basse que pour les conserves de viande.

En réalité, les conserves de ménage exposent bien davantage à des dangers d'infection. Il en est de même des viandes fumées et des salaisons.

Dans l'étude qu'il avait faite des saumures, VAN ERMENGEM admettait qu'une teneur de 2 pour 100 de sel entravait la culture; KRAL, au contraire, a expérimenté une culture qui était *favorisée* par 5 p. 100 de sel. M. Bidault a fait une constatation analogue à 5 pour 100, le sel accélère la culture du microbe. L'influence empêchante du sel varie avec la variété étudiée. Le type A pousse maigrement dans des milieux salés à 5 et 6 pour 100, le type B y cultive bien. Ce n'est qu'au-dessus de 15 pour 100 que la culture est sûrement arrêtée.

* * *

PROPHYLAXIE. — La prophylaxie du botulisme est simple. Elle consiste à s'assurer d'une stérilisation suffisante dans la fabrication des conserves par la chaleur.

Ajoutons qu'au point de vue du consommateur, il est toujours prudent de se méfier des aliments conservés qui dégagent une odeur de beurre rance.

* * *

TRAITEMENT. — Le traitement du botulisme doit être fondé sur les connaissances acquises récemment. Dès que le diagnostic est établi, la première indication est de

vider l'estomac, même si quelques vomissements l'ont débarrassé en partie. On se rappellera, en effet, que l'estomac, paralysé, retient longtemps le poison.

Si l'on n'est pas certain d'avoir pu évacuer tout le contenu stomacal, nous avons proposé de faire *ingérer quelques jaunes d'œuf battus* dans l'eau. On a appris, en effet, que la lécithine (dont le jaune d'œuf est riche) est capable d'absorber et peut-être aussi de neutraliser le poison.

Enfin, pour lutter contre la constipation, comme pour faire évacuer le repas toxique, on administrera ensuite un *purgatif salin*.

D'autres indications symptomatiques doivent encore être remplies, qui soulageront beaucoup le malade. L'*injection quotidienne de sérum artificiel* favorise la diurèse, relève la pression artérielle, et apaise la sensation de soif qui torture le malade, incapable d'avaler.

L'emploi de *pilocarpine*, pour rétablir les sécrétions, de la *strychnine* pour stimuler le système nerveux, est nettement indiqué; mais on s'en tiendra à des doses modérées.

La grosse question qui se pose est celle de la *sérothérapie*. Dans une affection causée par une toxine soluble, est-il possible, comme pour la diphtérie et le tétanos, d'obtenir un sérum antitoxique puissant qui neutralise la toxine circulante?

KEMPNER et POLLAK, FORSSMANN ont réussi par des injections hebdomadaires et progressives de toxine atténuée, puis pure, à vacciner des chèvres dont le sérum avait une haute valeur anti-toxique (1 cmc. neutralisait 10 à 100,000 doses mortelles de toxine).

L'injection simultanée de toxine et d'antitoxine empêche la maladie de se développer chez les petits animaux (cobaye, lapin). Le sérum a donc un pouvoir *préventif*. C'est à ce titre que certains auteurs ont conseillé d'injecter le sérum aux individus ayant consommé une conserve suspecte, lorsque des animaux domestiques (poule, chat, chien), ayant mangé la même conserve, sont déjà malades, car l'incubation chez l'animal paraît être plus courte que chez l'homme (Dickson). Nous pensons que, dans ce cas, l'animal témoin a dévoré, proportionnellement à son poids, une plus grande quantité de poison, ce qui explique la brièveté de l'incubation.

Le sérum a également une valeur thérapeutique. Le cobaye, traité avant la 24^e heure, peut guérir tandis que les animaux témoins meurent dans le délai requis.

Mais il existe deux types de bacille botulique : le type A et le type B, très voisins l'un de l'autre, ne différant du point de vue bactériologique que par des caractères de détail, mais la *toxine de chacun d'eux, neutralisée par son antitoxine propre, n'est pas neutralisée par l'antitoxine de l'autre type*.

La conclusion à tirer de ce fait est que, pour être utilisé en médecine, le sérum antibotulique doit être *polyvalent*, c'est-à-dire préparé avec les deux toxines A et B.

Il y a lieu d'espérer que nous pourrons avoir en France comme en Amérique, accessible à tous les médecins, un sérum antibotulique efficace qui, théoriquement, doit donner de bons résultats.

IV

SPIROCHÈTES. — SYPHILIS

- I. — Réinfection et allergie dans la syphilis. *Progrès Médical*, 21 mars 1914.
- II. — Un cas de gangrène curable du poumon. *Groupement médical d'Orléans*, séance du 17 mars 1916.
- III. — Conception moderne des spirochètoses. *La Médecine*, 6^e année, n° 5, décembre 1924, p. 207.

CONCEPTION MODERNE DES SPIROCHÉTOSES

Les acquisitions de ces trente dernières années dans le domaine bactériologique doivent modifier complètement la conception que nous avions des maladies infectieuses au début de l'ère pastorienne. On se rend compte chaque jour davantage que « l'infection » n'est pas unique dans son processus, qu'il y a pour elle des modalités très différentes. Or, si l'on confronte d'une part la figure anatomo-clinique des diverses maladies, et d'autre part la nature des différents parasites, on s'aperçoit qu'il y a un rapport étroit entre les caractères zoologiques ou botaniques du parasite et les lésions — partant, les symptômes — déterminés par lui.

A ce point de vue, les maladies provoquées uniquement par des spirochètes méritent de constituer un groupe bien individualisé dont l'autonomie est bien plus complète qu'on ne le suppose généralement. Le nom de Spirochètoses ne signifie pas seulement affections dissemblables entre elles, n'ayant comme caractère commun que d'être provoquées par des spirochètes, mais bien, aujourd'hui : *affections présentant des caractères communs ou analogues d'ordre anatomo-clinique, caractères ne pouvant être provoqués dans leur ensemble que par les spirochètes*. En envisageant de ce point de vue les maladies à spirochètes actuellement connues, on se convainc aisément du bien-fondé de cette assertion.

*
* *

A la fin du siècle dernier, on ne connaissait qu'une seule maladie causée par un micro-organisme spiralé, découvert en 1875 par Obermeier : la FIÈVRE RÉCURRENTE.

Depuis ces vingt dernières années, le nombre de ces affections s'est considérablement accru. Tout d'abord, Vincent découvre dans l'ANGINE ULCÉREUSE qui porte son nom le *Spirocheta Vincenti*, généralement associé au bacille fusiforme. Puis en 1905, Schaudinn montre que la SYPHILIS est provoquée par le *Sp. pallida*. Castellani en 1906 établit que le PIAN reconnaît également pour cause un spirochète : le *Sp. Castellani*.

Le même auteur, en 1907, trouve dans deux cas de BRONCHITE SANGLANTE, à Ceylan, un spirochète auquel il attribue la cause provocatrice de cette affection.

En 1914, Inada et Ido découvrent dans l'ICTÈRE INFECTIEUX BÉNIN, connu encore sous les noms d'ictère à rechutes, maladie de Mathieu, maladie de Weil, un nouveau spirochète, le *Sp. ictero-hemorrhagiae*.

En 1917, Futhaki et Takaki, Toganishi et Osumi trouvent dans les lésions cutanées et dans le sang des malades atteints d'une affection secondaire à la morsure du rat (SODOKU) un spirochète (*Sp. morsus muris, japonica* ou *sodoku*).

En 1918, Ido, Ito et Wani rencontrent dans la FIÈVRE DES SEPT JOURS (Nanugayami), ou dengue d'Extrême-Orient, le *Sp. hebdomalis*. La même année, Schüffner, dont la découverte a été confirmée en 1921 par Blanchard et Lefrou, montre le rôle d'un spirochète, le *Sp. hemoglobinuriae*, dans la FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE.

Noguchi, en 1919, montre que la *fièvre jaune*, attribuée depuis les travaux de Reed, Carrel, Agramonte et Lazear à un « virus filtrant », est due en réalité à un spirochète particulier, le *Sp. icteroïdes*.

Pendant toute cette période, les savants découvrent parallèlement chez les animaux de nombreuses spirochétoses, en particulier la spirochétose des poules et des oies, la spirochétose des bovidés, etc., et surtout la spirochétose du lapin (Artz et Kerl, 1914) due au *Sp. cuniculi*, très voisin bactériologiquement du *Sp.* de Schaudinn, et qui est la cause chez le lapin d'une véritable syphilis spontanée.

De plus, de très nombreuses espèces saprophytiques de la bouche et des muqueuses sont mises en évidence tant chez l'homme que chez les animaux, spécialement chez le rat.

*
* *

Si, comme nous allons le voir, les spirochètes imposent à la maladie qu'ils provoquent une figure très particulière, il convient cependant de remarquer que les spirochètes saprophytiques de l'homme, en particulier le *Sp.* de Vincent, peuvent pulluler localement sans produire d'infection généralisée, sous l'influence de l'association microbienne. Dans l'angine de Vincent, il s'agit d'une lésion nécrotique où l'on trouve associés le bacille fusiforme et le spirochète. Or, la nécrose est due au bacille fusiforme, et non au spirochète, qui se contente de pulluler localement.

Il paraît en être de même pour le spirochète de la bronchite sanglante de Castellani, qui est bien voisine de la gangrène curable du poumon provoquée par l'associa-

tion fuso-spirillaire de Vincent, et dont nous avons publié un beau cas pendant la guerre.

* *

Bien qu'au premier abord, il n'apparaisse pas qu'on puisse trouver des liens communs entre une affection aiguë telle que la fièvre jaune et une maladie cutanée comme la syphilis, une étude plus réfléchie montre les ressemblances incontestables qui réunissent toutes les spirochètoses humaines et même animales. Toutes d'abord sont des SEPTICÉMIES OBLIGATOIRES, c'est-à-dire que le parasite paraît ne pas pouvoir provoquer la maladie autrement que par le passage dans la circulation sanguine. Dans la fièvre récurrente et la fièvre des tiques, le parasite est décelable dans le sang par l'examen direct; dans la fièvre jaune et la spirochètose ictéro-hémorragique, dans le sodoku, par l'inoculation au cobaye; dans la syphilis enfin, par l'inoculation dans le testicule du lapin, pendant la période secondaire et même dès le deuxième jour après le *contact infectant*, par le procédé de l'excision large (tout le sac scrotal) de la région inoculée (Brown et L. Pearce).

La septicémie primordiale commande la distribution des autres lésions, et trouve sa confirmation dans l'importance des LÉSIONS VASCULAIRES, si connues dans la syphilis, dans la fièvre jaune (dégénérescence graisseuse des parois artérielles), des lésions du myocarde (syphilis, fièvre récurrente, fièvre des tiques).

La localisation des lésions sur le FOIE et le REIN est un second caractère commun des spirochètoses. Le foie est frappé d'une façon prédominante dans la fièvre jaune (dégénérescence graisseuse), la spirochètose ictéro-hémorragique, et la bilieuse hémoglobulinurique, avec une extrême fréquence dans la fièvre récurrente, surtout dans la forme africaine (tick-fever). Sans parler de la syphilis héréditaire du foie, ni même de l'ictère secondaire, la syphilis réclame aujourd'hui bon nombre de cirrhoses biliaires, et même la vieille cirrhose atrophique de Laënnec (Letulle).

Les lésions du rein sont capitales dans la bilieuse hémoglobulinurique, la fièvre jaune, l'ictère à rechutes : à l'albuminurie clinique s'associe souvent l'oligurie; l'anurie et l'augmentation du taux de l'urée dans le sang constituent un type de néphrite azotémique sans œdème, très caractéristique de ces spirochètoses aiguës. Dans la syphilis, le rein réagit surtout par rétention chlorurée dans la néphrite secondaire; mais dans les néphrites chroniques syphilitiques, il y a place pour la chlorurémie, l'hypertension et l'azotémie. Les formes mortelles du sodoku, fréquentes au Japon, ressortissent presque exclusivement de l'urémie.

On peut supposer que le foie et surtout le rein servent de voie d'élimination aux spirochètes : tout au moins ceux-ci n'apparaissent dans l'urine (spirochètose ictéro-hémorragique) qu'après la phase sanguine.

L'affinité des spirochètes pour les MÉNINGES, et parfois la substance nerveuse, est encore un trait commun à toutes les spirochètoses. Le syndrome méningé avec photophobie est classique dans la fièvre jaune; il est très marqué et peut exister même sans ictère dans la maladie de Mathieu-Weill (Costa et Troisier); il est souvent au complet

A. PHILIBERT.

15

dans la fièvre récurrente, et peut simuler la méningite tuberculeuse. Rappelons-nous la méningite syphilitique secondaire, la paralysie générale? Le parasite se retrouve parfois à foison dans le liquide céphalo-rachidien (fièvre récurrente), ou bien dans les coupes histo-pathologiques du cortex, dans la paralysie générale (Levaditi, Marie, Noguchi).

Les maladies à spirochètes présentent cliniquement une ÉVOLUTION CYCLIQUE REMARQUABLE. La fièvre récurrente est typique à ce point de vue. Les alternatives de fièvre et d'apyrexie, celle-là revenant tous les quinze jours, se retrouvent avec une régularité plus ou moins nette dans la fièvre des sept jours, le sodoku, l'ictère à rechutes, la fièvre jaune. Dans la syphilis, l'évolution se fait toujours par des phases de manifestations morbides suivies de phases de latence plus ou moins irrégulières mais présentant une certaine régularité dans la syphilis expérimentale.

A cette évolution cyclique correspond, pour les spirochètoses aiguës, une évolution cyclique du parasite. Dans les phases de latence ou d'apyrexie de la maladie, le parasite n'est plus décelable dans le sang sous sa forme spiralée (fièvre récurrente), et pourtant il y existe sous une autre forme, puisque le sang reste virulent.

Un des caractères les plus frappants des spirochètoses est leur CONTAGIOSITÉ OBLIGATOIRE. Celle-ci est directe pour la syphilis, le Pian, et l'expérience a montré que tous les spirochètes sont capables de traverser, sinon la peau saine, du moins la peau et les muqueuses ayant subi une irritation superficielle, même des plus légères (Nattan-Larrier).

Dans la plupart des spirochètoses, la contagion obligatoire est indirecte et est assurée, dans la pratique, par un HÔTE INTERMÉDIAIRE, soit un INSECTE (moustique, pou-tique) *dans le corps duquel le parasite subit une phase de son évolution* (phase métacyclique de Brumpt), soit un intermédiaire plus élevé, le rat. Tous les tissus paraissent réceptifs (peau, sang, tissu cellulaire sous-cutané).

Autre caractère remarquable : les SPIROCHÉTOSES NE S'ACCOMPAGNENT PAS D'IMMUNITÉ après leur guérison, ni au cours de leur évolution. Cette absence d'immunité est au maximum dans la syphilis et le Pian, où l'organisme, cependant modifié quant à la réaction vis-à-vis de la réinfection *par une même race de spirochète*, l'accepte toujours néanmoins (surinfection), soit sous la même forme (race différente de parasite; Fournier et Schwartz), soit sous une autre (même race; Queyrat, Pinard, etc.). De même, dans la fièvre récurrente, résistance passagère à la réinfection par la race qui a causé la première atteinte, mais sensibilité conservée vis-à-vis d'une autre race (Sp. Duttoni, Sp. Berberi, etc.).

Enfin, fait remarquable, la réaction de Bordet-Wassermann est positive pendant la phase aiguë de toutes ces spirochètoses, preuve que tous les spirochètes entraînent des modifications analogues du sérum sanguin.

On peut encore trouver des similitudes entre les spirochètoses jusque dans l'INOCULATION EXPÉRIMENTALE AUX animaux. Le cobaye est le réactif de choix pour les spirochètoses aiguës. Or, toutes déterminent chez lui une septicémie avec localisation élective sur le foie et le rein, et des lésions hémorragiques. Ces altérations sont au maximum

pour la fièvre jaune, la spirochétose ictéro-hémorragique, la fièvre récurrente, la bilieuse hémoglobinurique¹, ces deux dernières frappant plus particulièrement le rein. Le lapin est l'animal pratiquement sensible pour la syphilis et le Pian; on sait que les lésions obtenues sont tout à fait comparables à celles des maladies humaines, une fois faite l'adaptation à l'espèce, et pour la syphilis, presque identiques à celles de la spirochétose spontanée du lapin.

*
* *

Ces faits montrent l'autonomie des spirochètes. On peut, si l'on veut, établir une subdivision groupant, d'une part, les spirochètes aigus, fièvre jaune, spirochétose ictéro-hémorragique, fièvres récurrentes, bilieuse hémoglobinurique, fièvre de sept jours; et, d'autre part, les spirochètes chroniques à affinité cutanée, la syphilis, le Pian et le Sodoku.

Mais l'intérêt de cette conception est tout autre, et dépasse de beaucoup la satisfaction vaine d'établir une systématique. Grâce à elle, on peut supposer que certaines maladies, dont l'agent pathogène a jusqu'à présent échappé aux investigations des chercheurs et qui possèdent un ensemble des caractères anatomo-cliniques que nous venons de mettre en relief, sont justement des spirochètes : ainsi en est-il bien probablement de la fièvre des tranchées, de la dengue (fièvre de trois jours ou à pappatacis) et même du typhus exanthématique, propagé par le pou, car il n'y a que les spirochètes et les maladies à protozoaires qui exigent un hôte intermédiaire chez lequel le parasite subit une évolution cyclique dans leur propagation. Bien d'autres raisons, qu'il nous est impossible de développer ici, militent en faveur de cette probabilité pour le typhus exanthématique². La sclérose en plaques, dont la nature spirochètique a été avancée en France sur des constatations précises, mais encore insuffisamment approfondies par A. Pettit et par Guillain, est facilement acceptable si l'on se souvient de la localisation nerveuse presque fatale dans les spirochètes : et de ce fait, il faut chercher une phase aiguë antérieure de la maladie, d'ailleurs envisagée par Guillain. La liste n'est pas close des spirochètes humaines, et l'avenir nous en révélera de nouvelles, parmi même les affections plus fréquentes.

Or, établir qu'une affection est une spirochétose, est d'une importance pratique considérable, car c'est pouvoir la soigner et parfois la guérir. Nous avons dans les arséno-benzènes, peut-être dans le bismuth, des agents thérapeutiques de premier ordre, presque spécifiques, dont l'efficacité n'est plus à prouver, pour les spirochètes. En découvrir de nouvelles, c'est entrevoir la guérison d'affections réputées incurables ou mortelles.

1. Les Spirochètes spontanées de la poule et du bœuf se caractérisent de même par une septicémie et la dégénérescence graisseuse du foie et du rein.

2. L'existence d'un insecte intermédiaire pour quelques maladies animales (Horse sickness, fièvre catarrhale du mouton) rendent leur nature spirochètique probable.

B. — GANGRÈNE CURABLE DU POUMON

Les spirochètes de la bouche, dont le rôle paraît devenir chaque jour de plus en plus prépondérant dans les phénomènes de gangrène pulmonaire, peuvent dans certaines circonstances, lorsqu'ils ont pullulé localement dans la bouche, déterminer des foyers gangréneux dans le parenchyme pulmonaire.

En 1916, nous avons observé un de ces cas de gangrène du poumon à allure subaiguë, simulant la tuberculose pulmonaire tant par les symptômes généraux que par les signes d'auscultation. Le malade présentait un foyer crépitant du sommet droit. L'examen des crachats nous montra l'absence de bacille tuberculeux mais, par contre, une quantité considérable de bacilles fusiformes et de spirilles, constituant l'association fuso-spirillaire de Vincent. Le malade était porteur d'une pyorrée alvéolodentaire, dans laquelle on retrouvait ces microbes. L'expectoration recueillie aseptiquement, après avoir fait rincer la bouche et s'être assuré que le crachat expectoré venait bien du poumon, renfermait encore à l'état presque de pureté cette association fuso-spirillaire.

Le malade a parfaitement guéri, aidé peut-être par des injections de bleu de méthylène que nous avons pratiquées directement dans le foyer et c'est là un exemple de lésions locales des spirochètes saprophytes déterminant une variété de gangrène de pronostic beaucoup moins grave que les foyers dus aux associations anaérobies décrites par Guillemot, et qui méritent le nom de gangrènes curables du poumon.

TROISIÈME PARTIE

TRAVAUX DE CLINIQUE

- I. — **Expulsion massive de l'œsophage après ingestion de caustique.** *Bulletin Société d'Anatomie*, 1908. (En collaboration avec le Pr Gilbert.)
- II. — **Expulsion de l'œsophage par la bouche après ingestion de caustique.** *Progrès Médical*, 13 février 1909. (En collaboration avec le Pr Gilbert.)
- III. — **Le liquide d'ascite est-il stagnant ou circulant?** *Comptes Rendus des Séances de la Soc. de Biologie*, séance du 12 fév. 1910. T. LXVIII, p. 242. (En collaboration avec le Dr Gilbert.)
- IV. — **La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux.** *Gazette des hôpitaux*, 19 sept. 1907. (En collaboration avec le Pr Widal.)
- V. — **Un cas d'ictère hémolytique.** *Progrès Médical*, 25 oct. 1913, p. 556. (En collaboration avec P. Braun.)
- VI. — **Purpura rhumatoïde et maladie de Quincke.** *Progrès Médical*, 27 avril 1912, p. 212.
- VII. — **Un cas d'infantilisme acquis (infantilisme réversif).** *Progrès Médical*, n° 48, 2 décembre 1922, p. 561.
- VIII. — **Un cas de syndrome de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure.** *Progrès Médical* n° 15, 12 avril 1924, p. 229. (En collaboration avec F. Rose.)
- IX. — **Épanchement puriforme aseptique des méninges avec polynucléaires intacts; bénignité du pronostic.** *Acad. de Méd.*, 30 avril 1907. (En collaboration avec le Pr Widal.)

1. — TRAVAUX SUR L'ŒSOPHAGITE EXFOLIATRICE

Nous avons eu l'occasion d'observer avec notre maître, le professeur Gilbert, un cas d'expulsion massive de la muqueuse œsophagienne, en un moule pseudo-membraneux reproduisant la forme presque intacte du conduit œsophagien. Il s'agissait d'un chif-

fonnier qui avala par inadvertance un caustique alcalin. Six jours après, il rejetait par la bouche, dans des efforts de vomissement, une escarre représentant dans sa forme la totalité de l'œsophage avec une partie du pharynx et une partie de l'estomac.

Bien que rare, ce fait a déjà été signalé : MM. Legendre et Esmonet en ont publié une belle observation à la Société Médicale. Notre malade finit par succomber, malgré une gastro-entérostomie pratiquée *in extremis*.

Nous avons, à cette occasion, parcouru les autres observations d'expulsion massive de l'œsophage que l'on trouve dans la littérature médicale. Malgré le peu de documents, nous avons vu qu'il existe en réalité deux types cliniques bien différents de cette maladie, dont le pronostic, bénin dans l'un, est, au contraire, fort grave dans l'autre. Dans le premier type, le plus rare, semble-t-il, il s'agit d'expulsion d'un moule de l'œsophage, reproduisant celui-ci dans sa forme, mais ce moule n'est constitué que par la muqueuse qui a, seule, desquamé en totalité. Un second caractère des cas de ce genre est la spontanéité apparente, l'absence de causes avouées ou décelables. Les observations de Birsch-Hirschfeld et de Fauquez permettent d'en étudier la symptomatologie. Il s'agit d'individus bien portants, femmes, qui, en pleine santé, rejettent un tube creux, retourné en doigt de gant, coupé net à l'orifice du cardia et de la partie cricoïdienne. Ce tube est constitué par la tunique épithéliale, infiltrée de cellules rondes. Il n'y a pas de phénomènes consécutifs, pas de rétrécissement ultérieur, le pronostic reste bénin. Le spasme du cardia semble jouer un rôle considérable dans ces faits.

Dans le second type, il s'agit, comme dans notre cas, d'une brûlure de tout le tube œsophagien, brûlure consécutive à l'ingestion d'un caustique chimique. Dans une première phase, le malade ressent des douleurs violentes, mais il peut encore manger; vers le cinquième ou sixième jour, survient l'expulsion de l'escarre, qui est constituée par toute l'épaisseur de la tunique œsophagienne, c'est-à-dire par le tissu conjonctif sous-muqueux; une phase de soulagement survient après, phase transitoire qui aboutit au rétrécissement œsophagien qui semble complet quinze jours à trois semaines après l'expulsion. Dans ce cas, le traitement chirurgical s'impose, et doit être appliqué aussi précocement que possible.

2. — CIRCULATION DU LIQUIDE D'ASCITE

Avec notre maître, M. le professeur Gilbert, nous avons essayé de résoudre l'importante question de la circulation du liquide d'ascite. Dans dix cas d'ascite cirrhotique, nous avons injecté aseptiquement, dans la cavité péritonéale, tantôt du bleu de méthylène, tantôt du salicylate de soude. Dans tous les cas, le bleu est apparu dans l'urine, dans un temps variant d'une heure à une heure et demie après l'injection, et l'élimination s'est poursuivie pendant 45 à 75 heures, tandis que déjà trois heures après l'injection,

le liquide d'ascite recueilli par nouvelle ponction ne renferme plus de bleu. Or, si l'on met *in vitro* du bleu de méthylène dans un liquide d'ascite normale extrait par ponction, la coloration bleue ne disparaît pas, même au bout de quinze jours. La séreuse péritonale a donc un rôle actif dans la transformation du bleu en leuco-dérivé; d'autre part, elle a conservé son pouvoir absorbant vis-à-vis du bleu ou du salicylate, puisque ces substances se retrouvent dans l'urine. Bien qu'il ne soit pas permis de conclure, de l'absorption du bleu, à la résorption de l'ascite, une telle hypothèse paraît fort plausible.

3. — RECHERCHE SUR LES ÉPANCHEMENTS PURIFORMES ASEPTIQUES

Notre maître, M. le professeur F. Widal, avec le docteur A. Lemierre, a montré le premier, chez les paralytiques généraux, l'existence de poussées congestives des méninges se traduisant cliniquement par un ictus, et cytologiquement, par une réaction puriforme du liquide céphalo-rachidien, avec intégrité des polymédéaires. Avec lui, nous avons pu ensuite observer un cas se présentant cliniquement sous le masque de la méningite, où la ponction lombaire nous permit de trouver un liquide céphalo-rachidien, présentant des caractères analogues. L'aspect en était puriforme, nettement trouble; il présentait une formule de polynucléose, mais les polynucléaires, à l'encontre de ce que l'on observe dans les méningites microbiennes, ne présentaient aucune dégénérescence, ni du protoplasme, ni du noyau: comme les polynucléaires du sang, ils étaient intacts. L'examen direct, la culture, l'inoculation à la souris ne purent déceler d'éléments microbiens dans ce cas, qui guérit simplement. Depuis cette observation, beaucoup d'autres faits analogues ont été publiés par M. Widal et par d'autres auteurs, venant confirmer la réalité clinique fort importante de ces épanchements puriformes aseptiques.

4. — ICTÈRE HÉMOLYTIQUE

Nous avons eu l'occasion, lorsque nous étions interne, avec notre maître M. de Beurmann, d'observer une malade atteinte d'ictère chronique congénital avec splénomégalie, maladie familiale, car le père de la malade était atteint de la même affection.

Chez cette malade, avec notre maître, M. le professeur Widal, quatre années plus tard, nous avons pu déceler un état particulier des globules rouges, que nous avons désigné sous le nom de fragilité globulaire. Cet état est caractérisé par le fait que les globules, très fragiles, se laquent dans tout sérum qui ne laque pas les globules normaux et ceci à la température normale. Ces globules fragiles, dont la résistance globu-

laire vis-à-vis du chlorure de sodium est d'ordinaire très abaissée, se détruisent ainsi en toute circonstance et cette destruction est absolument indépendante des isolysines et des autolysines. L'action du froid n'augmente pas cette destruction comme chez les hémoglobinuriques et, pour eux, la réaction de Donath et Landsteiner n'est qu'une preuve de leur fragilité.

La recherche de la fragilité globulaire a été étudiée par tous les auteurs qui se sont occupés de l'ictère hémolytique depuis notre communication. Cette fragilité globulaire paraît être un signe hématologique important de cette variété d'ictère.

Pourtant, cette fragilité faisait défaut dans un cas d'ictère chronique avec splénomégalie, avec résistance globulaire diminuée, que nous avons étudié avec P. Braun.

Chez notre première malade, la mort est survenue brutalement, en 48 heures, sous l'aspect clinique de l'anémie pernicieuse aiguë : la malade était d'une pâleur extrême, les téguments légèrement infiltrés, la tachycardie était considérable et, surtout, il y avait une angoisse respiratoire dramatique. En quelques heures, la rate, déjà considérable, était devenue énorme, remplissant tout l'abdomen, constituant une tumeur extrêmement douloureuse ; la fièvre s'était élevée à 40°. C'est dans cet état que la malade a succombé.

Cette constatation nous a montré les rapports étroits qui existent entre les deux syndromes d'ictère hémolytique et d'anémie pernicieuse dans lesquels la fragilité globulaire paraît jouer un rôle important.

Dans un autre travail nous avons envisagé le rôle de l'anaphylaxie dans l'anémie pernicieuse, à la suite des travaux de Cederberg. La fragilité globulaire serait, d'après cet auteur, un des symptômes du choc anaphylactique. Les globules présenteraient une diminution de leur résistance après l'injection préparante et l'injection déchainante entraînerait de l'hémoglobinémie. Il semble bien que, chez notre malade, la soudaineté de l'anémie pernicieuse qui a entraîné la mort éveille l'idée d'accidents anaphylactiques.

5. — PURPURA. — MALADIE DE QUINCKE.

Nous avons observé une malade atteinte de purpura chronique survenant en poussées successives sur les membres inférieurs influencé nettement par l'orthostatisme. Les poussées sont tantôt accompagnées de fièvre, tantôt apyrétiques ; elles s'accompagnent parfois de douleurs et de gonflements articulaires, parfois de douleurs localisées sur les os, parfois encore d'hémoptysies. Ces hémoptysies peuvent d'ailleurs survenir indépendamment des poussées de purpura ; il est à noter qu'il ne s'agit pas ici de tuberculose pulmonaire car la malade, suivie pendant des années, n'a jamais présenté de signes stéthoscopiques ni de bacilles à l'occasion des hémoptysies.

Les crises de purpura alternent avec des crises transitoires d'arythmie, des crises d'oligurie, des crises de cystalgie avec ténésme.

Cette malade a présenté un jour un œdème subit de Quincke siégeant à la face, œdème qui disparut en 24 heures.

Chez un autre malade, j'ai pu observer également, après une intoxication alimentaire, un œdème de la face, du cou et des bras, œdème qui récidiva par poussées pendant quelques semaines; puis s'installa de l'arythmie, d'ailleurs transitoire et, quatre ou cinq semaines après, une névralgie du sciatique poplité externe qui s'accompagna d'une éruption purpurique discrète sur le territoire de ce nerf. Pendant cette éruption, on constata une oligurie manifeste (700 grammes). L'apparition soudaine de tous ces phénomènes, en particulier de l'œdème de Quincke, nous parait être en rapport, encore ici, avec l'anaphylaxie. Chez notre 2^e malade, la cause déterminante a été en tout cas une intoxication alimentaire.

6. — UN CAS D'INFANTILISME ACQUIS

(INFANTILISME RÉVERSIF)

Claude et Gandy ont décrit, sous le nom d'infantilisme tardif ou réversif, un syndrome caractérisé par une régression des organes génitaux accompagnée d'impuissance, de la disparition des caractères sexuels secondaires : chute de la barbe et des poils. A ce syndrome s'ajoute un certain degré d'adiposité.

On a discuté de l'origine de ce syndrome; les uns, comme Souques, le rapportent à une régression testiculaire; les autres, comme Apert, le rattachent à une insuffisance thyroïdienne.

Nous avons observé un tel cas d'infantilisme acquis dont les symptômes, absolument typiques, s'accordaient avec ceux qui ont été assignés à ce syndrome par Claude et Gandy. Le point intéressant de notre observation est que notre malade, à l'âge de 18 ans, eut une atteinte sévère des oreillons, mais, selon ses affirmations, la maladie ne se compliqua point d'orchite; les testicules étaient normaux et seraient restés normaux après la maladie. Le malade se marie à 25 ans et devient père d'un enfant. Après la guerre, il présente une poussée de tuberculose pulmonaire dont il avait été déjà atteint pendant son service. Au cours de cette seconde poussée, il présente une strumite subaiguë à la suite de laquelle, selon lui, les symptômes de l'infantilisme, l'inappétence génitale se sont installés.

En résumé, il s'agit d'un tuberculeux scléreux, qui présente des antécédents de thyroïdite aiguë et une infection ourlienne. Il présente, d'ailleurs, une synovite chronique séreuse, probablement tuberculeuse, de la gaine synoviale de la main. Il semble bien que, chez ce malade, il s'agisse d'une altération du testicule, qui est complètement atrophié, mais il est possible que, chez lui, cette atrophie soit secondaire à l'altération primitive du corps thyroïde qui a manifestement souffert une inflammation aiguë en cours d'une poussée tuberculeuse.

**7. — UN CAS DE SYNDROME DE L'ARTÈRE CÉRÉBELLEUSE
POSTÉRO-INFÉRIEURE**

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas de syndrome de Wallenberg chez un homme âgé de 61 ans, au cours d'une crise d'hypertension. Il fut pris rapidement de troubles de l'équilibre, avec tendance à la chute du côté gauche; il présentait en même temps un syndrome de Claude-Bernard-Horner portant sur l'œil gauche : diminution de la fente palpébrale, diminution du tonus du globe oculaire, œnophthalmie, myosis; il y avait un peu de nystagmus; les réflexes pupillaires étaient normaux. Pas de paralysie ni d'adiadococinésie, ni d'ataxie; audition intacte; hémianesthésie droite respectant la face présentant le type syringomyélique. La tension artérielle était de 26 1/2 maximum et 15 minimum. Ce cas s'est terminé par la guérison, tandis que la tension artérielle retombait à 18, où elle s'est maintenue.

QUATRIÈME PARTIE

LES VIRUS CYTOTROPES

I. — VIRUS CYTOTROPE

- I. — La méningite herpétique. *Progrès Médical*, 5 décembre 1925, n° 49, p. 651.
- II. Virus cytotropes (virus filtrants, virus filtrables). *Annales de médecine*, t. XVI, n° 4, octobre 1924, p. 285-308.

I. — VIRUS CYTOTROPES

(*Virus filtrants. — Virus filtrables.*)

Depuis un quart de siècle, des bactériologistes nous ont enseigné l'existence d'une nouvelle catégorie de microbes qui traversent les filtres de porcelaine. Accoutumés à considérer le filtre comme un moyen de stérilisation efficace, une telle notion ne pouvait manquer de nous émerveiller, d'autant plus que les premiers microbes filtrants décrits étaient invisibles, ce qui ajoutait à leur mystère. L'attention a été accaparée par ce caractère de filtrabilité, et l'on a implicitement pensé que tous les germes doués de cette qualité en possédaient d'autres communes, étaient plus ou moins analogues et l'habitude est venue de les désigner sous le nom de virus filtrants, à la suite de Remlinger.

Pourtant on s'est bientôt aperçu que des microbes déjà connus, beaucoup plus gros, étaient capables de filtrer. D'autre part, parmi les virus filtrants, certains se sont révélés comme des germes hautement différenciés et parfaitement visibles.

En réalité, les virus dits filtrants englobent des virus très divers, et ce groupe doit être démembré. En faisant appel à d'autres critères, il est possible cependant de rapprocher un certain nombre d'entre eux, que nous avons proposé d'individualiser sous le nom de VIRUS CYTOTROPES, que l'on peut définir de la façon suivante : les virus cyto-

tropes sont caractérisés avant tout par leur affinité exclusive pour le protoplasma des cellules vivantes dans lesquelles *seules* ils peuvent cultiver, en provoquant l'excitation cinétique du noyau, puis la lyse cellulaire.

Nous avons montré, en passant en revue la liste complète des maladies à virus dits filtrants, que ni la filtrabilité, ni l'invisibilité, ni l'incultivabilité ne sauraient prétendre à les caractériser, puisqu'il s'agit de propriétés négatives, qui se sont montrées en défaut par beaucoup d'entre eux, lors de recherches ultérieures. Nous avons insisté sur le fait, d'autre part, que le rôle des insectes vecteurs comme hôtes intermédiaires des virus s'appliquent surtout aux spirochètes, qui traversent dans leur évolution une phase d'invisibilité et de filtrabilité. Nous avons montré que la présence de corpuscules paranucléaires ne pouvait non plus être retenue comme critérium de délimitation de ces virus.

Tous ces critères n'aboutissent qu'à des groupements boiteux. Il nous paraît qu'en s'appuyant sur l'anatomie pathologique, on arrive à dégager réellement les virus très particuliers de ce groupe, réunis entre eux par la similitude d'action qu'ils exercent sur l'organisme et par leur biologie. Si nous nous plaçons, en effet, au point de vue de la pathologie générale, nous voyons qu'un *certain nombre de affections* provoquées par ces virus présentent un caractère vraiment particulier : leurs lésions portent exclusivement sur les cellules nobles à l'exclusion de toute autre réaction ; il n'est, chez elles, question ni d'inflammation, ni de suppuration, ni de caséification, ni de nécrose étendue. Or, tous les microbes que nous connaissons à l'heure actuelle déterminent justement ces lésions inflammatoires qui suscitent toutes la réaction du tissu conjonctif ; la congestion, l'exsudation de la fibrine, de la sérosité sanguine, la diapédèse, la phagocytose. Le processus inflammatoire, qu'il siège dans une séreuse ou même dans un viscère, a toujours pour substratum primitif la réaction du tissu conjonctif. Tous les microbes connus sont susceptibles de la provoquer, tous les cocci, les bâtonnets. Certains, plus particulièrement différenciés, peuvent ajouter à ce processus inflammatoire, tantôt une action nécrosante putride comme les bacilles de la gangrène, tantôt une nécrose caséifiante particulière des tissus comme le bacille tuberculeux et le bacille de la morve. Parfois, ces microbes passent dans le sang d'une façon obligatoire ou accidentelle, mais, toujours, ils reproduisent, en se localisant, des lésions du tissu interstitiel.

Par contre, aucun de ces microbes n'attaque primitivement les cellules nobles, les cellules hautement différenciées comme les cellules épithéliales, parenchymateuses ou endothéliales ; lorsque celles-ci sont atteintes, c'est d'une façon secondaire, détournée, mécanique presque. C'est ainsi que, secondairement, la peau peut être escarifiée dans le furoncle et l'érésipèle.

En d'autres termes, la plupart des germes connus pénètrent dans la cavité de Baër, cavité générale du corps, y déterminent des réactions, des lésions, y rencontrent des processus de défense ; mais ils sont impuissants à venir parasiter les cellules nobles. Les spirochètes et ceux des protozoaires qui sont des agents septicémiques obligatoires n'échappent pas à cette loi ; ils frappent d'abord les artères et les veines, suscitent la réaction du tissu conjonctif, la sclérose, etc., et, s'ils peuvent, dans certaines phases

de leur évolution, venir attaquer les cellules mêmes des parenchymes, c'est d'une façon très particulière (dégénérescence graisseuse) ou secondaire et accessoire. Il n'y a, en réalité, à cette loi que trois exceptions : la diphtérie, le tétanos et le botulisme ; les microbes de ces trois affections restent, en quelque sorte, extérieurs à l'organisme ; pénétrant dans la cavité de Baër, ils n'y déterminent que peu ou pas d'altérations, mais, par les toxines qu'ils sécrètent, ils vont attaquer les cellules nobles du système nerveux et les détruisent.

Or, soumises à ce critérium, les maladies dont les virus traversent les filtres vont se diviser en deux classes, l'une encore disparate, mais dont les lésions inflammatoires rappellent les infections par les gros microbes connus ; l'autre, caractérisée à la fois par l'absence des lésions inflammatoires du tissu conjonctif, et la prépondérance de lésions nouvelles, très spéciales, portant sur les cellules nobles. Parmi celles de la première catégorie, il en est, comme, par exemple, la péri-pneumonie des bovidés, la fièvre jaune, dont l'agent pathogène maintenant connu ressemble à ceux des suppurations et des septicémies ; il est à supposer qu'il en est de même pour celles dont le germe n'a pas encore été vu, ni cultivé.

La deuxième catégorie, caractérisée par l'absence de réactions inflammatoires de la cavité de Baër et, en outre, par des lésions primitives cellulaires très spéciales et très particulières que l'on ne rencontre pas dans les autres, englobe et réunit des virus qui présentent une affinité pour le protoplasme cellulaire, et sont incultivables *in vitro*.

α. — Si nous jetons un coup d'œil sur la liste des maladies à « virus filtrants », nous voyons que ces lésions cellulaires exclusives ou prépondérantes se rencontrent dans la rage où la cellule est détruite, dans l'encéphalite léthargique, dans l'herpès où la lésion épithéliale de la peau peut gagner la cellule nerveuse chez le lapin, dans la variole, la vaccine, la clavelée, la maladie des jeunes chiens, la fièvre aphteuse, dans le molluscum contagiosum de l'homme et de l'oiseau, dans les verrues, dans le trachome où la lésion est purement et exclusivement épithéliale, dans le sarcome de la poule où la localisation à l'intérieur de la cellule conjonctive jeune provoque sa multiplication, mais sans appeler de réaction inflammatoire ni sanguine, dans l'anémie pernicieuse du cheval, où le virus paraît vivre dans le globule rouge qu'il détruit. Enfin, le bactériophage est le type du virus cellulaire ne végétant que dans la cellule.

β. — Tous ces virus sont par ailleurs absolument incultivables sur les milieux usuels. Le bactériophage meurt dans un milieu de culture stérile. Bien plus, il ne peut manifester son action dans une émulsion de microbes morts, mais il végète et se multiplie dans une émulsion de microbes vivants. D'où cette seconde notion que ces virus ne végètent que dans le protoplasma vivant. Si ce n'est pas une cellule animale, c'est une cellule végétale qui sert de substratum au parasite, mais il faut que la cellule soit vivante et ce fait explique l'incultivabilité des virus de cette sorte ; ils paraissent des parasites obligatoires du protoplasme vivant. Capables de végéter dans des cultures de tissus vivants (Levaditi), ils ne se multiplient dans aucun autre milieu de culture. Cette affinité exclusive pour la cellule vivante est la caractéristique fondamentale de

ces virus que, pour cette raison, nous nous proposons de désigner sous le nom de *cytotropes*.

*
* * *

CARACTÈRES DES VIRUS CYTOTROPES.

I. LÉSIONS PROVOQUÉES DANS LES CELLULES PAR LES VIRUS CYTOTROPES. — La cellule dans laquelle s'est installé un virus de cette nature subit des altérations importantes qui lui restent singulières, dans le parenchyme dont elle fait partie : la lyse et la segmentation.

a) La plus remarquable est la *lyse*, la destruction cellulaire. Dans les épithélioses du groupe de la variole (vaccine, clavelée, maladie des jeunes chiens fièvre aphteuse et même herpès cutané), la cellule épidermique se gonfle, son protoplasme se vacuolise, la cellule éclate et la rupture des cellules atteintes aboutit à la formation de vésicules. Les virus neurotropes (rage, encéphalite léthargique, encéphalite herpétique du lapin) déterminent dans les cellules nerveuses (cellules corticales, cellules de Purkinje) tout d'abord la disparition des grains de Nissl, c'est-à-dire de l'état tigré, puis la vacuolisation. A ce moment on voit près du noyau ces corpuscules juxta ou paranucléaires (corpuscules de Négri, de Guarnieri, etc.), dont certains auteurs ont fait le siège du virus et que d'autres regardent comme des débris de noyaux altérés. La cellule, à ce moment, est virtuellement morte, mais alors entre en jeu une réaction secondaire pour débarrasser l'organisme de la cellule nécrobiosée devenue un corps étranger.

Les gaines lymphatiques avoisinantes se chargent de leucocytes *mononucléaires* qui pénètrent secondairement dans la cellule et en résorbent les débris par phagocytose (neuronophagie). Ces lymphocytes, en remontant par les gaines péri-vasculaires, peuvent arriver jusqu'au liquide céphalo-rachidien où l'on peut trouver une légère réaction cellulaire (encéphalite léthargique, herpès).

La destruction cellulaire est également le résultat de l'action du bactériophage sur la cellule sensible qui dans ce cas est un microbe. La lyse microbienne en est le résultat. Une goutte de lysat bactériophagique additionné à la culture du microbe sensible l'éclaircit complètement en quelques heures. Ici, la digestion des corps microbiens doit être poussée très loin, car le bouillon de culture redevient, dans les cas heureux, absolument transparent. En suivant à l'ultra-microscope une goutte de culture que l'on vient d'additionner de bactériophage, on voit le microbe se vacuoliser, se gonfler et, finalement, éclater.

Le processus de fonte protoplasmique se retrouve dans le trachome, dans lequel les cellules de la conjonctive gonflent, éclatent et laissent écouler leur contenu dans le sac conjonctival, libérant ainsi dans celui-ci les corpuscules de Volpino primitivement inclus dans les cellules.

Dans l'acné varioliforme et le molluscum contagiosum, la vacuolisation géante des cellules est trop connue pour que nous insistions, mais, dans le trachome comme dans

le molluscum ou l'acné varioliforme, la lyse cellulaire est précédée d'une action d'un tout autre ordre : la multiplication des cellules que nous allons retrouver comme phénomène primordial dans d'autres affections.

b) Certains virus cytotropes ont, en effet, une action très particulière sur le noyau : dès qu'ils ont pénétré la cellule, ils déclenchent le processus de la segmentation karyokinétique à la manière du spermatozoïde qui force un ovule non parthénogénétique à se segmenter. Cette sorte de fécondation n'est pas pour nous surprendre aujourd'hui. Depuis les travaux de Loeb et Yves Delage sur la fécondation artificielle des œufs non parthénogénétiques, on sait, surtout d'après les travaux de Delage, qu'une solution convenablement choisie d'acide butyrique peut faire passer le noyau de l'état de repos à celui de division cinétique, et cette action une fois déclanchée continue.

Cette influence des virus cytotropes sur la segmentation du noyau va se manifester au plus haut point dans le sarcome infectieux de la poule où la cellule conjonctive subit une prolifération telle qu'elle édifie des masses néoplasiques, tout un nouveau tissu superposé à l'organisme. Cette prolifération se retrouve en miniature dans les verrues, dans les épithéliomas contagieux de l'homme et de la poule.

Il ne faudrait pas croire qu'il y a, de ce fait, un abîme profond entre les virus lytiques et les virus excitateurs de la karyokinèse, car, de même que nous avons vu le trachome et l'acné varioliforme réaliser les deux processus combinés dans la même lésion, de même la clavelée, pour ne parler que d'elle, est susceptible de produire sur la peau les vésicules, témoins de la nécrose des cellules épidermiques et sur l'épithélium pulmonaire des productions adénomateuses typiques. Le virus vaccinal, dans la cornée des lapins, détermine d'abord (Borrel) une multiplication active des cellules se manifestant par des figures karyokinétiques nombreuses.

Si les virus neurotropes ne provoquent pas, eux, la segmentation de la cellule nerveuse, c'est que celle-ci trop différenciée est incapable, probablement, de subir le rajeunissement nécessaire sans doute à la division cinétique.

On peut conclure que les virus cytotropes sont à la fois CYTOLYTIQUES et CYTOKINETIQUES, propriétés vraiment spéciales, on en conviendra, et qui justifient leur isolement.

Tels sont les faits. Peut-on supposer, au delà de ceux-ci, que les virus cytotropes peuvent déterminer sur le protoplasma des actions qui se traduisent autrement que par la segmentation ou la lyse ? Il est possible, pour ne parler que de la cellule nerveuse, que la contracture du début de la rage, par exemple, témoigne d'un processus irritatif, tandis que la destruction cellulaire se traduit par la paralysie. Il est possible que le cerveau du lapin, qui a fait une kératite herpétique expérimentale sans présenter d'encéphalite clinique, ait néanmoins subi des altérations de ses cellules corticales, puisqu'un tel lapin résiste (Levaditi) à l'inoculation du virus léthargique mortel pour un témoin ; cette altération silencieuse a eu pour résultat ce que nous appelons l'immunité locale.

2. CULTURE INTRA-CELLULAIRE. — Si l'on considère que ces virus cytotropes trouvent un milieu de culture dans la cellule vivante on peut supposer que le parasite se nourrit du protoplasma et l'épuise quand il représente pour lui un aliment favorable. Mais, s'il

ne trouve pas cet aliment, il meurt d'inanition. C'est l'idée qu'Ehrlich a soutenue dans son hypothèse de l'immunité athrepsique : ne voyons-nous pas le virus rabique, introduit dans le cerveau d'un pigeon, y mourir sans déterminer la rage? Preuve que la cellule nerveuse du pigeon n'est pas pour lui un milieu de culture adéquat à ses besoins.

Dans l'expérience de Levaditi, le virus a épuisé la substance X de la cellule nerveuse nécessaire à sa culture. Quand le lapin est réinfecté avec le virus léthargique (virus herpétique adapté au cerveau), il ne trouve pas cette substance X et meurt d'athrepsie. Il y a là analogie avec les tubes vaccinés des bactériologistes. On sait qu'un tube de gélose sur lequel a végété le bacille d'Éberth ne permet plus le développement, après raclage de la culture, d'un nouvel ensemencement du bacille d'Éberth, mais il permet par contre la culture du coli-bacille dont les exigences sont différentes.

3. AFFINITÉ SUR LES CELLULES EN VOIE DE KARYOKINÈSE. — Il est en tout cas certain que ces virus cytotropes cultivent au mieux, ou, si l'on veut, présentent *une affinité exaltée pour les cellules jeunes en voie d'accroissement*, de reproduction et nous allons trouver dans ce fait des preuves que ces virus ne sont pas exclusivement ectodermiques ou épithéliaux.

a) Presque tous, d'abord, cultivent dans le testicule : la rage, la vaccine, la variole, l'herpès, le virus léthargique. Or, le testicule est d'origine mésodermique; d'autre part, les cellules en sont en perpétuelle reproduction.

b) Ces virus cytotropes inoculés par voie intraveineuse se montrent, pour la plupart d'entre eux, et le plus souvent, impuissants à déterminer la maladie. Mais si, en même temps, l'expérimentateur crée une lésion cutanée, si minime soit-elle, qui provoque la mise en jeu de la segmentation régénératrice par karyokinèse des cellules épidermiques, le virus se localise et exclusivement sur les cellules jeunes en voie de prolifération. Levaditi montre qu'il suffit d'épiler la peau du lapin pour que, après inoculation sanguine de vaccine, les vésicules apparaissent au niveau des follicules pileux ainsi excités, dont les cellules sont en karyokinèse. Burnet, de même, avec le virus de l'épithélioma contagieux, inocule le virus dans le sang et plume toute vive la poule; les tumeurs apparaissent sur la peau exclusivement à la région plumée.

c) Dans une autre expérience, très curieuse, de Levaditi, expérience qui nous montre, de plus, la symbiose possible de ces virus, la culture du virus lytique est favorisée par un autre virus excitateur des karyokinèses. Cette expérience est la suivante : la poule est réfractaire à la neuro-vaccine du lapin (vaccine adaptée au cerveau du lapin). Mais si l'on inocule à la poule par voie cutanée un mélange de neuro-vaccine et d'épithélioma contagieux il se produit une double lésion, à la fois épithéliomateuse et vaccinale au point d'inoculation. Le virus épithéliomateux a annihilé l'immunité naturelle de la poule à la neuro-vaccine, ou plutôt, le virus de la neuro-vaccine incapable de cultiver dans la cellule épidermique au repos trouve les conditions nécessaires pour pulluler dans la même cellule rajeunie et entrée en karyokinèse active sous l'influence du virus épithéliomateux.

Enfin, le bactériophage lui-même se développe mieux dans les microbes jeunes que

dans les vieilles cultures. Si l'on ensemence une culture de vingt-quatre heures ou plus avec du bactériophage, on n'obtient qu'une lyse lente et souvent incomplète. Au contraire, si l'on ensemence simultanément le microbe lysable et le bactériophage, le tube reste clair ou bien on assiste à une série successive de troubles légers suivis d'éclaircissements complets.

4. INOCULABILITÉ INTRA-CELLULAIRE. — Un autre fait qui vient encore compléter l'hypothèse de l'affinité cytotrope, de la culture intra-protoplasmique de ces virus, est la nécessité, sinon absolue, du moins prépondérante de l'*inoculation intra-cellulaire*. Pour que la maladie éclate, il faut que le virus soit introduit à l'intérieur de la cellule réceptive, du moins dans la majorité des cas. Il est de notion banale et vraiment trop connue pour la rappeler que la vaccine exige l'introduction intra-épidermique du vaccin.

Les verrues, dans les expériences de Wile et Kingery, ont été inoculables par voie intra-épidermique et nous avons vu nous-même une verrue se localiser au point où une brûlure minime avait déterminé une vésiculette minuscule.

Peyton Rous, dans ses expériences sur le sarcome de la poule, réussit au mieux en mélangeant le virus avec du sable de quartz porphyrisé dont les grains minuscules égratignent les cellules. Il obtient, par ce procédé, une éclosion massive de noyaux sarcomateux. De même, il faut léser superficiellement l'épiderme quand on inocule l'herpès à l'homme (Tessier, Gastinel et Reilly), léser la cornée par des scarifications superficielles quand on inocule ce même virus, celui de l'encéphalite léthargique ou de la rage à la cornée du lapin. Est-il besoin de rappeler que la plupart de ces virus, introduits par voie sanguine, sous-cutanée, intra-péritonéale, se montrent inactifs? Tel est le virus de la rage qui nécessite la morsure de la peau, c'est-à-dire de l'épiderme pour pénétrer dans l'organisme. Et même, dans cette maladie, la localisation sur le système nerveux n'échappe pas à cette loi de l'inoculation intra-cellulaire. On sait que le virus chemine le long du cylindraxe pour gagner le centre; mais le cylindraxe représente, justement, depuis la cellule centrale jusqu'à la périphérie, une émanation, un prolongement du protoplasma cellulaire. Cette propagation peut même se faire sans qu'il y ait lésion locale au point d'inoculation; ainsi la rage, inoculée à la cornée, ne détermine pas de kératite et cependant le virus gagne la cellule nerveuse.

5. ADSORPTION DES VIRUS CYTOTROPES. — Nous avons vu que, dans certains cas, les virus, quoique pénétrant l'organisme par une voie qui ne leur est pas favorable, vont cependant se localiser sur les éléments pour lesquels ils présentent de l'affinité. Cette affinité est cellulaire. Il faut admettre que, dans ce cas, le virus a pu, sans trouver la cellule hôte favorable, végéter tout au moins dans la circulation, jusqu'à ce qu'il la rencontre.

Le fait est aujourd'hui bien démontré, grâce à la faculté mise en évidence par Carré et Vallée que ces virus ont d'être *adsorbés* par d'autres éléments cellulaires qui, sans représenter pour eux un aliment qui leur permette de se multiplier, les hébergent momentanément. Ce phénomène de l'adsorption des virus cytotropes présente, à

l'heure actuelle, une importance de premier plan au point de vue de l'épidémiologie et de la pathologie générales. Il a été certainement constaté autrefois, en 1905, par Gabrichewtsky, qui n'a pas su dégager de ses expériences cette notion importante.

Russ (1907), puis Krauss, Von Eisler et Fukuhara en 1919 démontrent le fait pour la peste aviaire, la rage et la vaccine vis-à-vis des substances inertes et des globules blancs. Mais c'est Vallée et Carré qui, en 1925, l'établissent définitivement par une expérience cruciale sur le virus aphteux. Des *globules rouges* mis en contact avec celui-ci, puis lavés à plusieurs reprises après centrifugation du mélange, sont capables de reproduire la maladie chez la vache.

L'adsorption des virus cytotropes par les globules rouges explique la virulence du sang total de la poule atteinte de sarcome, virulence qui n'existe pas pour le sérum, mais seulement pour les globules rouges. Elle permet de comprendre que, dans les maladies à virus cytotropes, le virus puisse être présent dans le sang, adsorbé par les hématies, sans pour cela s'y multiplier, d'où virulence possible du sang dans certains cas, ce qui a fait considérer certaines de ces maladies comme des septicémies.

Une seconde expérience de Vallée et Carré sur l'adsorption, ne le cède en rien pour l'intérêt à la première. La même épreuve est faite, mais en mettant, au lieu de globules rouges, la culture d'un *staphylocoque banal* dans le virus aphteux. Après centrifugation et lavages multiples, ce staphylocoque, inoculé à la vache, lui donne la fièvre aphteuse.

Cette expérience fondamentale éclaire d'un jour tout nouveau la pathogénie des maladies infectieuses. Elle nous explique tout d'abord les erreurs d'antan, attribuant à un germe visible une valeur pathogène qu'il n'a pas en réalité. Elle doit nous mettre en garde dans l'avenir contre l'acceptation trop facile d'un agent pathogène visible dans une maladie dont l'allure anatomo-clinique indiquerait une autre origine.

Elle nous incite à reviser celles des infections déjà imputées à une bactérie dont l'action paraît problématique d'après l'étiologie, l'anatomie pathologique ou les symptômes observés.

6. MICROBES DE SORTIE. — La seconde expérience de Vallée et Carré sur l'adsorption des cytotropes par les bactéries, nous explique en second lieu le rôle de ces bactéries que Nicolle a heureusement qualifiées du nom de « microbes de sortie », et du même coup la plupart des infections secondaires. Elle vient compléter la notion des rapports favorisants et contraires des microbes les uns sur les autres, la symbiose et l'antagonisme microbiens. Tel microbe visible favorise ou entrave la vie d'un autre germe ; le *b. de Pfeiffer* est hautement favorisé par le staphylocoque ; le *b. pyocyanique* s'oppose au développement de la bactériémie de Davaine.

Les virus cytotropes, comme les autres, favorisent parfois la pullulation de certains microbes visibles, toujours les mêmes, pour un virus donné. La variole « fait sortir » le streptocoque ou le pneumocoque, la vaccine et la fièvre aphteuse, le staphylocoque ; le virus herpétique affectionne particulièrement le pneumocoque, etc. Certes, il y a des virus, tels que la rage, qui paraissent n'en favoriser aucun. Mais deux exemples de symbiose, particulièrement frappants et suggestifs, doivent être mis au premier plan :

le Hog-choléra et la diphtérie aviaire. — le Hog-choléra, virus invisible endodermotrope, « exalte la virulence » du *b. cholerae suum* à tel point que ce microbe, pullulant pour son compte, va livrer bataille à l'organisme, et y provoquer des lésions de défense (d'infection secondaire), créant ainsi une deuxième maladie superposée à la première, ou une maladie en deux étapes, à deux virus.

Dans la diphtérie aviaire, le virus qui, sur la peau, comme on sait, donne l'épithélioma contagieux, va, dans la gorge, ne créant que des lésions superficielles de la muqueuse, provoquer la pullulation de germes divers, parmi lesquels le *b. pseudodiphthérique* paraît le plus fréquent, qui va à son tour édifier la fausse membrane.

Ces faits indiscutables prennent une signification toute particulière quand on les rapproche de cette autre constatation non moins solide : l'action à la fois cytotrope et cytolytique des germes cytotropes. De même que le virus de l'épithélioma contagieux va provoquer la multiplication des cellules pour les lyser ensuite, de même, un tel virus, adsorbé par un microbe, ne peut-il pas en favoriser la reproduction, et n'est-ce pas là la raison de cette multiplication si rapide des virus de sortie ? Il ne s'agit pas d'une vague hypothèse, car nous connaissons bien le virus lytique des microbes, le bactériophage peut être adsorbé par des microbes non sensibles. Ce bactériophage, à une phase de sa vie, ne peut-il pas, à la manière du claveau ou de l'épithélioma contagieux, provoquer l'excitation de la cellule microbienne, en déclencher la reproduction, pour la détruire ultérieurement.

Certains faits parlent en faveur de cette hypothèse. Dans le choléra des porcs, le *b. cholerae suum*, dont la « sortie » a été favorisée par le virus cytotrope de Dorset, Bolton et Bryde, est détruit, au moment de la guérison, par un bactériophage (d'Hérelle). — Quel rapport y a-t-il entre le virus causal et ce bactériophage ? S'agit-il de deux virus différents ? Ou bien est-ce le même qui, manifestant successivement une double action excitante, puis destructrice, commence par faire pulluler le germe qu'ensuite il lyserait ? Cette double action, si fréquente parmi les virus cytotropes, n'est pas invraisemblable pour le bactériophage.

Il ne faut pas oublier que ces actions favorisantes symbiotiques ne sont pas l'apanage exclusif des virus cytotropes. Si, dans la « sortie » des microbes, les virus cytotropes ont accaparé l'attention des médecins c'est justement parce que, invisibles, ils se dissimulent derrière le gros microbe qu'ils ont fait pulluler, véritable bouc émissaire, moins fautif que ses hypocrites excitateurs. Mais cette action n'est pas un caractère particulier pour les virus cytotropes : le bacille de la peste fait sortir souvent le streptocoque ; le *bacterium pneumosintes*, filtrant mais visible et cultivable, fait sortir le *b. de Pfeiffer* et le pneumocoque, etc. L'existence d'un microbe certainement de « sortie » dans une affection dont le virus est inconnu ne saurait faire affirmer *a priori* que ce virus est cytotrope.

7. ORIGINE DOUBLE DE CERTAINES MALADIES CLINIQUEMENT AUTONOMES. — La notion de l'adorptions des virus cytotropes, l'existence de ces symbioses favorisantes avec les virus de sortie soulèvent encore un autre problème de nosographie, et peuvent conduire à modifier nos conceptions actuelles sur l'évolution des maladies. Dans bien des cas, il semble qu'il y ait *obligatoirement* infection double, le virus cytotrope créant

d'abord les lésions et les symptômes imputables à son action, puis le microbe favorisé venant ensuite *obligatoirement* (parfois) superposer et intriguer un nouveau tableau anatomo-clinique à celui qui existait déjà, en le modifiant. Prenons comme exemple la variole : il paraît incontestable que la forme pure de la maladie, due à l'action du seul virus cytoprote, est la varioloïde, où l'éruption s'arrête au stade de vésiculation. Par contre, dans la forme dite normale, ou discrète, la suppuration secondaire due au microbe de sortie va transformer les vésicules en pustules, rallumer la fièvre, parfois provoquer des suppurations étendues, voire viscérales. Nous avons cité, chemin faisant, des faits analogues dans la diphthérie des poules, dans le choléra des porcs, et l'on peut se demander, dans des affections comme la pneumonie, où virus herpétique et pneumocoque sont associés d'une façon constante, quel est le rôle respectif de chacun de ces deux germes, quel est celui qui est secondaire à l'autre, si, suivant l'opinion commune, la pullulation du pneumocoque fait apparaître le « bouton de fièvre » ou si, comme quelques vieux cliniciens l'avaient déjà envisagé, et comme nous le pensons, le virus herpétique, envahissant le poumon, n'y appelle pas secondairement le pneumocoque qu'il fait pulluler.

*
* *

Les raisons que nous venons d'exposer nous permettent maintenant de formuler une définition motivée des virus cytotropes, dont la conception, à notre avis, s'impose aujourd'hui. Cette conception, d'ailleurs, procède directement de celle des épithélioses de M. Borrel, dont elle n'est qu'une compréhension plus large, plus étendue, rendue nécessaire par les connaissances acquises à l'heure actuelle sur cette question.

DÉFINITION. — CARACTÈRE PRINCIPAL. — *Les virus cytotropes sont des virus caractérisés avant tout par leur affinité exclusive pour le protoplasma des cellules vivantes, dans lesquelles seules ils peuvent cultiver, en provoquant l'excitation cinétique du noyau, puis la lyse cellulaire. Ils sont CYTOKINÉTIQUES et CYTOLYTIQUES.*

Ils sont incultivables sur les milieux de culture usuels faits de substances organiques mortes. Les maladies qu'ils provoquent présentent des lésions intra-cellulaires exclusives des cellules des trois feuillets du blastoderme et des cellules jeunes du mésenchyme.

CARACTÈRES SECONDAIRES. — A cette définition, il faut ajouter un certain nombre de qualités de deuxième plan, dont certaines peuvent se rencontrer chez d'autres virus microbiens.

Ils traversent les filtres de porcelaine et de collodion. — Ils sont détruits par la saponine et la chaleur. La bile détruit certains d'entre eux.

Ils sont invisibles. — Ils provoquent dans la cellule qu'ils parasitent l'apparition de corpuscules juxta-nucléaires, décomposables eux-mêmes en corpuscules secondaires ou initiaux extrêmement ténus, à la limite de la visibilité, susceptibles de se répandre dans le liquide issu des cellules dégénérées. Il est impossible à l'heure actuelle d'affirmer que ces corpuscules initiaux représentent le virus.

Les virus cytotropes ne provoquent pas les réactions inflammatoires, ni la nécrose du tissu conjonctif.

Ils ne sont pas propagés par des insectes, et la contagion des maladies qu'ils engendrent est directe. Certains sont saprophytes. — Ils sont inoculables facilement par voie intra-cellulaire, difficilement par d'autres voies.

En appliquant le critérium de cette définition fondée sur la pathologie générale aux maladies attribuées aux « virus filtrants », nous voyons qu'un certain nombre de ceux-ci seulement peuvent s'y soumettre d'une façon indiscutable; ce sont :

La fièvre aphteuse, la clavelée, l'épithélioma contagieux des oiseaux, la rage, l'anémie pernicieuse du cheval, la vaccine, l'acné varioliforme, la variole des chiens, le hog-choléra, la diphtérie des poules, le trachome, la variole, les oreillons, le sarcome de la poule, le bactériophage de d'Hérelle, les verrues, l'encéphalite léthargique, l'herpès.

Le virus de la poliomyélite de l'homme s'écarte par bien des points des précédents. Il détermine des lésions plus inflammatoires que ceux-ci; il éveille la réaction des polynucléaires; il est facilement inoculable par les voies sous-cutanée, sanguine et péritonéale, mais n'est pas inoculable par la peau ni par la cornée. Il n'est pas détruit par la bile. Tous ces arguments, plus encore que la notion du germe vu et cultivé par Levaditi et par Flexner, le différencient des virus cytotropes.

Par contre, le virus ourlien doit compter parmi ceux-ci, moins à cause des expériences de Mlle Wollstein, que par sa localisation sur les cellules glandulaires, parotide, testicule, etc., qu'il détruit sans suppuration, comme le fait est bien connu par l'orchite ourlienne, par sa localisation sur la cellule nerveuse, rare il est vrai, mais comparable sinon identique à celle de l'encéphalite léthargique, de la rage, de la vaccine, de l'herpès, et de la maladie des chiens.

Quant aux maladies telles que le rhume vulgaire, la peste des oiseaux, l'agalassie, la poliomyélite du cobaye, la mosaïque du tabac, elles sont trop peu étudiées pour qu'on puisse se prononcer.

Mais il faut délibérément rejeter du cadre des virus cytotropes, sans revenir ici sur la fièvre jaune et la péripleumonie des bovidés, les affections qui ne comportent point de lésions cellulaires cinétiques ou lytiques, comme la peste bovine, la scarlatine, la rougeole, la grippe (dont l'agent pathogène paraît au surplus être le *bact. pneumosintes*), le myxome du lapin, et celles qui, de plus, paraissent exiger un insecte comme hôte intermédiaire, les dengues, le typhus exanthématique, la Horse-sickness, la fièvre catarrhale du mouton.

* * *

Le groupe des virus cytotropes étant ainsi bien individualisé, on peut maintenant tenter de le subdiviser en catégories. Le meilleur critérium pour cette subdivision nous paraît être la prédominance de l'action excitante du virus, ou de son action lytique. Nous ne nous dissimulons pas combien cette base est fragile, la plupart de ces virus

possédant la double action. Néanmoins, provisoirement, nous pensons pouvoir proposer la classification suivante :

VIRUS CYTOTROPES.

I. — *Virus cytolytiques.*

- a) *Affinité épithéliale prédominante* (ÉPITHÉLIOSES : Fièvre aphteuse, variole, vaccine, clavelée, variole des chiens, herpès).
- b) *Affinité nerveuse prédominante* (V. NEUROTROPES) : Encéphalite léthargique¹, rage, oreillons².
- c) *Affinité endodermique* (?) : Hog-choléra, diphtérie aviaire.
- d) *Affinité mésenchymateuse prédominante* : Anémie pernicieuse du cheval.
- e) *Affinité microbienne* : Bactériophage.

II. — *Virus cytotinétiques.*

- a) *Épithéliaux* : Trachome, acné varioliforme, épithélioma contagieux des oiseaux³, verrues.
- b) *Mésenchymateux* : Sarcome de la poule.

De nombreux caractères de passage existent entre les diverses catégories de ce tableau : les épithélioses présentent occasionnellement une affinité nerveuse plus ou moins marquée, une affinité mésodermique fréquente (testicule, surrénale) ; les neurotropes ont une affinité mésodermique (testicule) ou endodermique (parotide, pancréas) pour la rage et les oreillons. — Le virus de l'anémie pernicieuse du cheval présente une analogie frappante avec le bactériophage. Le virus commun de la diphtérie aviaire et de l'épithélioma contagieux peut prendre place à la fois dans les deux groupes ; il s'apparente aussi au virus du Hog-choléra, par son action excitante remarquable sur les microbes saprophytes et son action particulière sur les cellules de l'endoderme. Nous verrons, au chapitre cancer, les rapports qui existent entre le virus de la verrue (tumeur épithéliale bénigne) et le virus du sarcome de la poule (tumeur mésenchymateuse maligne).

* * *

NATURE DES VIRUS CYTOTROPES. — Longtemps on a considéré que les virus « filtrants » étaient identiques aux autres microbes connus dont ils ne différaient que par la taille. On les a même doués hypothétiquement de mobilité, sous prétexte que les gros microbes mobiles traversent plus facilement les filtres que les microbes immobiles. Cette identité ne peut s'appliquer qu'aux virus filtrants ou filtrables qui sont pro-

1. Variété neurotrope de virus herpétique.

2. Rapproché de la rage à cause localisation parotidienne.

3. Diphtérie aviaire et *moluscum contagiosum* des oiseaux sont un même et seul virus.

bablement des spirochètes, ou à ceux qui déterminent l'inflammation banale. *Elle ne peut s'appliquer aux virus cytotropes*, qui diffèrent profondément de tous les microbes connus, bactéries ou protozoaires, par leur mode d'action si spéciale, par leur électivité si particulière pour le protoplasme des cellules vivantes. *Leur nature intime nous est totalement inconnue.*

On a mis en doute même leur nature vivante, animée : Beijerinck a considéré que le virus de la mosaïque du tabac était un « fluide » de nouvelle variété, non microbienne. Bordet, à propos du bactériophage, en a fait une propriété de la cellule parasitée. Ces hypothèses sont difficilement soutenables. D'Hérelle a montré à propos du bactériophage — qui nous a tant appris sur cette question — que ces virus sont doués non seulement de la faculté de se multiplier, mais encore du pouvoir d'assimilation, propriétés qu'on regarde comme la caractéristique de la vie. S'agit-il pour eux d'un nouvel aspect de la matière vivante ? Devons-nous, pour eux, modifier la conception que nous avons de la vie ? Nous n'en discuterons pas, et nous admettrons que les *virus cytotropes* sont des êtres doués de vie, différents de tous microbes connus, sans nous aventurer dans une discussion stérile sur le problème de la vie, qui est du domaine de la métaphysique.

II. — MÉNINGITE HERPÉTIQUE

L'inoculabilité de l'herpès a été démontrée pour la première fois en 1913, par Grüter. Partant d'un herpès de la cornée de l'homme, cet auteur en inocula la sérosité à la cornée du lapin, qui réagit par une kérato-conjonctivite vésiculaire. Cette expérience avait presque passé inaperçue, lorsque Lœwenstein, en 1919, la répéta et montra que non seulement l'herpès cornéen, mais encore tous les herpès symptomatiques, idiopathiques, récidivants, irritatifs, étaient inoculables à la cornée du lapin, le zona excepté.

Puis, de nombreux auteurs ont confirmé l'inoculabilité de l'herpès au lapin. L'inoculation à l'homme a été réussie par Teissier, Gastinel et Reilly.

La lésion obtenue est inoculable en série, non seulement de lapin à lapin, mais encore d'homme à homme (Teissier, Gastinel et Reilly). Le virus herpétique appartient à la catégorie des virus invisibles, incultivables sur les milieux de culture ordinaires ; il filtre à travers les bougies de porcelaine. C'est un virus cytotrope.

Il est donc hors de doute, à l'heure actuelle, que *l'herpès est une maladie infectieuse, contagieuse, inoculable.*

Dans les premiers essais d'inoculation, les expérimentateurs s'aperçurent que, dans certains cas, au lieu de rester localisé à la conjonctive inoculée, le virus diffusait dans le système nerveux et produisait des accidents d'encéphalite, ou d'encéphalo-myélite, suivis de mort (Dœrr et Vöchting). Ces constatations, confirmées par Luger et Lauda,

Stoker, Blanc et Caminopetros, Levaditi, ont conduit à admettre que le virus se propage de l'œil au cerveau par la voie nerveuse, c'est-à-dire par le tronc même du nerf optique.

* * *

Il semble que, dans ces conditions, l'herpès puisse donner chez l'homme des complications nerveuses tout comme chez l'animal et, de fait, ces complications n'ont pas échappé à l'attention des cliniciens. Depuis longtemps, les auteurs ont signalé des névralgies plus ou moins intenses accompagnées de poussées d'herpès. L'*herpès névralgique* de Mauriac est caractérisé par des douleurs violentes dans la région génito-anale, une névralgie sciatique, une sensation de courbature au niveau des lombes, du ténisme, du spasme des sphincters, avant et pendant l'éruption herpétique.

Dès 1904, Ravaut et Darré, frappés de cette participation du système nerveux au tableau clinique de l'herpès, ont eu l'idée de rechercher s'il n'existait pas une réaction du liquide céphalo-rachidien dans ces formes. Ils ont constaté, dans 21 cas d'herpès génital, une réaction nette du liquide céphalo-rachidien, plus ou moins intense, sur 26 cas examinés. Cette réaction consiste en une légère augmentation de l'albumine qui peut atteindre 0 gr. 50 et une lymphocytose nette. Elle persiste pendant quelques semaines dans le liquide céphalo-rachidien.

Après la découverte du virus de l'herpès, Ravaut reprit ses recherches avec Rabeau, et, en 1921, les compléta en inoculant le liquide céphalo-rachidien d'un certain nombre d'herpétiques à la cornée ou dans le cerveau du lapin. L'expérience réussit pleinement et le liquide céphalo-rachidien provoqua l'herpès de la cornée et l'encéphalite chez le lapin. On peut donc conclure que l'herpès humain est une infection généralisée qui atteint le système nerveux central et provoque une méningite. Cette méningite reste fruste et ce n'est que la ponction lombaire, l'inoculation à l'animal qui la mettent en évidence.

Peut-elle prendre une allure plus grave, ou plutôt, peut-elle se révéler au clinicien par les signes habituels de la méningite chez l'homme? Nous le croyons et nous avons observé un cas qui vient établir le trait d'union entre le fait expérimental et le fait clinique. Malheureusement, l'observation que nous avons recueillie était antérieure de quelques mois à la découverte du virus de l'herpès et il y manque la confirmation de l'inoculation au lapin. Cependant, les conditions de l'observation clinique sont telles que l'interprétation de cette observation ne peut guère laisser de doutes sur la nature herpétique de la méningite que nous avons observée.

Il s'agit d'une dame âgée de trente-deux ans, qui, en mai 1919, nous appelle en se plaignant de céphalalgie violente et de fièvre. Elle nous raconte que, la semaine précédente, elle a présenté une phase de fatigue avec céphalalgie et, au même moment, des poussées d'herpès successives dans la bouche. Actuellement, une éruption d'herpès vient de faire son apparition à la région vulvaire; on ne trouve plus de traces de vésicules ni d'exulcérations à la bouche; mais, à la vulve, il existe une dizaine de petites exulcérations superficielles, circulaires, extrêmement douloureuses, dont quelques-unes portent encore

des traces de vésicules affaissées. Les ganglions inguinaux sont légèrement tuméfiés, la température est de 39°. Ce qui a déterminé la maladie à nous appeler, c'est, outre sa céphalagie, une impossibilité de remuer la tête qui a débuté la veille. La malade présente, en effet, une raideur de la nuque très marquée. La tête est rejetée en arrière et creuse une dépression dans l'oreiller. La flexion est douloureuse et impossible; on ne peut rapprocher le menton à plus de 10 cent. de la paroi thoracique; les mouvements de latéralité sont également très limités. La raideur s'étend à la colonne vertébrale, la malade ne peut se fléchir en avant qu'avec difficulté; enfin, il existe un signe de Kernig manifeste et très marqué; dans la position assise les jambes se fléchissent et il est impossible de les étendre sans que la malade retombe sur son lit comme un ressort. Les réflexes sont normaux, il n'y a pas d'hyperesthésie cutanée; la lucidité d'esprit est parfaite. L'examen des autres viscères est négatif; l'auscultation du poumon, du cœur, l'exploration de l'abdomen, ne révèlent aucune localisation anormale. Le pouls est relativement lent et bat à 80. L'examen des yeux est négatif; les pupilles sont égales, réagissent bien à la lumière et à la distance; il n'y a pas de paralysie oculaire; il n'y a pas de mouvements myocloniques, ni à la face, ni aux membres; la malade n'est pas somnolente, non plus agitée; elle est très légèrement constipée, c'est-à-dire qu'ayant deux ou trois selles habituelles dans la journée à l'état normal, elle ne va plus que difficilement à la selle une fois par jour. Il n'y a pas d'état nauséux, pas de vomissements. L'appétit est diminué.

En présence de ce tableau clinique qui réalise celui d'une méningite fruste, et devant les signes négatifs pouvant faire penser à une encéphalite léthargique, nous pratiquons une ponction lombaire, croyant à une méningite cérébro-spinale; le liquide est clair, sous pression légère, il ne renferme pas de coagulum fibrineux. A l'examen à la cellule de Nageotte, nous y trouvons 15 lymphocytes par millim. cube. A la centrifugation et après coloration, il n'y a, ni polynucléaires, ni microbes; pas de méningocoques, pas de bacilles tuberculeux, pas d'autres microbes. L'albumine est augmentée et atteint le chiffre de 0 gr. 50. La culture du liquide céphalo-rachidien, tant sur gélose-ascite que sur sang gélosé, est restée négative. Les repiquages de gélose-ascite sur gélose-ascite sont également restés stériles.

L'évolution de la maladie s'est faite simplement vers la guérison. La température, après avoir oscillé deux ou trois jours entre 38° et 38°5, descendit progressivement, en lysis jusqu'à la normale, le syndrome méningé persista pendant presque tout ce temps et disparut à la défervescence; l'herpès local s'était déjà cicatrisé. Cette malade, depuis, n'a pas présenté d'autres phénomènes; aucune séquelle n'a été observée, bien que quatre ans se soient écoulés depuis cette époque.

L'observation peut se résumer ainsi : herpès buccal, suivi d'herpès vulvaire; au cours de cette seconde localisation, apparition d'un syndrome méningé net, caractérisé par la céphalalgie, une légère constipation, et surtout la contracture des muscles de la colonne vertébrale, raideur de la nuque, signe de Kernig; réaction lymphocytaire du liquide céphalo-rachidien, sans germe microbien visible ni cultivable; guérison simple et sans complications.

* * *

Cette observation présente, à notre avis, un double intérêt. En premier lieu, elle pose un problème de clinique pratique. D'autre part, elle ouvre des horizons nouveaux de pathologie générale.

A. PHILIBERT.

18

AU POINT DE VUE CLINIQUE, il est fort important de savoir que l'herpès peut se compliquer d'une méningite due au seul virus herpétique, dont le pronostic semble bénin, mais qui, au début, se présente sous l'aspect de n'importe quel syndrome méningé, et serait immanquablement attribué à une autre infection, — accompagnée d'herpès.

La méningite herpétique *pure*, au sens clinique, est rare. Elle n'est peut-être pas exceptionnelle si l'on veut y penser. Quel est le praticien qui n'ait souvenance dans sa carrière d'avoir observé tel cas de méningite dont les prémisses semblaient inquiétantes, et qui à sa grande surprise, a guéri simplement? Le terme de *méningisme* naguère, a dissimulé beaucoup de méningites bénignes et frustres, dont nous connaissons aujourd'hui la réalité. Peut-être a-t-il englobé également des cas de méningite herpétique.

*
* *

Notre observation ne présente pas seulement un intérêt clinique, elle permet d'envisager des problèmes plus complexes de PATHOLOGIE GÉNÉRALE.

La réalité d'une méningite herpétique, consistant non plus seulement en une réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien, en une simple céphalalgie, mais allant jusqu'à produire la contracture, corollaire de l'irritation des centres nerveux, élargit la question et pose le problème de l'infection herpétique des centres nerveux. Ce n'est plus seulement chez le lapin, comme l'expérimentation l'a montré, mais chez l'homme qu'il faut envisager l'infection herpétique à affinité élective pour les épithéliums et les centres nerveux, et il faut considérer l'herpès comme une infection épithéliale qui peut présenter, au nombre de ses complications, une méningite et même une encéphalo-myéélite provoquée par la seule action du virus de l'herpès.

Certains faits que nous avons observés récemment, à l'occasion de quelques cas d'herpès à allure d'épidémie saisonnière, nous font présumer que le virus peut se fixer même sur certains noyaux de l'axe cérébro-spinal. Le fait suivant, en particulier, montre que le virus herpétique peut être rendu responsable de certains méfaits sur les centres nerveux.

Une dame X..., âgée de 58 ans, est sujette depuis plus de 20 ans à des poussées d'herpès récidivant, s'accompagnant de névralgies; il s'agit tantôt d'une poussée d'herpès génital, tantôt d'herpès buccal — jamais d'herpès cutané. Le nombre des vésicules est parfois considérable pour certaines éruptions et nous avons vu, lors de certaines poussées, la bouche, le voile, les piliers, le pharynx, etc., couverts de vésicules. Parfois même une douleur atroce, sensation de chaleur le long de l'œsophage, nous a fait supposer que l'herpès avait envahi cet organe. Cette dame est sujette à des troubles intestinaux: coliques, diarrhée, sensibilité habituelle des côlons, le tout s'exaspérant au moment des poussées d'herpès. Certaines poussées génitales se sont accompagnées, comme dans l'herpès de Mauriac, de névralgies dans la zone génitale, et de crises de contracture vaginale très douloureuses. Les éruptions d'herpès étaient fébriles autrefois; peu à peu, la réaction thermique s'est atténuée, et c'est aujourd'hui presque sans fièvre que se manifestent les poussées, même lorsqu'elles sont très intenses. Elles surviennent, à l'heure actuelle, sans cause appréciable.

La malade a présenté au mois de mai dernier une poussée violente d'herpès intéressant toute la bouche et le pharynx. En même temps, elle a ressenti toute une gamme de névralgies à localisations insolites ; névralgie du plexus brachial, provoquant des douleurs irradiant dans les bras et dans les doigts, névralgies du plexus cervical, se traduisant par des douleurs du cou et de la partie supérieure du thorax, et en particulier une névralgie phrénique double, caractérisée par une douleur localisée au devant des deux scalènes et prédominant à gauche par une sensibilité très marquée de la région précordiale et par les points diaphragmatiques (bouton de Guéneru de Mussy).

En même temps, cette dame, qui n'a jamais présenté de troubles cardiaques, qui n'a pas de lésions orificielles, pas de syphilis antérieure, pas d'hypertension habituelle, a présenté brusquement des troubles graves du rythme du cœur, de la tachycardie habituelle à 120 pulsations, avec des crises paroxystiques à début brutal accompagnées d'angor et de douleurs violentes irradiées dans les deux bras, crises suivies de lipothymie. La tension artérielle au Vaquez-Laubry était, dans l'intervalle des crises, de 15-8.

Tous ces symptômes cardiaques se sont amendés en une quinzaine de jours, en même temps que la névralgie phrénique, la poussée d'herpès, etc... Il va sans dire qu'il n'y avait aucun autre signe fonctionnel ou physique du côté du poumon, du foie, etc.

On peut se demander en observant aujourd'hui un tel fait, si cette infection presque chronique par le virus herpétique n'a pas abouti chez cette malade à un stade où le virus herpétique a tenté d'envahir les centres médullaires et bulbaires par la voie des nerfs.

* * *

La méningite herpétique *pure* pose, à un autre point de vue, en pathologie générale, un problème plus complexe encore.

Ce n'est pas sans raison que nous employons l'épithète « pure » accolée au cas de méningite herpétique que nous avons rapporté.

Nous connaissons, en effet, de nombreuses méningites aiguës à méningocoque ou à pneumocoque au cours desquelles une éruption d'herpès apparaît. Celui-ci est si fréquent dans la méningite cérébro-spinale qu'il en devient presque un signe diagnostic. Herpès symptomatique, disait-on autrefois. Virus herpétique spécifique associé au méningocoque, doit-on dire aujourd'hui, puisque cet herpès ne diffère pas de l'herpès idiopathique, et donne comme celui-ci la maladie herpétique au lapin (kératite et encéphalite) transmissible en série.

Or, on ne peut manquer de remarquer que l'herpès s'associe plus volontiers avec certains microbes qu'avec d'autres. Le méningocoque et le pneumocoque viennent en première ligne dans cette association.

Il est légitime de se demander quelles sont les raisons et les règles qui régissent cette association.

Le virus herpétique — Levaditi l'a montré — existe à l'état saprophytique sur les muqueuses buccales et génitales de certains individus.

Une intoxication (antipyrine), une irritation (coït), une perturbation physiologique (herpès cataménial), etc., réveillent la virulence du virus herpétique latent qui devient pathogène.

L'infection méningococcique — ou pneumococcique — crée-t-elle de même des conditions qui augmentent subitement la virulence du virus herpétique saprophytique et fait-elle aussi éclore les vésicules d'herpès « critique » ? Vallée et Carré ont montré, dans des expériences remarquables sur un autre virus filtrant, celui de la fièvre aphteuse des bovidés, comparable à celui de l'herpès, que ce virus était susceptible d'être absorbé par des globules rouges et même des microbes, en l'espèce le staphylocoque.

Ces staphylocoques ainsi maquillés, inoculés, même après lavage, à l'animal, produisent les vésicules aphteuses. Ainsi voyons-nous qu'un microbe peut véhiculer un virus invisible, le transporter au loin, et lui permettre de faire ainsi apparaître sa lésion caractéristique.

Ne faut-il pas plutôt renverser le problème et penser que l'augmentation de virulence du virus herpétique provoque la maladie herpétique et crée un terrain favorable à la pullulation de certains germes comme le méningocoque et le pneumocoque ? Nous connaissons des faits de cet ordre en pathologie ; le virus filtrant de la variole — autre épithéliose — crée les conditions favorables à la pullulation du streptocoque, agent des complications de la variole ; celui de la vaccine réveille la latence du staphylocoque ; celui du choléra des pores fait pulluler un bâtonnet voisin du coli-bacille, qui va créer les complications de la maladie. Nicolle a désigné ces germes qui viennent pulluler secondairement à un virus réel sous le nom de *virus de sortie*.

On peut donc concevoir que la *méningite cérébro-spinale n'est qu'une méningite herpétique compliquée par la pullulation secondaire du méningocoque*, hypothèse d'autant plus plausible que le virus herpétique est doué d'un pouvoir de propagation particulier pour le système nerveux, pouvoir que ne possède, à notre connaissance, aucun coccus.

Le virus herpétique, ayant utilisé les rails que constituent pour lui les cylindraxes des nerfs, va imprégner les centres nerveux et les méninges et en fait un milieu favorable à la localisation facile du méningocoque.

On peut se demander même s'il s'agit d'une *association fortuite* ou si, pour le méningocoque, il ne s'agit pas d'une *symbiose obligatoire*. Tout comme dans la fable du bon La Fontaine, l'aveugle et le paralytique se réunissent pour s'entraider, *virus herpétique et méningocoque se symbiosent pour créer la méningite cérébro-spinale*.

Dans le même ordre d'idées, la *pneumonie pourrait être considérée comme une localisation du virus herpétique à l'épithélium alvéolaire du poumon permettant secondairement la localisation superficielle du pneumocoque dans l'alvéole*.

Les problèmes que posent chaque jour la notion des virus invisibles, filtrables — dits filtrants — atteignent une ampleur à laquelle le virus herpétique, virus humain, contribue d'une façon particulièrement importante.

II. — CANCER

- I. — Contribution au problème de la chimiothérapie des tumeurs de A. V. Wassermann, M. Wassermann et F. Keysser. Traduction. *Progrès Médical*, 20 janvier 1912.
- II. — Les ferments de défense d'Aderhalden envisagés au point de vue du diagnostic. *Progrès Médical*, 31 janvier 1914.
- III. — Immunité dans le cancer. *Progrès Médical*, 11 avril 1914.
- IV. — Le cancer est-il de nature infectieuse? *Bulletin Médical*, 39^e année, n° 51. Merc. 16 déc. 1925, p. 1577.

PROBLÈME DE LA NATURE INFECTIEUSE DU CANCER

La cause du cancer est encore très discutée et les partisans de l'origine cellulaire sont aussi nombreux que les partisans de l'origine infectieuse de cette maladie. De nombreux faits ont été accumulés de part et d'autre. Les théories infectieuses ont trouvé une preuve importante dans les belles découvertes de Peyton Rous sur le sarcome infectieux de la poule, mais les anatomo-pathologistes établissent encore une différence profonde entre le sarcome et l'épithélioma et, si la notion de l'infection trouve volontiers crédit pour le sarcome il n'en est pas de même pour l'épithélioma, dont aucun fait certain n'affirme la nature infectieuse.

En nous appuyant sur des notions tirées de la bactériologie, nous avons cherché à comprendre comment pourrait être envisagée la notion d'infection microbienne du cancer même épithélial.

Le cancer est une maladie très particulière qui est caractérisée, avant tout, par la multiplication désordonnée, précocé et anarchique d'une cellule ou d'un groupe de cellules hautement différenciées. Cette cellule, affranchie de sa destination première, ne remplissant plus le rôle physiologique qui lui est assigné est devenue, en quelque sorte, étrangère à l'organisme et n'a plus qu'une seule tendance qui est la reproduction. Cette reproduction exagérée aboutit à la production de tumeurs plus ou moins volumineuses, capables de se généraliser par métastases et de tuer par cachexie.

Nous avons montré qu'il est impossible de supposer qu'un tel processus soit le fait d'un *microbe visible connu ou inconnu* à quelque variété qu'il appartienne. Non seulement les microbes de cette catégorie proposés comme cause du cancer, qu'ils se rattachent aux bactéries, aux champignons ou aux spirochètes ne peuvent pas être retenus mais, encore, on peut affirmer, selon nous, que le microbe du cancer, s'il existe, *n'appartient pas à cette catégorie de germes*. Tous les germes pathogènes visibles connus provoquent des processus complètement différents du processus cancéreux : les lésions inflammatoires déterminées par eux consistent en congestion, exsudation séreuse, albumineuse, fibrineuse, diapédèse et phagocytose; où qu'il siège, ce processus inflammatoire a toujours pour substratum primitif, la réaction du tissu conjonctif ou, si l'on veut parler la langue des biologistes, la cavité générale de Baër. La suppuration est le mode principal de réaction de l'organisme à l'action de ces microbes. Certains de ceux-ci peuvent ajouter à ce processus une action nécrosante sur les tissus, comme le bacille de la peste, le staphylocoque et surtout les agents de la gangrène; d'autres produisent une nécrose particulière, qui porte le nom de caséification, comme le bacille tuberculeux. Parfois ces microbes passent dans le sang ou dans les vaisseaux et viennent provoquer dans ceux-ci des lésions inflammatoires de même nature, et s'ils se localisent des lésions suppuratives, gangréneuses, caséuses, etc... analogues à celle qu'ils produisent au point de pénétration. Par contre *aucun de ces microbes visibles*, ni les cocci, ni les bâtonnets, ni les spirochètes, ni les champignons n'attaque primitivement les cellules nobles, les cellules hautement différenciées comme les cellules parenchymateuses ou épithéliales; aucun, surtout ne provoque, même sur le tissu conjonctif, le *déclanchement de la karyokynèse des éléments cellulaires*, aboutissant à la reproduction accélérée des cellules qui est une des grosses caractéristiques du cancer. Il serait donc vain, aujourd'hui, de chercher parmi ces microbes la cause du cancer; si le cancer est infectieux, ce n'est pas parmi les virus visibles qu'il faut tenter d'en découvrir le parasite; ce n'est pas parmi les bactéries.

Pour des raisons analogues, il est impossible, selon nous, de penser que le cancer soit provoqué par des parasites de l'ordre des protozoaires : ni les sporozoaires, ni les amibes, ni les flagellates ne provoquent dans les lésions connues qu'ils déterminent la karyokinèse répétée de cellules différenciées.

Si donc on veut supposer une cause infectieuse au cancer, c'est dans le groupe des microbes invisibles qu'il faut chercher le parasite. Cette théorie a été, pour la première fois, brillamment soutenue par Borrel qui, frappé de l'affinité purement épithéliale des « virus filtrants » que l'on venait de découvrir, remarquant, en outre que, dans les maladies qu'ils provoquent, on peut observer des processus de karyokinèse répétée aboutissant à des formations adénomateuses, a, en 1905, rapproché le processus cancéreux de ces processus épithéliaux et proposé le nom d'épithélioses pour les maladies déterminées par cette nouvelle catégorie de virus.

La découverte de P. Rous sur le sarcome infectieux de la poule est venue, en 1910, apporter une preuve certaine de la réalité de ces virus filtrants invisibles dans la

production des lésions cancéreuses; le sarcome de la poule est, en effet, une tumeur maligne, faisant des métastases, tuant par cachexie, susceptible d'être greffée; P. Rous, en broyant, puis filtrant la tumeur sur bougie de porcelaine, reproduit, avec ce filtrat, la maladie chez l'animal. Il s'agit bien d'un virus, car le filtrant, conservé, est actif après mélange de plusieurs mois avec la glycérine ou après dessiccation, mais perd son activité quand il est chauffé à 55°, ou soumis à l'action de la saponine.

La contradiction qui existe entre les épithélioses de Borrel et le sarcome infectieux de la poule, qui n'est pas un épithélioma, n'est qu'apparente; en effet, les virus filtrants des épithélioses sont susceptibles de produire la pullulation cellulaire, non seulement dans les cellules épithéliales, mais encore dans les tissus mésodermiques, comme le testicule par exemple, ainsi que l'avait vu Borrel lui-même.

Nous avons vu qu'en réalité, la notion des virus cytotropes, que nous avons apportée en bactériologie, permet d'élargir la conception de Borrel. Ces virus, en effet, qui sont incapables de produire l'inflammation, sont incultivables sur les milieux de culture usuels, mais ils végètent dans le protoplasma de la cellule vivante et exclusivement de cette façon. Ces virus cytotropes, parasites exclusifs du protoplasma, s'en nourrissent et provoquent deux altérations capitales : d'abord la multiplication rapide du noyau, la karyokinèse, en second lieu la lyse cellulaire. Ils sont inoculables par la voie intra-cellulaire mais non par une autre voie; lorsqu'ils pénètrent par une autre voie, ils viennent se fixer sur le protoplasma d'une cellule qui a subi un traumatisme, une lésion quelconque; mais, s'ils ne peuvent se fixer sur les cellules pour lesquelles ils n'ont point d'affinité, ils peuvent être *absorbés* momentanément par d'autres éléments cellulaires qui les hébergent passagèrement, tels que les globules rouges, ainsi que l'ont montré Vallée et Carré.

Le cancer, le fait est démontré pour le sarcome de la poule, s'il est infectieux, doit donc être provoqué par un virus cytotrope. Il est vain, dans ces conditions de chercher à le cultiver sur les milieux usuels et les « cultures » du virus du sarcome de la poule de Carrel ou de Gye et Barnard ne sont, en réalité, que des cultures *in vitro*, dans des cellules vivantes.

Il existe, en outre, pour le cancer épithélial, des faits qui permettent de supposer qu'il pourrait être dû à un virus cytotrope. Parmi les maladies connues déterminées par ces virus, il en est, comme la verrue, ou le papillome de l'homme dont la comparaison avec le cancer est des plus suggestives. Le papillome ne diffère guère histologiquement du cancer que par l'intégrité de la basale, l'absence de généralisations, de métastases, mais sa structure, son accroissement rapide, sont presque semblables à ceux du cancer; on sait d'ailleurs que la transformation d'un papillome bénin en épithélioma est fréquemment observée.

D'autre part, lorsqu'on cherche à reproduire le cancer expérimental par l'action du goudron ou l'ingestion de blattes, on obtient tantôt un papillome, tantôt un cancer, tantôt un papillome qui s'épithéliomatise ultérieurement. Roussy, dans ses expériences sur le cancer du goudron, obtient un pourcentage important de papillomes;

Fibiger, dans le cancer spiroptérien expérimental du rat obtient le plus souvent également des papillomes qui s'épithéliomatisent parfois et, plus rarement, directement des épithéliomas. Ainsi la même cause peut donc produire les deux lésions. Or, le papillome est dû à un virus cytotrope, comme le fait a été démontré par Wile et Kingery.

D'autre part, aucun fait ne s'oppose à ce que l'épithélioma soit considéré comme de nature infectieuse et cytotrope. La spécificité zoologique n'est pas en contradiction avec cette hypothèse; le sarcome de la poule, d'ailleurs, satisfait à cette loi; bien qu'il soit infectieux, il est impossible de l'inoculer au pigeon et, à plus forte raison, aux mammifères. Mais nous connaissons en bactériologie de ces spécificités rigoureuses, de ces adaptations propres à une espèce et il n'y a rien de choquant dans le fait de les voir un peu plus marquées pour le cancer que pour les autres maladies. L'impossibilité d'inoculer la plupart des épithéliomas, tandis que la greffe en est possible peut venir de ce fait que l'inoculation n'a pas été pratiquée, jusqu'à présent, avec les conditions requises pour cette catégorie de virus : il faut, en effet, pour ces parasites cytotropes, semble-t-il, que l'inoculation soit portée à l'intérieur d'une cellule qui, cependant, reste vivante, condition expérimentale difficile à réaliser volontairement.

Cette variété d'inoculation pourrait d'ailleurs être envisagée dans les faits, aujourd'hui nombreux, où la greffe d'un épithélioma a donné naissance à une tumeur sarcomateuse. Ces faits, qui pourraient recevoir une autre explication, peuvent aussi bien être dus à l'inoculation de la cellule conjonctive par le virus épithélial libéré au moment de la mort du greffon.

Le fait même que l'épithélioma a été reproduit par des procédés physiques ou par des caustiques, tels que le goudron, n'est pas non plus en opposition avec sa nature infectieuse : il faut remarquer que le cancéreux paraît trouver l'origine de son cancer en lui-même et ce fait permet de supposer avec quelque vraisemblance que le virus cancéreux, s'il existe, est susceptible de végéter sous la forme saprophytique. Dès lors, lorsqu'une action mécanique, physique ou chimique, produira une minime altération des cellules épithéliales, cette minime altération pourra suffire à créer les conditions requises à la pullulation du virus dans le protoplasma; à l'inoculation intracellulaire, cette action chimique ou physique aura réalisé les conditions d'inoculation nécessaires au virus cytotrope.

La résistance individuelle même, qui est absolue chez certaines souris soumises à l'action du goudron (Roussy), pourrait être interprétée comme l'absence de ce virus saprophytique chez elles.

Mais, comme nous l'avons écrit, ces raisons sont-elles suffisantes pour généraliser et conclure que le cas particulier du cancer de la poule doive s'étendre à tous les autres? Nous ne le croyons pas.

Si l'on considère d'un point de vue plus général les causes qui provoquent la reproduction cellulaire, on voit que celles-ci peuvent être de nature différente; les très belles recherches de Loeb et de Yves Delage sur la parthénogénèse expérimentale nous ont, à ce point de vue, ouvert des horizons nouveaux. Laissant de côté la parthé-

nogénèse naturelle¹ considérons que l'œuf non parthénogénétique exige pour se développer d'être fécondé ; l'union avec le spermatozoïde, après expulsion des globules polaires, est indispensable pour déclancher la segmentation. Or, expérimentalement, Loeb et Yves Delage, en agissant avant l'expulsion du deuxième globule polaire, c'est-à-dire avant que la réduction chromatique soit assurée, ont pu obtenir la fécondation artificielle, c'est-à-dire provoquer la segmentation de l'œuf non fécondé au moyen de solution saline, solution d'acide butyrique dilué, etc.... Ils ont ainsi réalisé la parthénogénèse expérimentale sur des œufs naturellement non parthénogénétiques, les œufs d'oursins, qui aboutissent ainsi, sans fécondation naturelle, à des larves.

Ainsi donc, le processus de la segmentation peut être déclanché *naturellement* pour l'œuf par le spermatozoïde qui, si nous voulons parler le langage du cancer, en sera le parasite cytotrope, et, *artificiellement*, par une simple action physico-chimique (modification de concentration du noyau, action d'acides dilués, etc.) remplissant ainsi le rôle du parasite. Cette expérience est trop importante pour que, dans le cancer dont le caractère primordial est la segmentation rapide des cellules, on ne puisse penser que plusieurs causes soient capables de réaliser les mêmes effets et, en particulier, des causes physico-chimiques qui peuvent modifier la cinétique cellulaire.

1. On sait que la parthénogénèse naturelle est le développement complet d'un œuf sans fécondation.

III

BACTÉRIOPHAGE

SON APPLICATION THÉRAPEUTIQUE

- I. — Le principe bactériophage. (Phénomène de d'Hérelle). *Rapport Soc. de Pathologie, Revue de Pathologie comparée*, 5 novembre 1921, n° 192, 21^e année, p. 535.
- II. — Un cas de pyélonéphrite gravidique traitée par le bactériophage de d'Hérelle. *Soc. Méd. Hôp. Séance du 21 juillet 1922. Bulletin de la Soc. Méd. Hôp.*, n° 25, 27 juillet 1922, p. 44-51. (En collaboration avec Coucoux et Cordey.)
- III. — Les applications thérapeutiques du bactériophage de d'Hérelle. *Collection des Travaux de Pathologie comparée*, 1923. (En collaboration avec Hauduroy et Cordey.)
- IV. — Le rôle du bactériophage de d'Hérelle dans l'immunité. *Soc. de Pathol. comparée. Séance du 13 novembre 1923, Revue de Pathologie comparée*, 20 décembre 1923, p. 767. (En collaboration avec Hauduroy.)
- V. — Le principe bactériophage (bactériophage de d'Hérelle). Immunité, vaccination. *La Médecine*, 5^e année, n° 3, décembre 1923, p. 191.
- VI. — Ce qu'un praticien doit savoir du bactériophage de d'Hérelle et de ses applications thérapeutiques. *Clinique et laboratoire*, 20 janvier 1924, p. 6.
- VII. — Bactériophage de d'Hérelle. *Traité de Médecine*, Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix. Tome XV, Maladies à virus connu, 2^e édition (sous presse).

I. — GÉNÉRALITÉS

En 1917, d'Hérelle a découvert une nouvelle forme de lyse microbienne, indépendante du jeu des alexines et des sensibilisatrices, due à un principe inconnu, traversant les filtres, auquel il a donné le nom : bactériophage.

Au retour de la guerre, nous nous sommes mis à l'étude du bactériophage et nous avons

présenté, sous forme de rapport à la Société de Pathologie comparée en octobre 1921, un exposé des connaissances acquises à ce moment sur le phénomène de d'Hérelle. En continuant nos recherches sur le Bactériophage, nous avons inspiré la thèse de notre élève Caublot, et pu mettre ainsi en évidence le phénomène de l'adsorption du Bactériophage par les microbes vivants qu'il ne lyse pas. Nous avons ensuite envisagé dans un autre rapport le problème du rôle du Bactériophage dans l'immunité, et dans la guérison spontanée des maladies. Mais c'est surtout vers l'application thérapeutique du Bactériophage, aux maladies humaines que nos efforts se sont tournés, et nous avons été les premiers, à Paris, avec Courcoux et F. Cordey, à appliquer le Bactériophage en clinique humaine aux coli-bacillooses urinaires en juillet 1922.

*
* *

Le fait essentiel de la découverte de d'Hérelle consiste en l'existence dans les selles de convalescents de dysenterie d'un principe, d'une substance qui, ajoutée à une culture microbienne appropriée détruit celle-ci à la température de 37° et cette substance est transmissible de cette culture lysée à une culture qu'elle lysera; et ceci indéfiniment. Dans ses premières publications, d'Hérelle ayant pu faire ainsi 935 passages: nous en avons nous-mêmes fait des centaines.

Le phénomène de lyse constaté pour la dysenterie, a été retrouvé par d'Hérelle dans d'autres affections: il a pu déceler le bactériophage dans les selles filtrées de l'homme et de l'animal, au décours des maladies suivantes: fièvre typhoïde, typhus des souris, hog choléra, typhose aviaire, peste des oiseaux, barbone des buffles, etc.

On peut considérer, à l'heure actuelle, que le bactériophage rentre dans la catégorie des virus cytotropes proposée par nous et qui englobe une partie des anciens virus dits filtrants, dont il a tous les caractères. C'est même, aujourd'hui, le virus cytotrope qui a été le plus étudié et qui a même fait faire un grand pas à la connaissance générale de ceux-ci.

Le bactériophage présente, en effet, les caractères suivants:

1° Il est filtrable et agit après filtration sur les bougies de porcelaine (Chamberland L. 5 et Berkefeld).

2° Il est invisible: lorsqu'on examine à l'ultra-microscope une émulsion de bacilles sensibles, par exemple de bacilles de Shiga, additionnée de bactériophage, on voit les microbes se gonfler et présenter à leur intérieur des granulations dont la forme est inappréciable et qui deviennent libres dans le liquide après l'éclatement des bâtonnets. Encore n'est-on pas certain que ces granulations, qui sont à la limite de la visibilité, représentent le bactériophage.

3° Il est incultivable sur les milieux de culture usuels et même les milieux compliqués; ensemencé dans un bouillon stérile, il meurt, c'est-à-dire qu'il perd complètement ses propriétés.

4° Il n'est cultivable que dans le protoplasma vivant et n'agit en effet que sur *les microbes vivants*. Il est sans action sur les microbes tués, qu'il ne lyse pas et, dans une

émulsion de microbes tués ensemencée, le bactériophage perd rapidement ses propriétés.

Il se manifeste sur les microbes vivants en les lysant. Il est donc à la fois cytotrope et *cytolytique* ; mais il semble qu'au début de son action il soit susceptible tout d'abord de favoriser légèrement la prolifération microbienne. Une culture microbienne, additionnée de bactériophage, passe par une série de phases successives pendant lesquelles tantôt le milieu se trouble puis, ensuite, s'éclaircit : il y aurait donc possibilité, dans certains cas, de la double action du virus cytotrope excitatrice de la reproduction (cyto-cinétique), puis destructrice du protoplasma ; cette dernière est, en tous cas, la plus manifeste.

5° Il résiste, comme les virus cytotropes, à l'action de la glycérine et aussi de l'acétone, du chloroforme, du fluorure de sodium à 1 (Kabéshima), à 2,5 (G. Eliava et E. Pozerski) à l'acide phénique à 2,5. Mais, fait capital dont nous retrouverons l'importance quand nous parlerons des applications thérapeutiques, il est détruit par les sels de quinine : chlorhydrate neutre ou acide à 0,75 à 1, comme l'ont montré Eliava et Pozerski, à l'optochine, aux dérivés de la quinine, comme l'a montré Jansen.

6° Le bactériophage agit, en général, électivement sur le microbe qui a provoqué l'infection et c'est ainsi que le bactériophage isolé à la convalescence des selles d'un dysentérique agit au mieux sur le bacille dysentérique isolé auparavant des selles du même malade. Il y a donc une certaine spécificité ou plutôt, une certaine adaptation entre le bactériophage et le microbe et même la race sensible. On trouve des bactériophages spécifiques isolables directement dans le cas de maladies pour le bacille de Shiga, d'Eberth, le *bactérium coli*, le bacille pesteux, le staphylocoque, le bacille de Friedlaender, le bacille pyocyanique et, pour les maladies animales, bacille typhimurium, le *bacterium cholerae* snum, le *bacterium sanguinarium* (typhose aviaire) le bacille du barbone des buffles.

Pourtant cette spécificité n'est pas absolument rigoureuse et, souvent, un bactériophage isolé est susceptible de détruire plusieurs espèces microbiennes en outre de celles qui appartiennent à la maladie dont il a été isolé.

D'autre part, il est possible d'adapter, par une accoutumance progressive et des repiquages quotidiens un bactériophage naturellement actif sur une espèce microbienne à une autre espèce microbienne, un bactériophage actif sur une race microbienne à une autre race microbienne. Une fois cette adaptation faite, la lyse se produit en série dans les cultures de la nouvelle race adaptée.

La possibilité de l'adaptation dépend avant tout de l'espèce microbienne. Le bacille dysentérique paraît être le plus susceptible de s'adapter un bactériophage étranger. Par contre, il paraît très difficile, sinon impossible d'adapter un bactériophage d'un groupe d'espèces bien différenciées à un autre groupe d'espèces bien différenciées. C'est ainsi qu'il est presque impossible d'adapter un bactériophage anti-dysentérique au staphylocoque et inversement, un bactériophage anti-staphylococcique au dysentérique. Caublot, expérimentant sur notre conseil, n'a pu réussir à adapter un bactériophage

anti-coli au bacille du charbon. Nous avons en vain cherché l'adaptation pour le streptocoque, et le bacille tuberculeux.

7° Adsorption du bactériophage. — Comme Vallée et Carré l'ont montré pour les virus cytotropes, en particulier pour le virus de la fièvre aphteuse, le bactériophage est adsorbable par des microbes pour lesquels il n'est pas sensible, qu'il ne détruit pas, mais qui lui permettent de végéter jusqu'à ce qu'il trouve une meilleure occasion d'exercer son action. Notre élève Caublot, sur notre conseil, en additionnant de bactériophage une culture de bacille du charbon et en faisant quotidiennement des passages successifs, n'observe pas la lyse sur le bacille du charbon mais, au douzième passage, le filtrat de la culture de charbon renferme encore le bactériophage actif contre le coli. Il en fut de même avec le staphylocoque et Caublot a même pu adsorber le bactériophage par des substances inertes, comme la terre d'infusoires. Par contre les dilutions en milieu de culture stérile, ne permettent pas la conservation du bactériophage. Il en résulte que le bactériophage peut être hébergé sans mourir par des hôtes qui ne semblent pas le favoriser mais qui lui permettent cependant de vivre. Ce caractère, nous le répétons, rapproche encore le bactériophage des autres virus cytotropes.

Par une espèce sensible, le coli par exemple, la lyse peut être complète; dans d'autre cas, elle peut être incomplète, en ce sens que le tube, macroscopiquement éclairci, donne naissance, par le repiquage sur gélose, au développement de quelques colonies : ces individus constituent des races résistantes à l'action de bactériophage.

Si l'on transporte dans la pratique la notion de ces races résistantes on voit que celles-ci peuvent prendre une importance considérable. Nous avons souvent observé dans nos essais thérapeutiques que, dans les affections aiguës coli-bacillaires, le coli-bacille des malades était facilement lysable et que la guérison s'obtenait aisément : par contre, dans les affections chroniques, la race de coli-bacille qui infecte l'organisme est fort résistante à la lyse ou tout au moins partiellement résistante. Nous avons, dans certains cas, poursuivi l'adaptation, *in vitro*, pendant plusieurs mois avant d'y arriver; dans un cas même, nous n'y sommes point parvenus après cinq mois de patients repiquages. On peut supposer que, dans ces affections qui durent depuis des mois et même des années, la guérison spontanée par le bactériophage s'est offerte et a été réalisée bien souvent : mais, après destruction des races sensibles, l'infection a continué par les races résistantes qui se sont mises à pulluler. Il semble bien, dans ce cas, en constatant l'échec thérapeutique du bactériophage artificiellement appliqué, que l'on puisse supposer que, par adaptation ou par sélection naturelle, les races résistantes persistent seules pour causer l'infection chronique. Nous verrons d'ailleurs que, parfois, avec de la patience on peut, au bout de plusieurs mois, arriver à avoir un bactériophage actif pour la plupart de ces formes résistantes.

II. — APPLICATION A LA THÉRAPEUTIQUE

Nos connaissances sur le processus d'immunité et de guérison, dans certains cas pathologiques, ont été modifiées, le Bactériophage. On ne le rencontre pas chez des malades gravement atteints, dont l'affection se termine par la mort. Il paraît donc lié au processus de guérison puisqu'il existe par contre chez les individus qui guérissent lors de la défervescence. Ce bactériophage est susceptible, au cours d'une épidémie, d'envahir les individus sains et de les mettre ainsi à l'abri des atteintes de la maladie. Suivant l'expression de d'Hérelle, cette immunité est contagieuse.

Expérimentalement, une telle immunité a été réalisée, sur une grande échelle, par d'Hérelle chez ces animaux; notamment pour le barbone du buffle; en outre, d'Hérelle a réussi à guérir des poules déjà atteintes de la fièvre typhoïde des gallinacés. Pour cela il isole le bactériophage par filtration sur bougie Chamberland n° 2, des selles d'une poule malade, en voie de guérison spontanée. Le filtrat obtenu, qui est stérile, et peut être chauffé à 65 degrés sans perdre ses propriétés, provoque, en quelques heures, la lyse d'une culture du microbe de l'infection, le *bacterium sanguinarum*, lyse qui se traduit par un éclaircissement complet du bouillon de culture. Ce lysat administré aux poules malades, soit par ingestion, soit par inoculation, détermine, dès le lendemain, la convalescence. Bordet et Ciuca ont vu que, sept heures après cette inoculation unique le sérum filtré de l'animal possède, après chauffage, des propriétés bactériophagiques, propriétés indépendantes du jeu des alexines et sensibilisatrices, car elles s'exercent après chauffage à 65 degrés.

Par contre l'inoculation répétée du filtrat bactériophagique aboutit à des effets opposés : le bactériophage agit alors comme antigène et fait naître des substances antibactériophagiques dans ce sérum : l'animal est alors, expérimentalement, plus sensible à l'infection microbienne. Il semble donc prudent, pour l'instant, de limiter dans les essais thérapeutiques le nombre des injections. L'inoculation unique, d'ailleurs, entre les mains de M. d'Hérelle, a suffi à immuniser des animaux (buffle) contre 5 000 doses mortelles de bacilles du barbone.

Notre premier essai de l'application thérapeutique du Bactériophage date de juillet 1922. Nous croyons devoir rapporter cette première observation pour laquelle toutes les recherches de contrôle ont été faites.

Mme D..., primipare, âgée de vingt-deux ans, entre à l'hôpital Andral le 5 avril 1922. Enceinte de six mois, la malade a présenté les premiers symptômes de pyélonéphrite au début du mois de mars. Jusqu'alors la grossesse avait évolué normalement. La malade, habituellement constipée, accusait alors une douleur lombaire du côté droit, qui cède au bout de quelques jours. La température monte à 40°, sans grande modification de l'état général. Les urines deviennent troubles. Du 11 mars au 5 avril, la malade est soignée à domicile; mise au régime lacté elle reçoit, en outre, quatre injections d'électrargol et

prend plusieurs cachets d'urotropine. Malgré ces soins, la fièvre persiste et la température oscille pendant plus de trois semaines entre 37° le matin et 39° le soir.

A son entrée dans le service, la malade est pâle, assez anémiée, asthénique. En plus de la fièvre à 39°, elle présente un amaigrissement assez marqué, une tension artérielle basse. Ses urines sont très troubles, épaisses, laissant un abondant dépôt dans le bocal. L'examen de ces urines, prélevées aseptiquement par sondage, montre la présence de très nombreux polynucléaires, de quelques cylindres granuleux, et d'un nombre considérable de bacilles mobiles, ne prenant pas le Gram. Ce bacille isolé donne les réactions typiques du coli.

Une hémoculture faite au même moment reste négative.

Quelques injections de septicémine ont paru provoquer une chute régulière de la température pendant trois jours, néanmoins celle-ci s'élève de nouveau à 38°, malgré cette thérapeutique et le régime lacté.

Dès l'entrée de la malade à l'hôpital, nous avons essayé d'adapter le bactériophage d'Hérelle au colibacille isolé des urines. La lyse d'une émulsion en bouillon ordinaire de ce coli cultivé pendant vingt-quatre heures sur gélose, s'est montrée complète dès le premier essai, par addition de quinze gouttes de filtrat de bactériophage. L'expérience est renouvelée sur des émulsions de coli en eau peptonée; la lyse est de nouveau totale en vingt-quatre heures par addition du premier lysat filtré sur bougies Chamberland n° 5.

Ces tubes d'eau peptonée sont alors filtrés de la même manière. Un essai d'ensemencement du filtrat sur gélose reste négatif.

Le 12 avril, on fait à la malade une injection sous-cutanée de 5 c. c. de lysat filtré, dilué dans 10 c. c. de sérum physiologique. Au même moment, on sonde la malade et l'on injecte, dans la vessie, 15 c. c. de ce même filtrat non dilué.

Les urines prélevées avant l'injection sont épaisses et troubles. Le soir, la température monte à 39°2 et la malade accuse une légère douleur au point d'inoculation. Le lendemain, la température oscille entre 37° le matin et 38°6 le soir, pour s'abaisser définitivement quarante-huit heures après l'injection et se maintenir, à partir de ce jour, entre 36° et 37°. Cette injection paraît donc avoir provoqué une réaction notable pendant quarante-huit heures.

Les urines prélevées toutes les deux heures après l'inoculation s'éclaircissent complètement par sédimentation, tandis que les urines obtenues par sondage, avant l'injection du bactériophage, restaient uniformément troubles.

La malade est mise aussitôt au régime normal, sans aucune médication; bien plus, on s'efforce même de la suralimenter pour combattre l'amaigrissement antérieur; la malade est même autorisée à boire de la bière.

Elle sort de l'hôpital le 24 mai, un mois et demi après la vaccination bactériophagique, présentant un état général excellent, ayant repris du poids avec un facies de santé parfaite. Les urines sont encore légèrement troubles à l'émission et contiennent encore des polynucléaires, mais elles s'éclaircissent rapidement par sédimentation dans les tubes à essais où un échantillon de chaque miction est prélevé. Les culots de sédimentation dans ces tubes ont considérablement diminué, à tel point que dans plusieurs d'entre eux le dépôt devient insignifiant. La recherche du colibacille a été faite à plusieurs reprises dans les urines et a toujours été positive, mais, à l'examen direct, les bacilles sont beaucoup moins nombreux.

Le bactériophage a été recherché également dans les urines filtrées, le 17 avril, les 4, 15, 25 mai; les lyses obtenues dans les émulsions du côté souche ont été chaque fois positives, mais *sans être totales*.

De même des plages claires sont nettement observées sur les tubes de gélose ensemencés avec le côté et additionnés de quelques gouttes de filtrat des différents échantillons d'urines.

La recherche du bactériophage, dans le sang de la malade prélevé par ponction veineuse le 18 mai, ne nous a pas donné de résultats certains.

Nous avons appris que, depuis sa sortie de l'hôpital, la malade n'a pas eu de fièvre et qu'elle a accouché sans incident à l'hôpital Saint-Louis.

De cette observation on peut conclure :

1° A la parfaite innocuité du traitement ;

2° A une amélioration qui équivaut à une guérison au moins aussi complète que par les autres méthodes de vaccination, bien qu'en réalité le colibacille ait persisté dans les urines. On peut se demander, d'ailleurs, si la technique employée n'a pas été trop timide ; depuis cette première observation nous employons des doses plus élevées, et répétons deux fois l'injection ;

3° D'autre part, comme nous l'avons signalé plus haut, l'existence de types résistants de colibacilles est connue ; la persistance du coli dans les urines est peut-être due à ces formes résistantes. Il se passerait dans l'organisme des phénomènes analogues à ceux que l'on observe *in vitro* dans le cas de lyses incomplètes ou passagères ;

4° Il est remarquable de voir que, comme dans les expériences sur l'animal, le bactériophage peut persister dans les urines du malade.

Presque en même temps, nous avons essayé le traitement bactériophagique sur deux autres malades.

Dans un autre cas de pyélonéphrite gravidique, observé dans le service du docteur Chirié, la pyélonéphrite s'accompagnait de septicémie, qui fut constatée par hémoculture après l'accouchement, en même temps que de la présence de colibacilles dans l'urine. La température oscille d'abord entre 38° et 40°, pendant trois jours, puis se maintient autour de 38° pendant 10 jours. L'injection sous-cutanée de bactériophage, pratiquée le 15^e jour après le début des accidents, entraîne une réaction fébrile qui disparaît en quarante-huit heures et est suivie d'une apyrexie définitive. De même, ici, les urines s'éclaircissent immédiatement après l'injection.

Le troisième cas pour lequel nous avons préparé un bactériophage est remarquable en ce sens que l'infection avait résisté à un auto-vaccin, et que la température a oscillé, tout d'abord, pendant un mois, entre 37°,5 le matin et 39° le soir. Puis, après une période de sédation, d'une dizaine de jours, elle est remontée irrégulièrement, entre 37° et 38°. La pyurie a débuté au 7^e mois de la grossesse, d'une façon assez brutale, par des douleurs au niveau de la région lombaire droite. On avait décelé, dès le début, le colibacille et préparé un auto-vaccin. Onze piqûres ont été pratiquées en même temps que la malade prenait de l'euroformine. Ce traitement eut un bon effet sur la température et aboutit à l'accalmie signalée plus haut. Les urines sont au taux de 1200 à 1550 grammes par 24 heures ; elles sont toujours aussi troubles.

C'est à la fin de novembre que l'on nous demande, devant la persistance des accidents, de pratiquer l'administration du bactériophage, adapté au colibacille de la malade ; l'application fut faite par les trois voies : sous-cutanée, digestive et vésicale.

Il n'y a pas de réaction thermique, mais, dans la nuit suivante, il se produit une énorme débâcle urinaire. Les jours suivants, les urines s'éclaircissent; la pollakiurie, qui durait depuis deux mois (10 à 12 mictions dans la nuit, 8 à 10 le jour), cesse complètement. Il ne se produit plus que cinq ou six mictions dans les 24 heures. L'accouchement survient prématurément huit jours après et est accompagné d'une réaction thermique à 40°. L'état général se maintient cependant bon, et les urines sont définitement éclaircies.

Encouragé par ces résultats, nous avons appliqué depuis cette époque le traitement bactériophagique à de nombreux malades, tant dans les colibacilluries, que dans les septicémies à colibacilles, mais aussi dans la fièvre typhoïde, la staphylococcie, etc.

L'utilisation thérapeutique du bactériophage, d'après notre expérience personnelle, peut être envisagée comme une méthode capable de donner des résultats pratiques fort importants, mais qui mérite d'être précisée.

LES MALADIES ATTAQUABLES PAR LE BACTÉRIOPHAGE. — TECHNIQUE D'EMPLOI.

Nous avons vu que, jusqu'à présent, le bactériophage n'était susceptible d'exercer son action que sur certains microbes. D'autres, au contraire, se montrent complètement réfractaires à cette action. C'est ainsi que nous avons cherché en vain jusqu'à ce jour un bactériophage actif contre le streptocoque et le bacille du charbon, le bacille tuberculeux, etc..., pour ne citer que les principaux. Les infections streptococciques, les septicémies puerpérales à streptocoques, l'érésipèle, la pustule maligne, la tuberculose, etc..., ne sont donc pas justiciables d'une telle thérapeutique.

Pratiquement, les résultats obtenus permettent d'envisager actuellement l'application du bactériophage dans :

La dysenterie bacillaire,

Les infections à colibacille, pyélo-néphrite, septicémies et peut-être entérite,

La fièvre typhoïde,

Les infections à staphylocoques : furoncles, anthrax, phlegmons à staphylocoque.

Enfin, il n'est pas impossible de l'envisager pour les infections à bacille de Friedlaender et pour des maladies hautement différenciées, comme le choléra et la peste, pour lesquels on connaît un bactériophage actif mais dont l'application pratique n'a pas encore été faite.

a) DYSENTERIE. — D'Hérelle a appliqué la méthode dans sept cas de dysenterie bacillaire en administrant le bactériophage par la bouche. Dans tous les cas, il a obtenu une amélioration considérable en vingt-quatre heures et la guérison complète en cinq à six jours; et, fait plus remarquable qui vient souligner l'action du bactériophage dans cette évolution, il a constaté la disparition du bacille dysentérique dans les selles des malades vingt-quatre à quarante-huit heures après le traitement. Les recherches de D'Hérelle ont été confirmées de tout côté; la dysenterie bacillaire paraît la maladie la plus sensible à l'action thérapeutique du bactériophage.

A. PHILIBERT.

20

b) INFECTION A COLI-BACILLE. — C'est dans cette variété d'infections que nous avons obtenu les plus beaux résultats, principalement dans les pyélo-néphrites gravidiques.

La méthode est utilisable :

1° Dans les pyélo-néphrites gravidiques aiguës, même avec pyo-néphrose ;

2° Dans les coli-bacillémies avec ou sans décharge de coli-bacille par l'urine, mais révélées par l'hémoculture ;

3° Dans les pyélo-néphrites et les bactériuries coli-bacillaires secondaires aux altérations intestinales primitives et constituant un syndrome qui a été isolé si justement par Heitz-Boyer. Il s'agit de malades présentant une stase colique des matières fécales prédominant souvent dans la moitié droite du côlon, souvent un côlon transverse en V. Il s'agit d'accidents chroniques. Les malades, des femmes généralement, présentent des poussées fébriles, avec diarrhée ou constipation et passage du coli-bacille dans les urines. A la longue, la lésion rénale s'installe pour son propre compte et devient chronique ;

4° Dans les infections urinaires des tabétiques où, parfois, au cours d'une crise « intestinale » on observe une bactériurie passagère. Il peut même trouver son emploi chez les tabétiques présentant de la paralysie intestinale et vésicale, avec infection urinaire ;

5° Dans les infections urinaires secondaires à un obstacle à l'évacuation de l'urine : rétrécissement de l'uretère, hypertrophie de la prostate, polypes vésicaux, lithiase rénale infectée.

Les résultats obtenus dans ces différents cas sont très inégaux. On peut dire que :

1° Ils sont presque certains et rapides dans les cas aigus, dont la pyélo-néphrite gravidique coli-bacillaire est le type ;

2° Ils sont inconstants dans les cas chroniques, invétérés, mais apportent souvent une amélioration ;

3° Ils sont nuls lorsque la cause de l'infection persiste.

Les échecs, dans les infections coli-bacillaires sont dus soit à l'impossibilité d'adapter le bactériophage au coli-bacille du malade (races résistantes), soit à la répétition de l'infection par une épine irritative qui la renouvelle sans cesse. Dans ce dernier cas, l'application thérapeutique du bactériophage pourrait parfois rendre des services en la combinant au traitement chirurgical approprié. S'il est illusoire de vouloir guérir un tabétique cachectique, on peut cependant espérer guérir une lithiase infectée en pratiquant l'application du bactériophage, puis une intervention chirurgicale appropriée (ablation du calcul, néphrectomie même dans certains cas) et en renouvelant ensuite l'application du bactériophage, une fois la cause d'irritation disparue. Nous avons observé, en effet, que la maladie, guérie ou améliorée dans les cas de lithiase, reparait rapidement si un calcul oblitérant, un rétrécissement de l'uretère persistent.

Le bactériophage, dans les infections à coli-bacille, doit être donné par voie sous-cutanée, par voie buccale, par voie intestinale et, le plus souvent, par voie intra-vésicale.

c) FIÈVRE TYPHOÏDE. — Nos premiers essais thérapeutiques tentés dans la fièvre typhoïde datent de 1922 : les résultats ne furent d'abord pas très heureux, mais ils nous ont paru fort instructifs.

Le retard apporté par la recherche de l'adaptation du bactériophage au microbe du malade peut être la cause de certains échecs de la médication. Il en fut ainsi dans un cas particulièrement grave, avec ataxo adynamie, entré le 29 septembre 1922 à l'hôpital Andral. L'adaptation ne put être réalisée et l'injection pratiquée que le 11 octobre et le malade décédait le 15 octobre : depuis l'entrée du malade des accidents cardiaques extrêmement sérieux rendaient le pronostic fatal, et le malade mourut en hypothermie : l'échec peut être dû, ici, à l'époque trop tardive où fut apporté le remède, et le délai nécessaire pour l'adaptation du bactériophage anti-éberthien du laboratoire au bacille d'Eberth isolé du malade rendait toute réussite illusoire.

L'effet fut plus heureux chez une femme âgée de 22 ans et entrée, en pleine période d'état de fièvre typhoïde, à Andral le 24 juillet 1922. Le bactériophage adapté à son propre bacille d'Eberth isolé par hémoculture est injecté et ingéré à la dose de 5 à 15 cc. cinq jours après son entrée dans le service. La température dès ce moment descend en lysis, et atteint la normale en 7 jours. On connaît trop de cas de fièvre typhoïde abortive et bénigne pour pouvoir affirmer que le bactériophage soit la cause exclusive de cette évolution; mais il est cependant intéressant de constater que la défervescence s'est produite en pleine éruption de taches rosées et que, cinq jours après, la malade, presque apyrétique et guérie, présentait encore des taches rosées généralement considérées comme la signature de la période d'état de la diéthiéntérie.

D'autre part, le mari de cette femme, contagionné, semble-t-il, en même temps qu'elle, est entré à l'hôpital le 31 août 1922, fit une forme beaucoup plus longue et plus classique; il ne fut pas traité par le bactériophage.

L'échec du traitement peut être imputable à une médication intempestive Eliava et Pozerski ont montré en effet que la quinine avait une action destructive intense sur le bactériophage. Plus récemment, Wolff et Janzen ont confirmé l'action des dérivés de la quinine sur le bactériophage : sous l'influence de l'optochine par exemple, l'action du bactériophage est suspendue. J'ai, avec Cordey, appliqué le bactériophage bien adapté au bacille d'Eberth du malade à un patient atteint de fièvre typhoïde à forme sévère. On en donne 5 cc. par voie sous-cutanée et 15 cc. par la voie buccale. La température, qui était en plateau autour de 40°, ne subit aucune modification, et se maintient pendant 7 jours au même niveau, sans bouger. Or, le malade prenait à notre insu, depuis le début de son affection, 4 grammes d'extrait de quinquina chaque jour. On peut penser qu'ici l'échec est dû à la médication par le quinquina, et c'est à notre avis un exemple de l'effet suspensif de la quinine sur le bactériophage. Nous pensons même que, désormais, il faudra se montrer très prudent dans l'administration de la quinine, qui peut entraver le phénomène naturel du processus curateur bactériophagique spontané.

Enfin, le bactériophage peut être appliqué trop tôt : dans un cas, nous avons personnellement observé, après l'administration du bactériophage au début de la période

d'état, une chute par lysis en 2 jours et le retour de la température à 37°, mais, immédiatement, celle-ci remonta par ascension progressive dessinant une rechute typique. Ainsi en est-il naturellement dans les fièvres typhoïdes légères, abortives, qui, très souvent, présentent des rechutes, tandis qu'au contraire, les maladies longues, passant par le stade amphibole, guérissent d'ordinaire sans rechute. Aussi nous semble-t-il que, pour l'application du bactériophage dans les infections à bacille d'Éberth, la bonne technique est la suivante : on isole d'abord par hémoculture et le plus tôt possible le bacille du malade et l'on pratique, immédiatement, l'adaptation du bactériophage à ce bacille. Lorsqu'elle est terminée, on prépare le vaccin et on attend le moment opportun pour l'appliquer; celui-ci paraît être actuellement, pour nous, la fin du deuxième septénaire ou même le milieu du troisième, c'est-à-dire la fin de la période d'état lorsque le stade amphibole commence à s'amorcer ou bien, s'il s'agit d'une fébricule typhoïde, lorsque la plus grande partie de la maladie s'est écoulée.

Les résultats heureux, lorsqu'ils sont enregistrés, se manifestent d'ordinaire par la chute de la température en lysis. Dans l'un de nos cas, que nous avons rapporté plus haut, il s'agissait d'une jeune femme de 22 ans, en pleine période d'état. Le bactériophage, adapté à son bacille isolé par hémoculture, est injecté sous la peau, à la dose de 5 cc. et ingéré par la bouche, à la dose de 15 cc. Après cette seule application la température commence à dessiner la défervescence en lysis qui est complète en 7 jours.

d) INFECTIONS A STAPHYLOCOQUES. — Dans les infections à staphylocoques, la méthode nous a paru surtout être efficace dans les furunculoses tenaces, dans les anthrax étendus et graves. Elle entraîne souvent, pour ce microbe, des réactions locales assez considérables, mais les furoncles, en voie d'évolution, guérissent rapidement, et il n'en n'apparaît plus de nouveaux. Par contre, dans les staphylococcies généralisées, dans les ostéomyélites chroniques, l'efficacité du bactériophage ne paraît pas considérable. Nous adaptons actuellement un échantillon de bactériophage anti-staphylococcique à plusieurs variétés de staphylocoques virulents, et espérons arriver à de meilleurs résultats.

TECHNIQUE.

La technique d'emploi du bactériophage est simple mais suppose une instrumentation et un soin tout particuliers. Il faut avoir en réserve des échantillons de bactériophage, qui soient adaptés à des souches variées de microbes : bactériophage anti-coli, bactériophage anti-typhique, anti-paratyphique, anti-staphylococcique et même anti-Friedlaender, etc.

Ensuite, il faut commencer, pour chaque malade, par isoler le microbe, soit de l'urine, soit du sang, soit du pus, et l'obtenir en culture pure. Lorsque celle-ci est obtenue, on ensemence le microbe en eau peptonée et on ajoute le bactériophage. Un tube témoin, avec le microbe seul, est naturellement préparé en même temps. De deux

choses l'une : le tube additionné de bactériophage reste clair ou se trouble. S'il se trouble, il faut pratiquer l'adaptation, c'est-à-dire filtrer le tube additionné de bactériophage sur bougie Chamberland L¹ 3 et reporter quelques gouttes de ce filtrat sur un nouveau tube du microbe du maladeensemencé en eau peptonée, et ainsi jusqu'à obtention d'un lysat limpide.

Dès que ce résultat est obtenu, que ce soit après adaptation ou immédiatement, on ensemence un ballon d'eau peptonée avec le microbe et on additionne de quelques gouttes de lysat bactériophagique. Après quelques heures d'étuve, on ajoute, par petites portions, de nouvelles quantités de la culture témoin du microbe afin de renforcer l'activité du lysat et sa teneur en corps microbiens détruits. Au bout de vingt-quatre heures, on filtre, de préférence sur bougie Chamberland L 5¹.

Le filtrat est réparti en ampoules et mis à l'étuve pendant vingt-quatre heures afin d'éviter les ennuis d'une contamination possible. Si les ampoules restent stériles, on est à l'abri de tout ennui, surtout si l'on a filtré sur bougie Chamberland L 5. Par contre, si l'on a filtré sur bougie Chamberland L 2 ou L 3, il faut attendre plus longtemps, car on n'est pas alors à l'abri des cultures secondaires que nous avons souvent observées.

Doses. — Après une série de tâtonnements, nous nous sommes arrêté aux doses suivantes :

3 à 4 centimètres cubes pour l'injection sous-cutanée, 1 ou 2 pour les enfants. Par la bouche, par la vessie et par le rectum, la dose à employer est de 10 à 15 centimètres cubes.

Voies. — Il y a intérêt à agir tout d'abord par l'intermédiaire du torrent circulatoire. Mais dans certains cas particuliers, il est bon d'essayer d'agir sur place, dans le foyer de l'infection.

Aussi, nous introduisons le bactériophage dans l'organisme : 1° sous la peau, dans tous les cas; 2° par la bouche, dans tous les cas; 3° par la voie intra-vésicale dans les infections urinaires; 4° par la voie intra-rectale dans les affections dysentériques ou éberthiennes.

Répétition des doses. — Il ne faut jamais injecter du bactériophage sous la peau plus de 2 ou 3 fois; on risquerait, en effet, de faire apparaître dans l'organisme des propriétés anti-bactériophagiques et l'on obtiendrait une sensibilisation au lieu d'une guérison. Mais il n'y a pas d'inconvénient à répéter cette injection 2 et même 3 fois à un ou deux jours d'intervalle. De plus, lorsqu'il y a récurrence de la maladie, comme dans les infections à coli-bacille par exemple, on peut, sans nuire au malade, renouveler le traitement bactériophagique après un intervalle de deux mois.

D'autre part, l'ingestion par la bouche ne sensibilise pas l'organisme, aussi peut-elle être employée et prolongée pendant un temps assez long.

Réactions. — Dans l'immense majorité des cas, il n'y a pas de réactions consécutives à l'application du bactériophage.

1. Les bougies doivent être, chaque fois, régénérées, éprouvées et vérifiées.

L'ingestion, l'introduction dans la vessie, dans le rectum, n'en provoquent jamais. L'inoculation sous-cutanée peut en produire parfois, mais elles sont particulièrement bénignes.

Il y a une réaction locale et une réaction générale. La réaction locale ne consiste qu'en une légère douleur, d'ailleurs inconstante au point d'inoculation; s'il s'agit du bacille d'Eberth, du coli-bacille ou du bacille dysentérique, elle est tout à fait négligeable; elle se manifeste au contraire par du gonflement, par de la rougeur, lorsqu'il s'agit du staphylocoque. Nous l'avons observée nous-même et parfois assez importante, sinon pour inquiéter le médecin, du moins pour gêner le malade.

La réaction générale se traduit d'une façon d'ailleurs fort inconstante, et nous dirons même assez rarement, par un mouvement fébrile qui peut atteindre quelques dixièmes et même parfois un degré, mais tombe en quelques heures. Plus fréquemment, on observe, trois ou quatre heures après l'injection, une crise sudorale parfois assez importante et surtout manifeste pour le bactériophage anti-coli.

PRÉCAUTIONS. — L'application du vaccin bactériophagique nécessite quelques précautions. Eliava et Pozerski ont montré, en effet, que les sels de quinine avaient une action destructive intense *in vitro*, sur le bactériophage. Wolff et Jansen ont confirmé l'action des dérivés de quinine sur le bactériophage. Nous avons, nous mêmes, avec Cordey, appliqué le bactériophage à un cas de fièvre typhoïde chez un malade qui prenait à notre insu 4 grammes d'extrait de quinquina par jour, et nous n'avons obtenu aucune amélioration de la température, ce qui est exceptionnel même lorsque la médication doit échouer. Il nous paraît donc que la première précaution est de supprimer chez un malade l'administration de la quinine et de tout médicament analogue les jours qui précèdent et les jours qui suivent l'application du bactériophage aussi bien que pendant la période où l'on fait celle-ci. Nous croyons prudent d'étendre même cette suppression de médicaments à d'autres substances telles que le bleu de méthylène et les antiseptiques urinaires comme l'urotropine et tous les autres composés formolés analogues. Dans les cas d'infection urinaire, il faut également supprimer les traitements locaux : instillations, lavages avec des antiseptiques; l'inobservance de cette précaution pourrait entraîner des échecs inexplicables dans les cas aigus ou particulièrement favorables à l'action de cette médication.

La découverte du Bactériophage compte parmi les plus belles du siècle. Elle nous a, par l'étude approfondie du bactériophage, permis de pénétrer plus avant dans la connaissance de ces microbes que nous avons proposé de classer sous le nom de virus cytotropes. Elle nous a fait voir de nouveaux processus généraux dans la défense de l'organisme contre les infections; elle nous a montré, surtout, l'immunité sous un nouvel aspect, sous une nouvelle modalité et a ouvert ainsi un nouveau grand chapitre dans ce problème de pathologie générale.

Enfin, ce qui intéresse surtout le médecin, c'est que cette découverte, dans la pratique, a pu être appliquée avec succès au traitement et à la prophylaxie des maladies et les résultats déjà obtenus permettent les plus beaux espoirs pour l'avenir.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

LISTE CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1. — Infection à bacilles d'Éberth sans fièvre typhoïde décelée par le séro-diagnostic de Widal; cholécystite. *Bulletin de la Soc. Méd. des Hop.*, Paris, 1901, p. 250. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
2. — Recherche du bacille tuberculeux dans le sang par homogénéisation du caillot. *C. R. Soc. Biol.*, 10 janvier 1905, p. 55-57. En collaboration avec les Docteurs Bezançon et Griffon.
3. — Causes d'erreur dans le diagnostic du bacille tuberculeux recherché dans le caillot par l'examen microscopique. *C. R. Soc. Biol.*, 7 février 1905, p. 205-204. En collaboration avec F. Bezançon et Griffon.
4. — Formes extra-intestinales de l'infection éberthienne. *Journal de phys. et pathol. générale*, n° 1, janvier 1904. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
5. — La prophylaxie du paludisme. *Presse médicale*, 25 avril 1904.
6. — Nécessité d'une décoloration énergique par l'acide nitrique au tiers, et par l'alcool absolu, dans la recherche du bacille de Koch dans les crachats. *Rapport à la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 15 juillet 1905. En collaboration avec F. Bezançon.
7. — Recherches expérimentales sur l'inoculation intra-péritonéale chez le cobaye de bacilles de Koch additionnés de beurre. *Revue de la tuberculose*, août 1905. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
8. — Bacilles héréditairement acido-résistants et bacilles accidentellement acido-résistants. *C. R. Congrès de la Tuberculose*, Paris, 1905, tome I, p. 148. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
9. — Tuberculose ostéo-périostique généralisée hyperalgésique et fébrile à évolution paroxystique. *C. R. Congrès de la Tuberculose*, Paris, 1905, p. 513. En collaboration avec le Docteur Legendre.
10. — La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. *Gazette des Hôpitaux*, 19 septembre 1907. En collaboration avec le Prof. F. Widal.
11. — Étude comparée de l'acido-résistance du bacille tuberculeux et des bacilles acido-résistants. *Bull. médical*, n° 96, 11 décembre 1907 et *Bull. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, décembre 1907, p. 205. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.

12. — *Sur la nature de l'acido-résistance du bacille tuberculeux*, *C. R. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, décembre 1907, p. 214. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
13. — *Recherche du bacille de Koch dans les urines, par l'examen direct*. *Bull. médical*, 7 mars 1908, n° 19 et *C. R. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 1907. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
14. — *Épanchement puriforme aseptique des méninges avec polynucléaires intacts; bénignité du pronostic*. *Académie de médecine*, 30 avril 1907. En collaboration avec le Prof. Vidal.
15. — *Expulsion massive de l'œsophage après ingestion de caustique*. *Bull. Société d'Anatomie*, 1908. En collaboration avec le Prof. Gilbert.
16. — *Rapport du voyage de médaille d'or*. *Bull. de l'Association amicale des internes et anciens internes*, 15 novembre 1908.
17. — *Les pseudo-bacilles acido résistants*. *Thèse de Paris*, 1908, Steinhel.
18. — *Expulsion de l'œsophage par la bouche après ingestion de caustique*. *Progrès médical*, 15 février 1909. En collaboration avec le Prof. Gilbert.
19. — *Revue critique des nouveaux moyens de diagnostic pratique de la tuberculose*. *Journal médical français*, 15 janvier 1910. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
20. — *Les perforations intestinales au cours de la fièvre typhoïde*. *Rev. gén. Gazette des Hôpitaux*, samedi 12 février 1910, n° 18.
21. — *Le liquide d'ascite est-il stagnant ou circulant? Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, séance du 12 février 1910. T. LXVIII, p. 242. En collaboration avec le Prof. Gilbert.
22. — *Hypersensibilité à la tuberculine ancienne de Koch*. *Rapport Congrès de Toulouse. Association française pour l'avancement des sciences*, 1910. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
23. — *Revue critique sur les méthodes de recherche du bacille de Koch dans les épanchements séro-fibrineux de la plèvre et du péritoine*. *Journal médical français*, 15 novembre 1910. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
24. — *La typho-bacillose*. *Monde médical*, 15 janvier 1911.
25. — *Les idées actuelles sur les tuberculines et la tuberculinothérapie*. *La Tuberculose*, tome I, février 1911, p. 281.
26. — *Notion de densité dans la recherche du bacille tuberculeux. Homogénéisation des crachats*. *La Tuberculose*, tome I, mars 1911, p. 345. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
27. — *Importance de la notion de densité pour la recherche du bacille de Koch dans les procédés d'homogénéisation des crachats*. *Bul. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, n° 2, avril 1911. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
28. — *Importance de la notion de densité pour la recherche du bacille de Koch dans les procédés d'homogénéisation du crachat*. *Progrès médical*, 15 mai 1911. En collaboration avec le Prof. F. Bezançon.
29. — *L'albumino-réaction dans l'expectoration des tuberculeux*. *Progrès médical*, 11 juillet 1911.

50. — *Étiologie, symptômes, traitement et prophylaxie du choléra asiatique.* *Le Monde médical*, 5 août 1911.
51. — *Un cas de myocardite tuberculeuse spontanée chez le chien; granulie terminale.* *Bull. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, séance du 11 janvier 1912, n° 2.
52. — *Contribution au problème de la chimiothérapie des tumeurs de A. V. Wassermann, M. Wassermann et F. Keysser.* Traduction. *Progrès médical*, 20 janvier 1912.
53. — *Le traitement médical de la péritonite tuberculeuse.* *Progrès médical*, 2 mars 1912, 9 mars 1912.
54. — *Purpura rhumatoïde et maladie de Quincke.* *Progrès médical*, 27 avril 1912, p. 212.
55. — *Note préliminaire sur la morphologie et les affinités colorantes des corpuscules chromophiles du bacille de Koch.* *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 5, séance de mai 1912. (En collaboration avec le P^r F. Bezançon.)
56. — *La bactériurie éberthienne dans la fièvre typhoïde.* *Progrès médical*, 6 juillet 1912, p. 535.
57. — *Importance clinique de l'homogénéisation des crachats.* *Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 nov. 1912. (En collaboration avec les docteurs Bezançon et Gastinel.)
58. — *Recherches sur la virulence du pus tuberculeux avant et après filtration.* *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 1, séance de décembre 1912.
59. — *Sémiologie de l'expectoration dans quelques affections pulmonaires.* *Progrès médical*, 28 décembre 1912.
40. — *Tuberculinothérapie. Traité de thérapeutique pratique.* Albert Robin, tome I, 1912. (En collaboration avec le P^r F. Bezançon.)
41. — *Importance pratique de l'azotémie (rétention de l'urée dans le sang).* *Progrès médical*, 8 février 1913, n° 76.
42. — *Influence de la composition des milieux sur le développement des cultures du bacille de Koch (note préliminaire).* *Bulletin de la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 1, séance de février 1913. (En collaboration avec F. Bezançon et P. Boudin.)
43. — *Un cas d'ictère hémolytique.* *Progrès médical*, 25 octobre 1913, p. 556. (En collaboration avec le D^r P. Braun.)
44. — *La vaccination dans la coqueluche par la méthode de Ch. Nicolle et A. Conr.* *Progrès médical*, 22 novembre 1913, p. 607.
45. — *Les acquisitions récentes sur quelques signes cliniques de la péricardite avec épanchement.* *Progrès médical*, 1913, p. 658.
46. — *Manuel de Bactériologie.* Traduction et adaptation de Lehmann et Neumann, 1 vol. 752 pages, Baillière, 1913.
47. — *Les ferments de défense d'Abderhalden envisagés au point de vue du diagnostic.* *Progrès médical*, 31 janvier 1914.
48. — *Réinfection et allergie dans la syphilis.* *Progrès médical*, 21 mars 1914.
49. — *Étude sur la structure des voiles de bacille tuberculeux.* (Note préliminaire.) *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*. Séance de mars 1914, n° 2. En collaboration avec le P^r F. Bezançon.

A. PHILIBERT.

21

50. — Réinfection et allergie dans la tuberculose. *Progrès médical*, 4 avril 1914.
51. — Immunité dans le cancer. *Progrès médical*, 11 avril 1914.
52. — Unité ou dualité de la variole et de la vaccine. *Progrès médical*, 25 avril 1914.
53. — Lèpre humaine et lèpre murine. *Progrès médical*, 2 mai 1914.
54. — Le rôle de l'anaphylaxie dans l'anémie pernicieuse. *Progrès médical*, 16 mai 1914, p. 536.
55. — Rapports entre la respiration nasale et la tuberculose pulmonaire. *Progrès médical*, 15 juin 1914.
56. — Le traitement de l'obésité. *Progrès médical*, 4 juillet 1914.
57. — La réaction de Herxheimer. *Progrès médical*, 25 juillet 1914.
58. — Les éléments du sang dans les crachats. *Traité du sang*, Gilbert et Weinberg, 1914. En collaboration avec le Dr de Jong.
59. — Un cas de gangrène curable du poumon. *Groupement médical d'Orléans*, séance du 17 mars 1916.
60. — L'expectoration provoquée, l'épreuve de l'eau salée et l'épreuve de la marche, dans le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire. *Progrès médical*, 10 mai 1919.
61. — Un cas de méningite purulente à streptocoques traité par la ponction lombaire répétée et l'injection répétée de sérum équin anti-microbien. Guérison. *Progrès médical*, 1^{er} novembre 1919, p. 457.
62. — Pneumonie épizootique à bacilles de Friedländer chez le cheval. Recherche des porteurs de germes. *Rev. de Soc. de Pathol. comparée*, mai 1920, n° 168, p. 8.
63. — Le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire par la recherche du bacille dans l'expectoration. Section d'Études Scient. de l'Œuvre de la Tub. *Revue de la Tuberculose*, 3^e sem., t. I, n° 5, 1920, p. 535-540.
64. — L'homogénéisation des crachats et le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, mai 1921, n° 8, p. 620.
65. — Adaptation de la technique d'homogénéisation de F. Bezançon et Philibert, à l'usage des dispensaires anti-tuberculeux. Section d'Études Scient. de l'Œuvre de la Tub. *Revue de la Tuberculose*, n° 6, 1921, p. 501. En collaboration avec F. Bezançon et G. Mathieu.
66. — Le principe bactériophage (Phénomène de d'Hérelle.) Rapport Soc. de Pathol. *Revue de Pathol. comparée*, 5 novembre 1921, n° 192, 21^e année, p. 355.
67. — Article : Septicémie. *Traité de Médecine*. Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix, t. XV, p. 125, 1921.
68. — Erysipèle de la face. *Traité de Médecine*. Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix, t. XV, p. 206, 1921.
69. — Application au diagnostic de la tuberculose pulmonaire de l'enrichissement apparent en bacilles par le procédé de la mise à l'étuve. *C. R. Soc. Biol.* LXXXVI, p. 681. Séance du 25 mars 1922. (En collaboration avec F. Bezançon et Mathieu.)
70. — Augmentation apparente du nombre des bacilles tuberculeux dans les crachats en voie de putréfaction. *C. R. Soc. Biol.* LXXXVI, p. 680. Séance du 25 mars 1922. (En collaboration avec F. Bezançon et Mathieu.)

71. — *Diagnostic d'un cas de pustule maligne par l'Hémoculture. Septicémie à Bactéridie de Davaine.* C. R. Soc. Biol. 1922, p. 782. Séance du 8 avril. (En collaboration avec Bigot Ch.)
72. — *Nouveau procédé de l'analyse qualitative des eaux.* C. R. Soc. Biol. LXXXVI, p. 1004. Séance du 13 mai 1922. (En collaboration avec G. Mathieu.)
73. — *Autolyse des crachats tuberculeux à la température de 50°.* C. R. Soc. Biol. Séance du 10 juin 1922, p. 62. (En collaboration avec F. Bezançon et G. Mathieu.)
74. — *Septicémie éphémère provoquée par l'intervention chirurgicale.* C. R. Soc. Biol. Séance du 12 juillet 1922, p. 348.
75. — *Le Botulisme.* Revue Pathol. comparée, 20 juillet 1922, n° 209, p. 555. Séance de la Soc. de Path. comparée. (En collaboration avec Bidault.)
76. — *Un cas de pyélonéphrite gravidique traitée par le bactériophage de d'Hérelle.* Soc. Méd. Hôp. Séance du 21 juillet 1922. Bulletin de la Soc. Méd. Hôp., n° 25. 27 juillet 1922, p. 1151.
77. — *Un cas d'infantilisme acquis (infantilisme reversif).* Progrès Médical, n° 48, 2 décembre 1922, p. 561.
78. — *Les applications thérapeutiques du Bactériophage de d'Hérelle.* Collection de Travaux de Pathologie comparée, 1923. (En collaboration avec Hauduroy et Cordey.)
79. — *Étuvation des crachats.* La Médecine, n° 8, Mai 1923, p. 610.
80. — *La cure d'altitude dans le traitement de la Tuberculose pulmonaire.* La consultation, n° 6, Juin 1923, p. 85.
81. — *Réinfection tuberculeuse expérimentale chez le lapin.* Sect. d'Etude Scient. de l'œuvre de la Tuberculose. Séance du 9 Juin 1923. Revue de la Tuberculose, 1923, n° 5, p. 555. (En collaboration avec Cordey.)
82. — *De l'action du Bacillus Botulinus sur les albumines.* C. R. Soc. de Biol. Séance du 21 juillet 1923, p. 500. En collaboration avec Cordey.
83. — *Le rôle du Bactériophage de d'Hérelle dans l'immunité.* Soc. de Pathol. comparée. Séance du 15 novembre 1923. Revue de Pathol. comparée, 20 décembre 1923, p. 767.
84. — *La méningite herpétique.* Progrès Médical, 5 décembre 1923, n° 49, p. 651.
85. — *Le Principe Bactériophage. (Bactériophage de d'Hérelle). Immunité. Vaccination.* La Médecine, 5^e année, n° 5. Décembre 1923, p. 191.
86. — *L'allergie tuberculinique et le Problème du terrain dans la Tuberculose.* Revue de Pathologie comparée, n° 245, p. 57, 20 janvier 1924. En collaboration avec F. Bezançon.
87. — *Ce qu'un Praticien doit savoir du Bactériophage de d'Hérelle et de ses applications thérapeutiques.* Clinique et laboratoire, 20 janvier 1923, p. 6.
88. — *L'allergie tuberculinique et le problème du terrain dans la Tuberculose.* Paris Médical, n° 6, 9 décembre 1924, p. 129. En collaboration avec F. Bezançon.
89. — *Sur la structure des voiles jeunes des cultures de bacilles tuberculeux.* C. R. Soc. Biol. Séance du 23 février 1924, t. XC, p. 475. En collaboration avec Bezançon et Hauduroy.
90. — *Un cas de syndrome de l'artère cérébrause postéro-intérieure.* Progrès Médical, n° 15, 12 avril 1924, p. 229. En collaboration avec F. Rose.

91. — *L'Hérédité de prédisposition dans la Tuberculose. La Médecine*, n° 8, Mai 1924, p. 616.
92. — *Comparaison entre les formes dégradées du bacille tuberculeux et les bacilles tuberculoïdes. IV^e Conférence de l'Union internationale contre la Tuberculose*. Lausanne, 5-7 avril 1924, p. 87. En collaboration avec F. Bezançon.
93. — *Les formes non acido-résistantes du parasite de la Tuberculose. IV^e Conférence de l'Union internationale contre la Tuberculose*. Lausanne, 5-7 août 1924, p. 80. En collaboration avec J. Bezançon.
94. — *Virus cytotropes (virus filtrants, virus filtrables). Annales de Médecine*, t. XVI, n° 4, octobre 1924, p. 283-308.
95. — *Expériences de réinfection tuberculeuse chez le lapin. Sect. d'Et. scient. de l'Œuvre de la Tuberculose. Séance du 8 novembre 1924. Revue de la Tuberculose*, 1924, n° 1, p. 124. En collaboration avec F. Cordey.
96. — *Une nouvelle mycose pulmonaire simulant la tuberculose, due au saccharomyces granulatus. Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 21 novembre 1924, p. 1645. En collaboration avec Cordey.
97. — *Traitement de la fièvre typhoïde. Progrès Médical*, n° 45, 22 novembre 1924, p. 756.
- 97-98. — *Production expérimentale des cavernes tuberculeuses chez le lapin. C. R. Soc. Biol. Séance du 15 nov. 1924*, page 1072. En collaboration avec Cordey.
99. — *Action de l'infection pulmonaire tuberculeuse minime du lapin jeune sur la réinfection à l'âge adulte. C. R. Soc. Biol. Séance du 15 déc. 1924*, page 1521. En collaboration avec Cordey.
100. — *Conception moderne des Spirochétoses. La Médecine*, 6^e année, n° 5, déc. 1924, p. 207.
101. — *Réinfection tuberculeuse expérimentale chez le lapin. Annales de Médecine*. Tome XVII, n° 1, janvier 1925, p. 5. En collaboration avec Cordey.
102. — *Le traitement du Tétanos. Le Progrès Médical*, n° 6, 7 fév. 1925, p. 205.
103. — *L'anatoxine diphtérique de Ramon. Son application dans la vaccination anti-diphtérique humaine. Clinique et Laboratoire*, 4^e année, n° 6, 20 juin 1925, p. 101.
104. — *Bactériophage de d'Hérelle. Traité de Médecine*. Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix. 2^e éd. T. XV. *Maladies à virus connu*. (Sous presse).
105. — *Précis de Pathologie médicale. Maladies infectieuses*. Masson, édit. 1926. En collaboration avec F. Bezançon.
106. — *Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose (structure des colonies tuberculeuses). Presse Médicale*, 9 janvier 1926. En collaboration avec F. Bezançon.
- Classification des maladies infectieuses. Presse Médicale*, janvier 1926. En collaboration avec F. Bezançon.
- Le cancer est-il de nature infectieuse? Bulletin Médical*, 16 décembre 1925, 59^e année, n° 51, p. 1377.
- La signification biologique du phénomène de Koch. Paris Médical*. En collaboration avec F. Bezançon.

TABLE DES MATIÈRES

TITRES.	5
Titres universitaires	5
Titres hospitaliers.	5
Titres militaires.	5
Sociétés savantes.	6
Enseignement.	6
Ouvrages médicaux et bactériologiques didactiques.	7
INTRODUCTION.	9
TRAVAUX SCIENTIFIQUES	11

PREMIÈRE PARTIE : TRAVAUX SUR LE BACILLE TUBERCULEUX ET LA TUBERCULOSE

I. — MORPHOLOGIE DU BACILLE TUBERCULEUX; ÉTUDE DES COLONIES TUBERCULEUSES (VOILES).	11
II. — PROPRIÉTÉS TINCTORIALES DU BACILLE DE KOCH.	20
A. — Acido et alcool-résistance.	21
B. — Les faux bacilles acido-résistants	25
III. — RAPPORTS ENTRE LE BACILLE TUBERCULEUX ET LES BACILLES TUBERCULOÏDES.	27
IV. — CULTURE DU BACILLE TUBERCULEUX	35
V. — RÉINFECTION TUBERCULEUSE.	56
VI. — LA TUBERCULINE	53
VII. — APPLICATION AU DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE.	56
Homogénéisation	59
Étuvation	63
VIII. — ALLERGIE; IMMUNITÉ, HÉRÉDITÉ TUBERCULEUSES	69
A. — Allergie tuberculeuse	69
B. — Hérité tuberculeuse	79
IX. — TUBERCULOSE CLINIQUE	86

DEUXIÈME PARTIE : TRAVAUX DE BACTÉRIOLOGIE CLINIQUE

I. — TRAVAUX SUR LA FIÈVRE TYPHOÏDE ET LA SEPTICÉMIE ÉBERTHIENNE.	89
II. — TRAVAUX SUR LES SEPTICÉMIES.	95
III. — TRAVAUX DIVERS.	95
1. Une nouvelle mycose pulmonaire simulant la tuberculose.	95
2. Pneumonie épizootique à bacille de Friedlaender	97
3. Un cas de méningite purulente à streptocoque traité par le sérum anti-microbien.	99
4. Traitement du tétanos	100
5. Botulisme.	100
VI. — SPIROCHÈTES. SYPHILIS	111

TROISIÈME PARTIE : TRAVAUX DE CLINIQUE

QUATRIÈME PARTIE : LES VIRUS CYTOTROPES

I. — VIRUS CYTOTROPES	125
Méningite herpétique	135
II. — CANCER.	141
III. — LE BACTÉRIOPHAGE (SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES)	146
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	159