Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies / par S. Arloing ; recueillies par J. Courmont.

Contributors

Arloing, S. 1846-1911.
Faculté de médecine de Lyon.

Publication/Creation

Paris : Asselin et Houzeau, 1892.

Persistent URL

https://wellcomecollection.org/works/muqqt844

License and attribution

This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.

wellcome collection

Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
https://wellcomecollection.org

22101736635

Digitized by the Internet Archive
in 2014

https://archive.org/details/b20402995

BRITISH MEDICAL
Library
ASSOCIA
1832

LEÇONS

SUR LA

TUBERCULOSE

ET CERTAINES SEPTICÉMIES

9482-91. — Corbeil. Imprimerie Crété

COURS DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

BRITISH MEDICAL Library ASSOCIATION

LEÇONS

SUR LA

TUBERCULOSE

ET CERTAINES SEPTICÉMIES

PAR

S. ARLOING

CORRESPONDANT DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Recueillies par le Dr J. COURMONT

Licencié ès sciences naturelles,
Ancien interne des hôpitaux de Lyon,
Préparateur du Cours de médecine expérimentale.

Avec 52 figures intercalées dans le texte

PARIS

ASSELIN ET HOUZEAU

LIBRAIRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Et de la Société centrale de Médecine vétérinaire

PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1892

Wellcome Library
for the History
and Understanding
of Medicine

M18359

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. welMOmec
Call
No. WF200
1892
A72l

BRITISH MEDICAL
Library
ASSOCIATION

AVANT-PROPOS

Les leçons que nous livrons à la publicité ont été professées à la Faculté de Médecine de Lyon pendant le second semestre de l'année 1889-1890. Elles auraient paru beaucoup plus tôt si les communications de M. Koch (1), puis l'annonce prochaine du Congrès international pour l'étude de la tuberculose (2), n'étaient venues nous surprendre et nous faire un devoir de différer de quelques mois, afin d'offrir aux lecteurs une œuvre qui ne fût pas prématurément incomplète. Nous nous sommes efforcé de tirer parti des travaux les plus récents. Cependant, pressé par le temps, nous avons dû nous borner, dans certains cas, à une simple mention.

Le titre de la chaire où ces leçons ont été faites nous dispense d'indiquer leur caractère. Des sujets abordés, nous avons choisi la partie expérimentale et nous en poussons l'examen aussi loin que le permettent les documents dont nous disposons, documents qui plus d'une

(1) Commencées à Berlin, le 4 août 1890.

(2) Tenu à Paris, le 27 juillet 1891.

fois furent recueillis par nous-même ou, sous nos yeux, par nos élèves.

La tuberculose, la septicémie gangréneuse et la septicémie puerpérale ont tenu une large place, à différentes époques, dans les travaux de notre laboratoire. Nous avions assisté à titre de témoin ou de collaborateur aux recherches de notre maître, M. Chauveau, sur les mêmes sujets. Aussi, est-ce par l'étude expérimentale de ces maladies que nous commençons cette publication qui, nous l'espérons, s'enrichira d'un second volume l'année prochaine.

M. le Dr Courmont, préparateur du cours de médecine expérimentale, a bien voulu recueillir ces leçons et nous faciliter la tâche du publiciste. Il était d'ailleurs préparé à ce rôle par les recherches originales qu'il avait poursuivies sur plusieurs points des questions traitées ici, soit seul, soit avec M. l'agrégé Rodet ou M. Louis Dor.

Nous remercions M. Courmont du concours qu'il nous a prêté ; nous remercions aussi nos éditeurs, MM. Asselin et Houzeau, du dévouement et du soin qu'ils ont apportés à la présente publication.

S. ARLOING

Lyon, 20 décembre 1891.

BRITISH MEDICAL Library ASSOCIATION

LEÇONS

SUR LA

TUBERCULOSE

PREMIÈRE LEÇON

DÉCOUVERTE DE LA TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULOSE

Des idées régnant sur la nature de la tuberculose avant 1865. — Découverte de la transmission expérimentale. — Expériences de M. Villemin. — Première et seconde communications de M. Villemin à l'Académie de médecine.

Je n'ai pas l'intention de faire un cours didactique et complet sur la tuberculose; je veux seulement approfondir quelques points de la question, ceux dans lesquels l'expérimentation a joué ou est destinée à jouer un rôle considérable. La découverte de la transmission expérimentale de la tuberculose m'arrêtera tout d'abord ; car dans l'histoire de la médecine contemporaine, il n'est pas d'exemple plus curieux de la révolte des doctrines contre les faits de l'expérimentation.

L'exposé critique de cette découverte montrera combien il est sage d'être réservé en présence d'un fait expérimental, même lorsqu'il semble en contradiction avec les dogmes phi-

losophiques de la médecine traditionnelle, et combien on s'expose, sans cette précaution, à défendre l'erreur et à retarder l'avènement d'un progrès sérieux.

Depuis longtemps on appelait *tubercule* une petite tuméfaction dure, arrondie, qui se rencontrait dans les poumons, et *phtisies tuberculeuses* les affections où l'on trouvait ces productions; mais c'est Virchow qui créa le mot *tuberculose* et l'introduisit dans ses *Leçons sur la pathologie cellulaire* (1860).

Laennec avait distingué deux formes de la phtisie : la phtisie granuleuse et la pneumonie caséeuse. Celle-ci était une affection plus inflammatoire du poumon, se terminant comme la phtisie granuleuse par la dégénérescence caséeuse et le ramollissement, c'est-à-dire une infiltration tuberculeuse de même nature que la phtisie granuleuse.

Virchow n'admit pas cette assimilation; il fit de la pneumonie caséeuse une lésion analogue au sarcome, au myome, lésion inflammatoire du poumon, subissant toutefois un mode de dégénérescence très général : la caséification. Quant au tubercule, c'était une néoplasie formée de jeunes éléments, ayant les caractères des cellules lymphatiques, groupés les uns autour des autres et possédant des signes de prolifération active à leur intérieur. Le noyau de ces éléments, entouré d'une mince couche de protoplasma, passait alors pour constituer l'élément tout entier. Les vaisseaux sanguins étaient étouffés dans la masse. Tel était le tubercule de Virchow, sa granulation transparente, néoplasie formée *aux dépens du tissu conjonctif*. En suivant son évolution, on constate que le centre se caséifie en vieillissant, tandis que les éléments de la périphérie conservent leur transparence; petit à petit, la caséification et le ramollissement envahissent tout; au début la lésion néoplasique est douée d'une grande vitalité, elle est donc primitivement de nature irritative et non dégénérative.

Les tubercules ont partout les mêmes caractères, aussi bien dans les méninges, la plèvre, les os, les reins, le péritoine, que dans les poumons ; ils peuvent siéger partout où existe du tissu conjonctif. L'aptitude à faire des tubercules caractérise donc une maladie distincte de la phtisie pulmonaire et plus générale, Virchow appela cette maladie *tuberculose*. Telle est l'origine du mot parfaitement justifié qui a remplacé celui de phtisie.

Les idées de Virchow produisirent un véritable bouleversement dans le camp clinique, qui était uniciste depuis Laennec. Les esprits hésitèrent entre les deux écoles. En Allemagne, la dualité fut rapidement acceptée ; en France, au contraire, l'autorité de Virchow ne put triompher complètement des idées anciennes ; aussi, lorsque l'expérimentation vint trancher la question en donnant raison à Laennec contre Virchow, les unicistes n'eurent-ils pas de peine à rallier des adhérents. L'anatomie pathologique montrait bien à Virchow une différence tranchée entre la phtisie granuleuse et la pneumonie caséeuse, mais cette différence objective devait céder le pas à l'épreuve expérimentale démontrant une propriété spécifique commune à toutes ces lésions.

Cette découverte expérimentale date du 5 *décembre* 1865. Que pensait-on à cette époque de la nature de la tuberculose? On avait admis bien antérieurement la nature virulente et contagieuse de la tuberculose. Morgagni en était le partisan convaincu et reculait devant l'autopsie d'un tuberculeux. Cette idée s'était entretenue dans les masses, qui conservaient une crainte instinctive de la contagion, tandis que l'opinion des médecins s'en éloignait de plus en plus. Chose curieuse, c'est dans la première moitié de ce siècle que le monde médical finit par abandonner complètement l'idée de la contagion, au moment même où se répandit le bruit que Laennec, le grand écrivain de la phtisie, s'étant blessé d'un coup de scie pendant

l'autopsie d'un tuberculeux, avait présenté un tubercule local caséeux et mourait phtisique. La relation entre cette piqûre et la mort de Laennec ne frappa personne, et les médecins abandonnèrent définitivement toute idée de contagion et de virulence.

Pour savoir ce que pensaient en 1865 les maîtres de la science française, sur la nature de la tuberculose, nous feuilletterons le *Bulletin de l'Académie de médecine* de cette époque. Chauffard s'écriait : « Quel fait mieux établi, quelle opinion traditionnelle et plus médicale que celle qui proclame la tuberculose une affection primitivement générale, diathésique, qu'elle soit héréditaire ou acquise. » Pidoux, clinicien remarquable, attaché à une station de phtisiques, disait à son tour : « La tuberculose, c'est l'altération constitutionnelle, l'hétéroplasie propre et organique de l'appareil fondamental de la nutrition qui est le système lymphatique. »

« Cet appareil a ses altérations spéciales (la scrofule), ses altérations spécifiques (la syphilis, la morve); la tuberculose forme son hétérogénie *banale*, qui n'a besoin d'aucune excitation spécifique pour se produire et peut se développer sous l'influence d'une multitude de causes qui n'ont de commun que d'appauvrir le champ de la nutrition. »

Il serait facile de trouver encore une foule d'autres définitions semblables. En 1865, la tuberculose était donc regardée comme une affection générale, diathésique, causée par tout ce qui appauvrit l'organisme, comme une affection banale du système lymphatique.

Aussi comprendrez-vous sans peine la surprise et l'émotion que causa M. Villemin dans le monde médical, lorsqu'il vint lire, le 5 décembre 1865, à la séance de l'Académie de médecine, les prémisses suivantes de sa note sur les *Causes et la nature de la tuberculose :*

« 1° La tuberculose est l'effet d'un agent causal spécifique, d'un virus en un mot;

« 2° Cet agent doit se retrouver, comme ses congénères, dans les produits morbides qu'il a déterminés par son action directe sur les éléments normaux des tissus affectés ;

« 3° Introduit dans un organisme susceptible d'être impressionné par lui, cet agent doit donc se reproduire et reproduire en même temps la maladie dont il est le principe essentiel et la cause déterminante. »

Malgré les preuves qu'apportait M. Villemin à l'appui de ses affirmations, l'émotion se traduisit dans toute la presse médicale par un *tollé* général, prélude de la discussion qui allait s'ouvrir au sein de l'Académie. Ces prémisses étaient en effet appuyées sur trois expériences :

A. La première, commencée le 6 mars 1865, porte sur deux jeunes lapins. L'un reçoit dans un godet sous-cutané, à trois reprises différentes (6 et 30 mars, 4 avril), des parcelles de tubercules et de liquide puriforme de caverne. L'autre est conservé comme témoin et élevé dans le même local. Le 20 juin, les deux animaux sont sacrifiés ; le premier présente des masses tuberculeuses dans l'épiploon, les reins, l'intestin et les poumons ; le second est sain.

B. La deuxième commence le 15 juillet. Sur six lapins, deux sont conservés comme témoins et quatre sont inoculés : trois deux fois et un une fois. Ces animaux sont sacrifiés les 15, 16, 18 et 19 septembre ; les quatre inoculés présentent des tubercules pulmonaires, deux offrent en outre des tubercules dans l'intestin ; les deux témoins sont sains. Tous avaient vécu dans un enclos, en plein air.

C. La troisième expérience débute le 2 octobre. Six lapins sont divisés par paires ayant la même origine maternelle ; un lapin de chaque paire est inoculé et continue à vivre avec son frère. Un septième lapin adulte est également inoculé.

Tous ces animaux reçoivent à la base de l'oreille la même matière tuberculeuse.

Le 23 novembre la première paire est sacrifiée : les poumons de l'animal inoculé présentent quelques granulations grisâtres.

Le 29 novembre les cinq survivants sont également sacrifiés : les deux jeunes lapins inoculés présentent beaucoup de granulations miliaires sous-pleurales et l'un d'eux des masses pulmonaires ; les poumons, la rate du gros lapin sont criblés de granulations.

L'examen histologique confirme pleinement le diagnostic macroscopique ; les granulations obtenues sont de véritables granulations miliaires de Virchow. M. Villemin, qui était d'ailleurs un histologiste habile, n'eut pas un instant d'hésitation. Il était donc bien en droit de conclure que la tuberculose de l'homme, à l'état de granulation grise à peine ramollie, était inoculable au lapin.

Comme je vous l'ai dit, l'émotion fut très vive dans la presse et dans les conversations particulières. On croyait alors plus que jamais à la banalité de l'étiologie de la tuberculose, à la production des lésions tuberculeuses par l'appauvrissement de l'organisme. Aussi prétendit-on que M. Villemin était tombé sur des lapins tuberculeux, que ses expériences étaient peu nombreuses, qu'il s'était servi de matière cadavérique, etc. M. Villemin écouta ces objections, se remit à l'œuvre et s'efforça de donner à ses premiers résultats plus de force et d'étendue.

Le 30 octobre 1886, il fit à l'Académie de médecine une deuxième communication sur les *Causes et la nature de la Tuberculose*. Il y rendait compte des expériences suivantes : ayant inoculé de la tuberculose humaine dans le tissu conjonctif de plusieurs animaux d'espèces différentes, savoir : 9 lapins, 2 cobayes, 4 chiens, 3 chats, 1 mouton, 1 chèvre, 1 coq et 1 pigeon : 8 lapins sur 9 étaient devenus tuberculeux, 2 cobayes sur 2 également ; quant aux sujets des autres espèces, 1 chien seulement donna un succès médiocre, 1 chat sur

3 devint tuberculeux et un autre resta douteux; tous les autres ne donnèrent que des résultats négatifs.

M. Villemin a même obtenu un résultat positif par l'inoculation dans la trachée du lapin ; mais il ne présenta ce cas qu'avec réserve, parce que, disait-il, le trocart avait bien pu déposer de la matière tuberculeuse dans le tissu conjonctif du cou au moment de la piqûre. Il ne concluait donc pas d'une manière affirmative pour l'inoculation par les voies aériennes, mais démontrait, par le nombre et la variété des animaux inoculés, que le hasard était insuffisant pour expliquer le succès de ses inoculations dans le tissu conjonctif.

La tuberculose humaine se présentait donc définitivement avec les caractères d'une maladie spécifique, virulente, inoculable à plusieurs espèces.

M. Villemin ne s'en tint pas à ce résultat limité. Pour lui toute tuberculose doit être virulente et inoculable. Il fit alors une analyse minutieuse des affections tuberculiformes des animaux domestiques et constata que deux espèces seulement en dehors de l'homme pouvaient offrir spontanément des lésions tuberculeuses : le singe et la vache. Pour lui, ces tuberculoses doivent être sœurs de la tuberculose humaine. Au surplus, M. Villemin inocula au lapin des tubercules pulmonaires de vache et obtint des lésions encore plus étendues qu'avec la tuberculose humaine. La tuberculose de l'homme, de la vache, du singe est donc une même affection virulente, spécifique, contagieuse.

Telles sont en résumé les deux communications primordiales de M. Villemin à l'Académie de médecine.

Ce n'est probablement pas à la faveur du hasard que M. Villemin est arrivé à faire cette importante découverte. Les idées de contagion, qui n'étaient pas complètement abandonnées, ont peut-être bien hanté son esprit ; mais l'analyse attentive de ses travaux dénote qu'il a été conduit à tenter

l'inoculation de la tuberculose par une série d'idées scientifiques, parfaitement enchaînées.

Deux hommes avaient vivement impressionné M. Villemin : Virchow sur le terrain anatomo-pathologique, Cl. Bernard sur le terrain de la physiologie des éléments. Agrégé à Strasbourg, par conséquent sur les confins de l'Allemagne, il était bien placé pour connaître les travaux de Virchow. Il chercha à les contrôler. Laennec reconnaissait deux formes de tuberculose pulmonaire, l'infiltration tuberculeuse et la granulation tuberculeuse. Peu à peu, on avait pris l'habitude de regarder l'infiltration comme la forme la plus complète et même l'état caséeux comme le type des produits tuberculeux; on en était arrivé à considérer le tubercule comme une transformation de produits inflammatoires, c'est-à-dire que les idées de Laennec étaient complètement défigurées. Le tubercule était défini comme une lésion privée de vitalité, le résultat d'une sorte de nécrobiose, si bien que Robin refusait cette appellation à des tubercules des méninges qui contenaient des cellules transparentes exemptes de lésions de dégénérescence.

Virchow avait rayé l'infiltration tuberculeuse du cadre de la tuberculose et établi que les masses tuberculeuses sont formées de granulations miliaires, que chacune de ces granulations est une *néoplasie* possédant nécessairement à son début la structure cellulaire de toutes les néoplasies du tissu conjonctif. La caséification n'était pour lui qu'un phénomène subséquent de dégénération.

M. Villemin se rendit compte par lui-même du bien fondé de ces affirmations, étudia la tuberculose et affirma en tous points les idées de Virchow : le tubercule est bien une néoplasie procédant des éléments du tissu conjonctif; la caséification n'est qu'un phénomène subséquent de dégénération. M. Villemin fit paraître en 1862 un mémoire sur ce sujet intitulé : « *Du tubercule au point de vue de son siège, de son évolution et de sa nature.* »

C'est alors que les idées de Cl. Bernard sur l'irritabilité des éléments s'imposèrent à ses méditations. Le tubercule est une néoplasie ; celle-ci ne résulte pas d'éléments spécifiques, mais d'une hyperplasie des éléments préexistants. Ces éléments sont ceux du tissu conjonctif qui se sont multipliés à l'excès en un point circonscrit. Le tubercule résulte donc de l'exagération d'un acte physiologique normal. Cet acte physiologique suppose une cause déterminante ; dans le cas présent, la cause doit être forcément anormale, disséminée et locale, car autrement toutes les cellules conjonctives eussent proliféré avec la même intensité. Il ne faut donc pas la chercher dans une simple modification des liquides normaux de l'économie, mais dans certains éléments étrangers qui sont en suspension dans ces milieux liquides, qui s'arrêtent en certains points du tissu conjonctif et irritent ses cellules fixes.

Songeant à d'autres exemples de généralisation, M. Villemin entrevoit une analogie entre la cause de la tuberculose et celle qui produit les pustules varioliques ; dès lors cette cause ne peut être qu'un virus. Quelque chose de comparable au virus variolique se surajoute donc au sang et irrite anormalement çà et là le tissu conjonctif. Ce virus doit évidemment être contenu dans l'accident local, dans le tubercule avant sa dégénération. Conséquemment en l'y puisant et en l'insérant dans le tissu conjonctif, on aura des chances de reproduire localement le tubercule. De plus, après s'être multiplié sur place le virus pourra, à l'aide des milieux nutritifs, se répandre dans d'autres points où il engendrera une série d'accidents semblables.

Tels sont les travaux et tel est l'enchaînement des idées qui ont conduit M. Villemin à découvrir l'inoculabilité et la virulence de la tuberculose. C'est un exemple remarquable de déductions scientifiques.

DEUXIÈME LEÇON

DÉCOUVERTE DE LA TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULOSE (*suite*)

Expériences de Lebert. — Nomination d'une commission à l'Académie de médecine. — Expériences de la commission. — Rapport de M. Colin.

La tuberculose est une maladie virulente et contagieuse, telle est la conclusion des deux communications que fit M. Villemin à l'Académie de médecine. Je vous ai montré combien elle s'éloignait des idées reçues à cette époque, et quelle émotion elle provoqua. Les appréciations contemporaines furent en général peu bienveillantes. La plupart des médecins cantonnés sur le terrain purement théorique se posèrent immédiatement en adversaires de M. Villemin ; quelques-uns cependant voulurent contrôler ses expériences avant de les contredire et tentèrent l'inoculation de la tuberculose.

En tête de ces derniers, on trouve Lebert, de Breslau. Lebert était bien préparé pour entreprendre de suite la vérification des faits avancés par M. Villemin ; il avait l'esprit expérimental et s'était déjà signalé par des recherches sur divers sujets de chirurgie, par des tentatives d'inoculation de diverses tumeurs et de transmission de la trichinose, par des études expérimentales sur différents médicaments, spécialement le phosphore. En outre, il avait déjà pris position dans la question de la tuberculose ; il croyait à un élément spécifique (la *cellule tuberculeuse*) et avait arrêté tout un plan d'expériences tendant à démontrer la possibilité de greffer cette cellule, lorsque M. Villemin fit connaître la réussite de ses expériences. Aussi,

Lebert se mit-il de suite à répéter les inoculations tuberculeuses de ce dernier.

Les résultats qu'il obtint furent communiqués à l'Académie le même jour que la deuxième note de M. Villemin, le 30 octobre 1866. Il avait inoculé de la matière tuberculeuse humaine à cinq animaux, trois cobayes et deux lapins ; ce qui, pour l'époque, constituait un certain luxe expérimental.

Il commença par décrire longuement l'état des lésions chez les malades qui lui avaient fourni sa matière tuberculeuse. Celle-ci fut empruntée à des granulations grises légèrement ramollies, à du pus de caverne tuberculeuse et à des ganglions mésentériques pris sur un enfant mort de méningite tuberculeuse. Les cinq animaux ont été inoculés à la nuque au moyen d'une seringue qui allait déposer la matière tuberculeuse profondément dans le tissu conjonctif; ce procédé différait donc légèrement de celui de M. Villemin. Trois animaux ont reçu un extrait de granulations grises, un du pus de caverne, un de la pulpe de ganglions mésentériques. La quantité de matière inoculée variait de $0^{gr},50$ à 1 gramme. Lebert décrivit toute cette expérience avec beaucoup de détails et relata ainsi l'autopsie des cinq animaux : les trois premiers, qui avaient reçu de la véritable matière tuberculeuse, présentèrent une belle tuberculose pulmonaire avec des granulations dans les séreuses, les deux autres moururent prématurément sans lésions tuberculeuses.

Sa conclusion fut un peu singulière. Il admit bien la *transmissibilité des tubercules par contact et absorption provoquée*, mais repoussa l'application qu'on voulait en faire à la contagion et à la contagiosité des tubercules et de la phthisie pulmonaire. Pour lui, la réussite de l'inoculation était le fait d'une introduction violente. Il reconnut toutefois que la transmission doit se faire par un agent spécial, propre à la tuberculose ; mais tout jugement, dit-il, doit être encore sobre et réservé.

M. Villemin ne trouvait donc dans les expériences de Lebert qu'un appui insuffisant.

Pendant cette période que se passait-il à l'Académie de médecine? Du 5 décembre 1865 au 30 octobre 1866, on restait en expectative. Après la deuxième communication de M. Villemin, on renvoya le travail à l'examen d'une commission composée de Louis, Grisolle, Bouley et Colin. On se méfiait donc; on estimait que cette découverte méritait un contrôle; peut-être espérait-on que les conclusions de la commission ne seraient pas favorables. M. G. Colin fut nommé rapporteur. Ce n'est que le 16 juillet 1867, qu'il fut rendu compte à l'Académie des travaux de la commission. Ce retard s'explique par le soin scrupuleux avec lequel ont été contrôlées les expériences de M. Villemin et aussi par une absence que le rapporteur fut obligé de faire.

Voici l'analyse du rapport de M. Colin.

Le travail se divise en trois parties : la première contient un résumé des deux notes de M. Villemin, et quelques réflexions; la seconde détaille les expériences de contrôle entreprises par la commission et plus spécialement par son rapporteur « pour vérifier non seulement en bloc, mais encore dans ses plus petits détails » le fait très important que M. Villemin avait avancé.

Ces recherches de contrôle ont exigé vingt-deux expériences portant sur le lapin, le cobaye, le chien, l'agneau et la brebis. Ces vingt-deux expériences peuvent se répartir en trois séries.

Dans une première série, la matière tuberculeuse fut envoyée par M. Villemin : c'étaient des granulations humaines légèrement ramollies. Quatre lapins (deux adultes et deux jeunes) furent inoculés dans des godets sous-cutanés pratiqués à la base de l'oreille, fermés ensuite avec une épingle dorée et une anse de fil. Au bout d'un mois, un premier lapin fut sacrifié et ne présenta aucune trace de tuberculose même localement. Le second lapin adulte fut sacrifié un mois plus tard, par

conséquent deux mois après l'inoculation et présenta des tubercules dans les poumons et dans le foie, ainsi qu'un tubercule local d'où partait une traînée lymphatique se dirigeant vers l'épaule. Les deux lapins jeunes grandirent et ne présentèrent aucune trace d'infection tuberculeuse. Un seul lapin sur quatre était donc devenu tuberculeux. M. Colin se demanda si le mode d'inoculation employé n'était pas trop superficiel, si la matière infectante ne pouvait pas ressortir et décida qu'à l'avenir il introduirait les tubercules dans une sorte de galerie (largement absorbante ?).

Dans la deuxième série d'expériences, M. Colin entreprit d'étudier la virulence de toutes les formes du tubercule. Il pensait que la granulation grise n'était pas la seule forme de la matière tuberculeuse ; comme l'école française, il croyait à la nature tuberculeuse de la pneumonie caséeuse ; il tenta de le démontrer. Pour cela, il s'adressa à la vache chez qui le même poumon peut offrir différents états tuberculeux, granulations grises, dépôts caséeux, dépôts jaunâtres, tubercules calcaires et inocula deux lapins et deux agneaux sous la peau du flanc. Ces quatre animaux présentèrent des traces d'infection, des ganglions caséeux à la racine de la cuisse ; chez quelques-uns même on observa des lésions pulmonaires. La matière calcifiée seule ne fut pas infectante.

La troisième série d'expériences, qui termine la seconde partie du rapport de M. Colin, est un peu en dehors du programme de la commission, mais elle sera une arme destinée à combattre M. Villemin. Elle est entièrement composée par l'inoculation au bélier d'une tranche de phtisie vermineuse du mouton, pleine de strongles vivants. Il y eut infection de tout le système lymphatique du côté correspondant à l'inoculation, depuis le flanc jusqu'au poumon, lequel était le siège d'une belle généralisation tuberculeuse. Cette expérience allait à l'encontre de la spécificité de la matière tuberculeuse.

M. Colin résuma ces trois séries d'expériences et insista sur un fait qui lui appartient, bien qu'il ait été signalé avant lui (lymphangite et adénites à la suite des piqûres anatomiques), c'est la présence constante de lymphangite et d'adénites unilatérales partant du point d'inoculation. Il insista beaucoup sur ce point et fit remarquer dans les termes suivants que le système lymphatique semble avoir été la voie de propagation de l'infection tuberculeuse :

« Heureusement, à côté de la solution singulière qu'on nous propose, la physiologie nous en montre une autre plus simple, plus accessible, conforme à ce que l'on sait de plus certain sur l'absorption.

« Lorsque l'expérimentateur a disposé dans le tissu cellulaire quelques tranches, ou un peu de pulpe de tubercule, il a offert aux absorbants, d'une part une matière granuleuse non dissoute, et de l'autre un liquide imprégnant la première. Or, l'absorption a-t-elle prise sur ces deux parties à la fois? L'étude attentive du foyer de l'inoculation répond par l'affirmative.

« ..... cette matière (la granuleuse) se résorbe peu à peu, très lentement, si bien que, sur certains sujets, on n'en retrouve plus au bout d'un à deux mois que de faibles traces.

« ..... elle trouve des bouches béantes aux réseaux capillaires et lymphatiques blessés ; elle y entre sans efforts, et, une fois là, c'est aux courants à l'emporter vers le cœur et le poumon.

« Ce que je dis là, messieurs, n'est point une vue de l'esprit, c'est l'expression d'un fait matériel que l'œil peut suivre avec la plus grande facilité, car il s'accomplit avec lenteur. Pour le rendre plus sensible, il suffit d'inoculer, comme je l'ai fait plusieurs fois, le tubercule associé à de la matière purulente ; dans ce cas, il s'échappe du foyer d'inoculation des traînées rayonnantes qu'on reconnaît aisément pour des lymphatiques gorgés de matières étrangères. Puis, au premier ganglion où

ces traînées aboutissent, on trouve bientôt côte à côte une granulation tuberculeuse et un petit abcès; plus loin, sur les ganglions qui sont en communication entre eux, nouveaux tubercules et nouveaux abcès. Ainsi, lorsque l'inoculation a été faite au flanc, comme dans presque toutes nos expériences, le ganglion isolé de cette région, les précruraux, les sous-lombaires, les satellites de l'aorte et du canal thoracique, c'est-à-dire tous les ganglions placés sur la route des matières tuberculeuses et purulentes, en ont été pénétrés ; de plus, et ceci est significatif, les ganglions, en dehors de l'itinéraire suivi par ces produits morbides, sont demeurés sains, et tous ceux du côté opposé à l'inoculation ont conservé leur état normal.

« Le système lymphatique s'est réellement partagé en deux moitiés : en deçà de la ligne médiane, il s'est pénétré de pus et de tubercule, au delà il n'a pas donné accès à ces produits ; la moitié saine et la moitié malade, dans le domaine symétrique de la vie animale, sont demeurées parfaitement distinctes.

« ..... Ce n'est qu'au bout de plusieurs semaines qu'elle arrive à destination pour produire les résultats si graves que nous avons constatés.

« ..... La matière tuberculeuse, caséeuse, qu'on retrouve au bout d'un mois, six semaines, paraît bien moins une matière tuberculeuse de nouvelle formation qu'un reste de celle qui a été déposée dans la plaie. »

M. Colin avait donc observé la migration de la matière tuberculeuse à travers les lymphatiques et il croyait que l'association du pus au tubercule était la cause de ce phénomène ; mais je vous dirai un jour que de telles constatations ne sont pas possibles sur tous les animaux et avec toutes sortes de lésions tuberculeuses. Il importe enfin de faire remarquer que la commission avait inoculé, outre la tuberculose humaine, la tuberculose bovine et la pseudo-tuberculose strongylaire.

J'arrive à la troisième partie du rapport, à celle qui con-

tient les conclusions. M. Colin reconnaît le fait de l'inoculabilité de la tuberculose comme exact. Bien plus, il affirme que la matière tuberculeuse, quelle que soit sa forme, est susceptible de se transmettre par inoculation; il donne sur ce point raison à Laennec contre Virchow et Villemin. Puis après quelques critiques de détails, il arrive au point capital, à l'interprétation des résultats positifs de l'inoculation.

M. Villemin avait dit: le tubercule est inoculable, donc la tuberculose est une maladie virulente. M. Colin trouva la déduction audacieuse, car, dit-il, l'auteur crée du même coup deux difficultés : « La première est d'établir l'existence du principe virulent, la seconde d'expliquer comment il engendre la matière tuberculeuse. » Et il ajoute avec une certaine hauteur : « S'il fallait le (M. Villemin) suivre sur ce terrain, je m'arrêterais tout court, car je n'aime pas à m'aventurer dans le champ des hypothèses. »

Je me permettrai, messieurs, de vous faire remarquer combien l'on se montre sévère pour M. Villemin, et de quelles exigences on fait montre à l'égard de sa découverte. Comment pouvait-on, à cette époque, démontrer l'existence d'un principe virulent autrement que par l'inoculation? Un virus est une modification isomérique des humeurs, disait alors Robin. M. Villemin s'était servi du seul moyen possible de déceler une modification de cette nature.

En second lieu pourquoi demander à l'auteur d'expliquer comment ce principe virulent engendre la matière tuberculeuse? C'était excessif. Même à l'heure actuelle oserait-on poser cette condition en pareille occurrence? Sait-on comment s'engendre le chancre, comment se forment les lésions secondaires de la syphilis? Personne n'oserait cependant nier le virus syphilitique. A-t-on attendu l'explication de la formation de la pustule variolique pour admettre l'existence du virus variolique?

M. Colin, qui a plus de sympathie pour la *matière (?) tuberculeuse* que pour le virus tuberculeux, va se charger de nous expliquer la tuberculisation expérimentale sans l'intervention d'un virus. Pour lui la matière tuberculeuse est solide et accompagnée de substances liquides ; une fois introduite dans le tissu conjonctif, elle est rapidement débarrassée des liquides qui sont absorbés, puis réduite en particules fines par l'inflammation des tissus. Ces particules fines, s'engageant alors comme des parcelles minérales dans les mailles ouvertes du système lymphatique, sont transportées par le courant lymphatique semant la lymphangite et l'adénite sur leur trajet, et finalement se répandent dans le sang et, par lui, dans tous les organes parenchymateux, plusieurs semaines après l'inoculation. De sorte que rigoureusement la somme de matière tuberculeuse disséminée dans toute l'économie devrait être égale à la masse de matière inoculée.

M. Colin préfère cette explication à celle de M. Villemin qui admet une pullulation du virus sur place pendant un certain temps, comparable à la période d'incubation des maladies.

Cependant, M. Colin ne se charge pas de nous expliquer ce qu'est la matière tuberculeuse ; il se contente d'affirmer qu'elle est un produit pathologique comme tant d'autres. Nous dirons à sa place qu'elle comprend tantôt des cellules jeunes comme dans la granulation grise, tantôt des cellules dégénérées comme dans la matière caséeuse. Or, comment une telle matière se développera-t-elle dans l'économie, car M. Colin est bien obligé d'admettre la multiplication après l'inoculation? On répondra : la greffe. Cela est plausible lorsqu'on inocule des granulations grises, mais lorsqu'il s'agit d'éléments dégénérés, de la matière caséeuse, la greffe n'est plus admissible ; des cadavres de cellules ne peuvent produire des granulations composées de cellules jeunes! En face de ces questions pressantes, M. Colin se contente de poser un point d'interrogation.

« La matière introduite a-t-elle exercé l'action catalytique des ferments, ou a-t-elle simplement proliféré ? Peu importe. » Mais au contraire c'est ce qu'il importe de savoir ou de se demander. Toute la question est contenue dans cette interrogation, et M. Colin répond : peu importe!

Cependant en parlant à cette époque d'action catalytique le rapporteur semble indiquer qu'il était bien près d'accepter l'existence d'un virus tuberculeux; mais pour aller plus loin il lui aurait fallu braver les foudres du camp clinique, sortir de l'orthodoxie; il se contenta d'admettre le fait brut de l'inoculabilité, laissant à l'avenir la tâche délicate d'apprécier sa valeur et d'en mesurer la portée. Il n'osa rien affirmer, ni le virus, ni la greffe; il laissa planer le doute le plus complet sur l'interprétation des faits dont l'existence ne pouvait être niée.

Le rapport exprime l'espoir que la découverte de M. Villemin permettra « de bien étudier, de bien suivre sur les animaux la maladie à toutes ses phases et peut-être de combiner des méthodes de traitement dont la pauvre humanité pourra retirer quelque avantage ». Le temps dira « en quoi la transmission par inoculation peut rendre compte de l'hérédité incontestable et de la contagion mal établie de la phthisie dans les conditions ordinaires ».

La reconnaissance de l'inoculabilité avec tant de réticences devait semer le doute dans les esprits; c'était abandonner M. Villemin aux attaques de la médecine traditionnelle, c'était donner le signal de la lutte. Vous verrez qu'elle fut vive, et qu'après deux années de discussion, l'Académie se refusa à sanctionner par un vote les expériences de M. Villemin.

TROISIÈME LEÇON

DÉCOUVERTE DE LA TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULOSE (*suite*)

Discussion du travail de M. Villemin et du rapport de M. Colin, à l'Académie de médecine. — Analyse des discours de Chauffard, Piorry, Pidoux, Béhier, J. Guérin, Hérard, Hardy, Guéneau de Mussy, H. Bouley, Colin, Lebert, Bouillaud. — Conclusions.

La discussion s'ouvrit immédiatement à l'Académie et porta à la fois sur le travail de M. Villemin et sur les conclusions du rapport déposé par M. Colin au nom de la commission chargée d'examiner et de contrôler les faits avancés par M. Villemin. Elle commença à la tribune le 15 octobre 1867 et se prolongea avec quelque discontinuité jusqu'au 18 août 1868. Chauffard, Piorry, Pidoux, Béhier, Hérard, Hardy, J. Guérin, Barth, Bouillaud, Lebert, Gueneau de Mussy, H. Bouley, Colin furent les principaux orateurs qui prirent part à la lutte.

Cette discussion fut très remarquable au point de vue oratoire; on la relit avec un véritable plaisir ; mais elle fut très confuse au point de vue scientifique; par suite, il est difficile de la résumer dans une leçon didactique. Je vais cependant essayer de vous en donner une idée, car je juge important et intéressant de vous la faire connaître, tant pour votre instruction que pour la formation de votre jugement personnel sur les discussions scientifiques.

On peut diviser les orateurs en trois groupes; au premier rang nous placerons ceux qui ont repoussé l'inoculabilité, ou dénaturé sa signification au point d'en détruire toute la portée ;

au second, ceux qui ont admis l'inoculabilité en repoussant ses conséquences sous le rapport étiologique ; enfin, au troisième, ceux, bien peu nombreux, qui partagèrent entièrement les conclusions de M. Villemin, sur l'inoculabilité et sur ses conséquences étiologiques.

Chauffard le premier engagea la lutte dans les termes suivants, qui vous permettront de présager la suite : « Derrière les inoculations tentées par MM. Villemin et Colin se pressent les plus hautes questions de pathologie. Il ne s'agit plus, en effet, de savoir si les inoculations de matière tuberculeuse réussissent à reproduire cette matière ; ce fait est désormais acquis et la reproduction incontestable. Il s'agit, maintenant, de savoir ce que vaut ce fait, et ce que signifie cette reproduction ; il s'agit de savoir s'ils renversent ou, tout au moins, modifient profondément les enseignements donnés jusqu'à ce jour sur la tuberculose ; il s'agit de savoir si l'étiologie consacrée de l'affection tuberculeuse, et si la place nosologique désignée par cette étiologie doivent s'effacer de la science et rentrer dans la causalité des maladies essentiellement spécifiques. La tuberculose est-elle destinée à prendre rang parmi les affections virulentes? Doit-elle grossir, désormais, le nombre de ces entités morbides achevées, pleines de leur cause originelle, toutes résumées et définies par les produits transmissibles auxquels elles aboutissent? »

A ces questions que répond-il ? « Or, Messieurs, à l'encontre des opinions soutenues par M. Villemin, nous croyons qu'aucun des traits du tableau qu'il a tracé n'est pleinement exact. Tous les caractères qu'il a attribués aux inoculations pratiquées par ui relèvent d'une observation incomplète ou se rattachent à une interprétation erronée des faits observés. Ses conclusions relatives à l'inoculabilité et à la spécificité de la tuberculose nous paraissent successivement démenties par les faits expérimentaux et par les enseignements pathogéniques que nous

livrent la science et la clinique. J'espère vous le prouver amplement. »

Pour Chauffard, les conclusions des expériences de M. Villemin vont donc à l'encontre des faits cliniques. Où va-t-il chercher ses preuves ? D'abord, dans un livre de clinique pure, un ouvrage de Pidoux intitulé : *Fragments sur la pneumonie, l'hémoptysie et la fièvre des phthisiques.* « Les considérations émises dans ce travail, dit-il, auquel il ne manque peut-être que de venir de l'étranger pour être apprécié parmi nous à sa juste valeur, ces considérations contiennent en germe la réfutation complète de la spécificité absolue que M. Villemin étend aujourd'hui de la granulation grise à la matière caséeuse. Elles puisent au plus profond de la physiologie et de la clinique d'invincibles démonstrations qui établissent tout ce que ces deux produits ont dans leur nature de vraiment inflammatoire et commun et elles devancent ainsi et éclairent les démonstrations ultérieures que l'expérimentation devait fournir à ce sujet. »

Donc, quels que soient désormais les résultats de l'expérimentation, ils sont faux de par l'observation clinique.

Chauffard cherche ensuite des arguments dans toutes les expériences, comme celles de Clarck, d'Empis, de Lebert, où l'on a produit des lésions d'apparence tuberculeuse avec des matières organiques et même des matières étrangères diverses. Conséquemment, puisqu'on fait du tubercule avec tout, pourquoi venir parler de spécificité et de virulence ?

Une grosse difficulté s'était dressée devant M. Colin. Je veux parler de la multiplication de la matière tuberculeuse, difficulté que le rapporteur avait résolue par un : *peu importe!* Chauffard pense la surmonter aisément en puisant des arguments dans le domaine de la physiologie générale, qu'il invoque à chaque instant dans son discours. Il applique à cette question les lois de la fécondation. Pour lui, les éléments de la matière tu-

berculeuse, transportés comme l'a vu M. Colin, fécondent les éléments des ganglions et du tissu conjonctif, comme l'ovule mâle féconde l'ovule femelle. « On peut, ce nous semble, dit l'orateur, appliquer aux inoculations de matière tuberculeuse cette belle loi de la fécondation d'un tissu par les éléments provenant d'un autre tissu ; fécondation qui explique comment le tissu fécondé produit des éléments pareils à ceux du tissu fécondant et non pareils aux siens. Belle loi, je le disais, toute empreinte de vie, et qui transporte dans le domaine de l'histologie pathologique ce grand fait de la fécondation et de la génération, qui livre à lui seul toute la vie. La matière tuberculeuse, insérée dans les tissus vivants et offerte à l'absorption, devient ainsi l'agent fécondant qui va solliciter le système lymphatique, vaisseaux et ganglions, inciter ce système surtout dans sa partie ganglionnaire, le féconder, le pousser à la prolifération d'éléments semblables, lesquels iront se multipliant de ganglions en ganglions, jusqu'à ce que la masse des humeurs, que le sang en soit imprégné, et qu'une fécondation secondaire se transmette aux éléments du tissu connectif, si abondant dans les viscères de la vie nutritive, si disposé, d'ailleurs, à la prolifération, que M. Virchow a pu soutenir qu'il était l'origine de toutes les tumeurs néoplasiques et proliférantes.

« Quoi de plus légitime que de faire rentrer l'inoculation de la matière tuberculeuse et ses résultats dans cette doctrine de l'hétérologie, dans cette genèse par fécondation et par génération, doctrine fidèle à la vie, à la sensibilité propre des éléments et des tissus, à leur action et réaction réciproques, à la gestation locale et cellulaire, gestation inférieure, et moins étroitement soumise aux conditions de type et d'espèce que la grande gestation, celle de l'être entier, dont elle est l'image affaiblie ou pervertie dans la maladie? »

Et il trouve une foule de faits analogues, par exemple, la transplantation du cancer, de la mélanose, du pigment méla-

nique oculaire. Malheureusement, encore aujourd'hui, ces faits sont des plus obscurs.

Chauffard ne s'aperçoit pas qu'il explique quelque chose d'hypothétique par des hypothèses et, qu'en second lieu, il commet une erreur de physiologie générale. Il admet que des tissus sains sont fécondés par les éléments tuberculeux pour produire des tubercules ; mais dans la fécondation, c'est l'élément fécondé qui prolifère et donne des éléments semblables à lui ; le résultat devrait donc être une production de tissus sains, normaux et non de tubercules.

Maintenant, voulez-vous savoir pourquoi la tuberculose s'inocule si facilement à plusieurs espèces? C'est parce que la néoplasie tuberculeuse est la plus dégradée de l'économie, que c'est une substance vague, sans caractères. « Cette même condition de néoplasie misérable rend enfin compte de la facilité qu'offre la granulation tuberculeuse à passer par l'inoculation de l'homme aux animaux. A mesure que les produits histologiques descendent l'échelle de l'organisation figurée, à mesure qu'ils se simplifient et se dépouillent de la complexité qui fait la richesse des éléments organisés, ils s'abaissent progressivement jusqu'à revêtir un type commun et uniforme, qui décèle de moins en moins l'espèce animale à laquelle ils appartiennent. Le tubercule est certainement au dernier rang des éléments histologiques. Je ne sais vraiment s'il retient rien du type animal qui l'engendre ; si pris sur l'homme, sur le singe, sur le chien ou le lapin, il conserve quelque caractère interne qui le différencie d'après l'être auquel on l'emprunte. Il semble un produit ultime, une dégradation dernière de l'être, et telle que l'empreinte créatrice spéciale y est définitivement effacée. Un pareil produit inoculé n'est-il pas identique avec lui-même, d'où qu'il provienne, et peut-il rencontrer devant lui une résistance tenant au type de l'être qui le reçoit ? »

On savait cependant en 1867 que les tubercules sont formés par des éléments jeunes qui se multiplient.

Chauffard veut bien reconnaître néanmoins que M. Villemin a révélé des faits intéressants, mais par ses expériences, « il n'aura ni accru ni affaibli la croyance à accorder à la spécificité et à la contagiosité de la tuberculose ». Et, comme il ne croit pas à l'inoculation proprement dite, telle qu'elle se fait dans d'autres maladies vraiment virulentes, il englobe naturellement dans sa réprobation M. Colin lui-même, qui déclarait dans son rapport que l'inoculabilité était incontestable, et l'attaque tout autant que M. Villemin. « Comment peut-on voir là (dans l'inoculation) une contagion? Il y a dépôt, matière emmagasinée pour un usage ultérieur; mais inoculation réelle d'une maladie, impression spécifique et contagieuse? Je ne saurais l'y voir, même en tenant pour complètement vraies les opinions pathogéniques de M. le rapporteur.

« Les faits avancés par M. Villemin, contrôlés et très exactement appréciés dans leurs conditions anatomiques par M. le rapporteur, sont désormais acquis à la science; mais l'interprétation de ces faits, telle qu'elle a été donnée jusqu'à présent, n'est point conforme aux enseignements de la physiologie et de la clinique. L'inoculation de la matière tuberculeuse amène comme fait primitif un travail local de prolifération tuberculeuse, et comme fait secondaire une dissémination de tubercules dans les organes internes. Ces accidents, par leur marche et leur nature, demeurent complètement distincts de l'affection morbide générale connue sous le nom de *tuberculose*. Les inoculations pratiquées par M. Villemin ne jugent donc pas la question de la spécificité et de la contagion de la phthisie pulmonaire. »

Telle est la conclusion de Chauffard au nom de la médecine traditionnelle.

Piorry, qui aborda ensuite la discussion, a des idées toutes

faites sur l'interprétation des expériences de M. Villemin. Il a autrefois inoculé du pus et produit de petites masses ressemblant à des tubercules. « Le pus, le sang lui-même, peuvent en se condensant former des granulations tuberculeuses. Or, il y a du pus dans les tubercules avancés. Par conséquent, rien d'étonnant que M. Villemin ait obtenu des tubercules. Mais puisqu'on engendre des tubercules par l'injection du pus, il est impossible d'admettre la virulence et la spécificité de la tuberculose, car le pus n'est pas l'œuvre d'un virus. »

Aujourd'hui, nous savons, au contraire, que le pus inoculable est provoqué par des agents analogues à nos virus.

Pidoux suivit et prononça un discours qui occupa deux séances. Assurément, il ne sait aucun gré à M. Villemin de ses efforts, car, dit-il, « le chaos de la phthisie débrouillé par Laennec se reforme aujourd'hui sous nos yeux ». Cependant mû par un pressentiment assez inexplicable venant après ces premières paroles, il ajoute : « J'ose dire que c'est un bon signe, la promesse d'une époque nouvelle pour la doctrine de la phthisie et le présage d'un progrès. »

Le but de son discours est « de faire voir que jusqu'à présent les conséquences si *nettes* et si *formelles* que M. Villemin tire de ses inoculations sont *nettement* et *formellement* déniées par la *pathologie générale* et l'*observation clinique* ». Il procède à sa démonstration à l'aide des lieux communs de la médecine traditionnelle. C'est à eux qu'il va emprunter ses arguments.

Il est impossible de lire un discours plus empreint du superbe dédain que la clinique a professé à une certaine époque pour l'expérimentation. Ainsi, Pidoux est froissé que l'idée de la contagion de la phthisie ait été suscitée aux praticiens par les expérimentateurs ! Il s'étonne ensuite que M. Villemin prétende que le virus tuberculeux, comme les autres virus, soit quelque chose d'étranger à l'organisme même. Pour lui, au

contraire, la source de la tuberculose ne peut pas être extérieure; le tubercule naît de tout. « Les causes externes les plus diverses et les plus opposées le déterminent également; tout lui est occasion, tant il vient de nous, tant il est bien un des produits de l'altérabilité propre et spontanée de nos éléments organiques. »

Selon Pidoux « M. Villemin s'est enfermé dans un cercle vicieux qui supprime toute étiologie, toute prophylaxie, tout progrès ». « C'est vraiment par trop simple de dire que les maladies ont pour causes les maladies, c'est-à-dire leurs semences; que le tubercule a pour cause le tubercule ou son virus, comme le lapin et le chou ont pour cause la graine de chou et la semence de lapin. Il ne reste plus alors aux médecins qu'à tendre des filets aux sporules de la tuberculose, ou à en trouver le vaccin, car l'inoculation ou la tuberculisation ne paraît pas réussir aux animaux : ils en meurent tous; ce qui prouve combien nous sommes tuberculisables et indéfiniment tuberculisables, tandis que les maladies véritablement virulentes et spécifiques sont bien plutôt éliminatrices de leur propre cause et généralement inaptes à la ressentir plusieurs fois. N'est-ce pas sur ce fait que sont fondées les inoculations préventives? »

Quel scepticisme à l'égard de la science; quelle ironie! Mais comme ils se retournent bien aujourd'hui contre l'orateur.

Pidoux raille ensuite M. Villemin d'avoir distingué le virus de la lésion, d'avoir fait du virus quelque chose d'invisible à nos sens et qui imprègne la lésion. D'après l'orateur, l'agent de la virulence ne peut être surajouté à la lésion, le dualisme est une conception de l'enfance de la physiologie.

Plus loin, il va jusqu'à demander que les résultats expérimentaux ne soient proclamés que s'ils sont d'accord avec l'observation clinique. « Des expériences sur les animaux vous donnent tel ou tel résultat, et au lieu de les contrôler par l'expérience clinique et par toutes les données de la phthisio-

logie humaine, vous échafaudez sur elles une doctrine générale de la tuberculose pulmonaire et de toutes les maladies. Pour cela, vous renversez toutes les notions acquises; et il faut que nous acceptions, du jour au lendemain, que la phthisie tombe des nues, et que, dans sa pathogénie, le sujet, la constitution, les diathèses ne sont rien; etc. »

Pidoux est absolument spontanéiste. « De toutes les maladies constitutionnelles et organiques, la phthisie est à la fois *la plus accidentelle* et la plus *dépendante des influences physiques et sociales* et en même temps la plus *indépendante de ces influences*, et si je puis ainsi dire, *la plus inhérente au sujet* et la plus innée. »

Il trouve à la panspermie une influence néfaste. « Si la théorie de la panspermie triomphe en histoire naturelle, elle va oblitérer pour longtemps, peut-être, les voies du progrès, et masquer l'œuvre divine qu'elle prétend glorifier. La doctrine de l'hétérogénie ou des générations spontanées, comme toutes les idées de continuité et de processus que Leibnitz a lancées dans la science, ouvre, au contraire, à la connaissance de la nature une ère de progrès qui a fait ses preuves, et qui, depuis un quart de siècle, enfante des travaux qui éclairent et renouvellent tout autour d'eux.

« En médecine, c'est bien plus grave. Les doctrines de spécificité appliquées aux maladies chroniques nous condamnent à la recherche des remèdes spécifiques ou des vaccins; et tout progrès est arrêté. Le remède, c'est la résignation, ou les guérisseurs, c'est-à-dire les charlatans. La panspermie immobilise l'histoire naturelle. La spécificité immobilise la médecine. L'hétérogénie pousse l'une et l'autre vers un avenir de progrès indéfini. En médecine, la doctrine de l'hétérogénie et des générations spontanées n'impose aucune limite au besoin de rechercher les causes, de les modifier ou de les détruire. »

Cependant comme il faut bien couvrir de fleurs la victime

que l'on vient de sacrifier à la gloire des traditions, Pidoux termine ainsi : « M. Villemin est un des hommes, qui nous ont le mieux fait connaître ces grands travaux (de Broussais, Virchow, etc.). Je lui en témoigne ici ma reconnaissance, et je suis sûr d'être l'interprète de tous ceux qui l'ont lu.

« Ses inoculations, tentative originale, sont venues compléter, à son insu peut-être, les idées dont il a été parmi nous un des plus intelligents propagateurs. La question n'est pas de savoir si elles porteront les fruits qu'il en espère : l'homme s'agite et Dieu le mène. Nous sommes tous si petits devant ces questions, si petits devant le tubercule, cette cellule misérable, etc., etc. Je voterai avec le plus grand plaisir les conclusions du rapport de M. Colin. »

Le discours de Pidoux, aussi remarquable par sa forme que par son âpreté à combattre les idées de M. Villemin, est celui dont l'hostilité est la plus manifeste contre les données de l'expérimentation; aussi vous l'ai-je longuement commenté; j'analyserai les autres plus brièvement.

Béhier doute des résultats de M. Villemin, parce qu'il pense avec Rufy que le lapin est souvent spontanément tuberculeux et parce qu'il a lui-même occasionné des tubercules en injectant de la graisse. Voici ses conclusions : « M. Villemin a tenté de nouvelles voies. Je ne crois pas, je le répète, qu'il ait jusqu'à présent réussi à prouver ce qu'il avance, mais il a droit à tous nos éloges et l'avenir doit lui rester ouvert; car le jour où il prouvera que par l'inoculation de la matière tuberculeuse seule, on peut développer une affection tuberculeuse, force sera bien de changer la place que la tuberculose occupe dans le cadre nosologique et cela en dépit de toutes les déductions du monde et malgré les opinions les plus accentuées.

« Mais, à mon sens, son expérimentation est encore peu concluante. Et, quant à moi, je resterai jusqu'à plus ample informé dans les opinions que j'ai essayé de montrer tout à l'heure. Je

reporterai toute l'influence réellement formatrice de la tuberculisation aux qualités du terrain dans lequel la maladie se développe, et bien positivement je ne ferai là que répéter ce que disait à ce sujet Laennec : c'est qu'il faut une disposition particulière de l'économie pour que les diverses circonstances étiologiques déterminent la formation de tubercules. Si donc nous connaissons mieux qu'il ne l'a fait la lésion, son évolution, ses qualités, nous n'en savons pas plus aujourd'hui sur le dernier point que je signalais qu'il n'en savait de son temps, Je n'ai aucune hésitation à lui reporter tout cela. » Béhier est donc très spontanéiste; le terrain est tout, la spécificité de la tuberculose n'existe pas.

J. Guérin croit à la contagion de la phtisie, mais il ajoute que son mode n'a rien de commun avec la contagion absolue, essentielle de M. Villemin. Les expériences de M. Villemin ne sont propres qu'à établir que la matière dite tuberculeuse, comme beaucoup de *substances organiques antipathiques* (?) à l'économie, est absorbée et transportée au poumon par les voies ordinaires de la circulation et s'y dépose avec les produits exsudés sur son passage et provoqués par son contact. Le mécanisme de la tuberculisation consiste donc dans le transport et le dépôt de *cette matière* dans l'organisme. Des expériences de MM. Villemin et Colin, il résulte que la tuberculose doit être considérée « non comme une maladie spécifique, virulente et contagieuse, mais comme une maladie susceptible seulement d'être provoquée et reproduite par une sorte de greffe, et de devenir occasionnellement infectieuse ».

M. Hérard, qui avait déjà écrit un ouvrage sur la phtisie avec la collaboration de M. Cornil, appuie les expériences de M. Villemin. Il les a répétées comme MM. Colin, Lebert, Empis, Constantin Paul, Goujon, Roustan, etc. ; les résultats ne lui laissent aucun doute. De plus, il se donne la peine de réfuter l'opinion de ceux qui veulent voir une analogie entre l'inocula-

tion de la tuberculose et celle du pus, du cancer, de la graisse, etc. Il repousse également toute ressemblance entre les tubercules et les embolies, comme le voulait Feltz. Mais quant à la détermination de la cause et de la nature de la tuberculose, il s'éloigne de M. Villemin et pense que les critiques qu'on lui a adressées sont fondées.

Voici les paroles qui résument sa pensée. « Ce n'est pas que nous allions aussi loin que M. Villemin dans les conséquences à tirer des expériences d'inoculation rapportées plus haut et que nous nous croyions autorisés à faire table rase de toutes les circonstances acquises relativement à l'étiologie de la tuberculisation. Que l'on place la phtisie, comme le veut notre savant confrère, dans la classe des maladies virulentes, à côté de la morve, du farcin ou de la syphilis, le mode de développement de la maladie n'en continue pas moins à être ce qu'il a toujours été, ce qu'il sera probablement toujours, c'est-à-dire *spontané*. Ce qui est vrai pour les affections franchement inoculables, la morve par exemple, la rage, la variole, etc., qui peuvent se manifester de différentes manières spontanément (?), par inoculation ou par contagion, est, à plus forte raison, applicable à la phtisie pulmonaire pour laquelle l'inoculation, même en la supposant démontrée d'homme à homme, ne constituera jamais qu'un fait exceptionnel. Une seule question relative au développement de la tuberculose pourra être soulevée avec plus d'opportunité que par le passé, c'est la question de la *contagion*. »

M. Hérard examine ensuite en les acceptant, l'hérédité et toutes les causes banales. Puis il termine en déclarant qu'il croit à la contagion et que si cette grosse question se résout par l'affirmative, comme il l'espère, l'honneur en reviendra pour une grande part à M. Villemin. Aussi s'associe-t-il aux remerciements du rapporteur.

M. Hérard admet donc en somme l'inoculabilité de la tu-

berculose; mais spontanéiste, il ne peut être conséquent avec son affirmation, et ne veut apercevoir que la preuve de la contagion dans les expériences de M. Villemin. Il est à tout prendre assez favorable à l'auteur et au rapporteur.

M. Hardy, froissé de l'incrédulité de Béhier, dit, avec beaucoup de sens, qu'on est bien obligé de concéder le fait de l'inoculabilité de la tuberculose aux animaux. Le résultat obtenu par M. Villemin ayant été vu et contrôlé par plusieurs personnes consciencieuses, il n'attendra pas d'avoir lui-même répété les expériences pour croire. Mais il ne peut en admettre toutes les conséquences. Il accepte la contagion et l'hérédité de la tuberculose, qui s'expliquent bien par la virulence ; il ne voit pas dans la tuberculose *les caractères de la spécificité et de la virulence ;* conséquemment il reste *spontanéiste.*

Guéneau de Mussy pose ainsi les termes du problème :

1° Les expériences alléguées en faveur de l'inoculabilité du tubercule sont-elles concluantes?

2° L'observation clinique nous autorise-t-elle à admettre la contagion de la tuberculose?

3° Quelle conséquence légitime peut-on tirer des faits expérimentaux et des faits cliniques pour éclairer la pathologie et la prophylaxie de cette affection?

A la première question, il répond sans hésiter par l'affirmative ; rien ne peut attaquer les résultats expérimentaux avancés; cependant il désire que des expériences nouvelles viennent éclairer les faits contradictoires. Dans tous les cas, il ne peut admettre les arguties de Chauffard.

A la seconde, il répond également par l'affirmative. Oui, la clinique l'autorise à admettre la contagion. Il est étonné que Pidoux, dans son vaste champ d'observation, n'ait pas vu quelques cas de transmission, et contrairement à lui il ne veut pas qu'on les cache.

Enfin, quelles déductions tire-t-il des faits qu'il admet?

C'est que, malgré tout, la contagiosité ne lui paraît pas le facteur essentiel du développement de la phthisie ; les grandes causes en sont l'hérédité et tout ce qui affaiblit l'énergie nutritive. On le voit, Guéneau de Mussy n'admet pas la virulence.

H. Bouley est le seul académicien qui ait franchement soutenu M. Villemin. Pour lui, l'inoculabilité est définitivement démontrée. A propos du mécanisme de l'inoculation, il rappelle le développement des tubercules morveux, des lésions pulmonaires et cutanées de la clavelée, qui se produisent sous l'influence d'une modification préexistante de la crase sanguine par *un élément anormal qui lui a été associé;* il ne lui paraît pas admissible que la tuberculisation pulmonaire soit le fait d'une simple irritation de l'organe où elle se manifeste.

Quant à la contagion, elle est admise en médecine vétérinaire pour le bœuf ; la découverte de M. Villemin vient de la mettre hors de doute, d'autant mieux que Bouley sait très bien combien le lapin est rarement tuberculeux spontanément.

Il reconnaît cependant qu'il y aurait de nouvelles expériences à faire pour bien établir le mode de transmission naturel de la phtisie, qui doit être plus subtil que le mode d'introduction violente dont s'est servi M. Villemin, etc., etc.

En résumé, il considère la découverte de l'inoculabilité comme indiscutable et il juge que c'est un fait d'une très grande portée ; il est heureux de rendre un public hommage à M. Villemin.

La discussion ayant donc tourné en définitive aussi bien contre le rapporteur que contre M. Villemin, sur le fait de l'inoculabilité, M. *Colin* affirme alors de nouveau tout ce qu'il avait avancé sur ce point. Il a fait de nouvelles expériences ; il présente les pièces à la tribune, fait constater leur nature tuberculeuse et somme en quelque sorte Chauffard et Pidoux de reconnaître l'inoculabilité. On lui céda sur ce point. Mais M. Colin se concilia alors les adversaires de M. Villemin en

assignant un rôle probable à la pyhémie et un rôle étiologique aux causes banales et à la diathèse dans la tuberculisation.

« Je me résume, dit M. Colin, et je conclus :

« 1° Il est certain que les résultats matériels constatés à la suite de l'inoculation du tubercule sont exacts ;

« 2° Il est extrêmement probable que les dépôts pulmonaires, hépatiques, intestinaux et autres viennent d'une double source : du tubercule déposé sous la peau et du travail pyogénique accompli autour de la plaie, de sorte que, dans beaucoup de cas d'inoculation, il y a une résorption purulente ajoutée à une résorption tuberculeuse ;

« 3° L'étendue, la gravité des accidents consécutifs à l'inoculation sont proportionnées à la quantité de tubercules insérée et à l'intensité de la réaction qui se manifeste à l'endroit de la solution de continuité. Les expériences sur les petits animaux tendent à en exagérer l'importance ;

« 4° C'est la matière tuberculeuse elle-même et non un prétendu virus qui paraît être résorbé, principalement par les vaisseaux lymphatiques, puis transportée avec lenteur et finalement déposée dans le poumon et quelques autres organes ;

« 5° Les dépôts pulmonaires qui résultent de l'inoculation sont franchement tuberculeux et ne laissent aucun doute sur leur nature, quand ils sont vus à l'état de granulations fermes, luisantes, demi-transparentes;

« On n'a plus de certitude sur cette nature lorsqu'on les trouve opaques, jaunes ou blanchâtres, par le fait de la dégénérescence ou d'une résorption purulente ;

« 6° Les corps étrangers insolubles et très divisés, portés par l'injection veineuse dans le poumon, n'agissent pas à la manière du tubercule: ils déterminent des embolies sans irritation manifeste à leur périphérie ou ils s'enkystent au centre de petits îlots de pneumonie.

« ..... Je respecte trop l'Académie pour soumettre à ses méditations des faits mal étudiés. »

En vain, *Lebert* vint-il annoncer qu'il avait vu des cavernes se produire rapidement chez un cobaye à la suite d'une inoculation tuberculeuse ; en vain fit-il appel, preuves en main, à la nécessité d'adjoindre l'expérimentation aux moyens de diagnostic anatomiques et cliniques; l'Académie ne put s'acclimater à l'idée que la tuberculose est une maladie spécifique et virulente.

Bouillaud prit le dernier la parole et réduisit à néant les conclusions auxquelles pensaient être arrivés la plupart des orateurs. On ne s'entend sur rien, dit-il, pas même sur les caractères anatomiques de la phtisie. « Eh bien, messieurs, puisque l'on discute encore sur le tubercule et la matière tuberculeuse, qu'est-ce à dire, sinon qu'il faut recommencer et continuer les mêmes recherches? N'oublions jamais, en effet, qu'un travail opiniâtre finit par triompher de toutes les difficultés ! »

Aussi, le 16 août 1868, lorsqu'on voulut clore la discussion sur le rapport de M. Colin, clôture précipitée par la demande de M. Villemin de lire une nouvelle note « Sur la virulence et la spécificité de la tuberculose », l'Académie désorientée, comme elle l'a été encore ces derniers temps, également à propos de la tuberculose, ne vota-t-elle pas les conclusions du rapporteur. Par l'organe de Chauffard, elle déclara qu'elle n'était pas chargée de sanctionner des conclusions affirmatives sur un point de science et elle vota simplement des remerciements à M. Villemin. Elle adopta ensuite tacitement la proposition de M. Larrey d'ajouter des félicitations aux remerciements et d'insérer le travail de M. Villemin aux Archives.

Ainsi se termina, par un avortement complet, cette mémorable discussion sur une des plus importantes questions médicales qui aient été agitées à notre époque.

Il faut en chercher la cause dans l'oppression que les principes de la médecine traditionnelle exerçaient sur des esprits pourtant très distingués.

Aujourd'hui encore, on entend des improvisations brillantes où la microbiologie et ses découvertes sont malmenées. Laissez passer ces orages; souvenez-vous des premières heures de la découverte de M. Villemin. Surtout, gardez-vous bien de jamais nier un fait expérimental consciencieusement et rigoureusement établi. Si l'expérimentation n'est pas d'accord avec l'observation traditionnelle, il faut attendre; la lumière se fera graduellement, de nouveaux faits expérimentaux s'ajoutant aux premiers éclairciront les apparentes contradictions au plus grand profit de la médecine. Maintenant, messieurs, vous comprenez pourquoi j'ai tenu à évoquer devant vous tous les arguments qui ont alimenté la longue discussion de 1868.

QUATRIÈME LEÇON

DÉCOUVERTE DE LA TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULOSE (*suite*)

Résumé des objections faites à M. Villemin. — Réponse de l'auteur.

Je vous ai sommairement exposé la discussion qui se déroula dans la presse et à l'Académie de médecine du 5 décembre 1866 au 18 août 1868. J'ai étalé devant vous les arguments, pour la plupart singuliers aujourd'hui, à l'aide desquels on prétendait ruiner les conséquences du fait ou même le fait découvert par M. Villemin.

L'opposition reposait sur des hypothèses physiologiques ou des observations cliniques qui étaient loin de posséder la simplicité et la précision d'un fait expérimental bien déterminé.

J'ai cherché à vous montrer combien il était imprudent de s'attaquer à un fait expérimental avec des armes si imparfaites et si fragiles, et combien dans cette voie on risque de devenir ridicule à bref délai. Quoi qu'il en soit, l'Académie se refusa donc à reconnaître par un vote l'inoculabilité de la tuberculose ; elle se contenta de voter des remerciements et des félicitations à l'auteur.

Quelles sont les objections principales adressées à M. Villemin au cours de cette discussion ? On a reproché à cet expérimentateur :

1° D'avoir choisi pour démontrer l'inoculabilité de la tuberculose un animal (le lapin) qui serait souvent tuberculeux et le deviendrait à propos de tout, un animal « follement tuberculeux », comme on disait alors ;

2° D'avoir inoculé des matières cadavériques dont la putréfaction était peut-être la cause des résultats obtenus, car l'inoculation de plusieurs produits pathologiques ou simplement organiques peut engendrer des tubercules ;

3° De se méprendre sur l'existence du principe virulent : en effet, prétendait-on, la substance tuberculeuse se sème par migration, et quant au principe subtil, distinct du tubercule, il n'existe que dans l'imagination de M. Villemin, qui n'a pu en démontrer l'existence ;

4° De ne pouvoir expliquer comment ce virus distinct du tubercule, au cas où il existerait, engendre la matière tuberculeuse ;

5° De méconnaître que si la tuberculose était une maladie virulente, elle se développerait plus communément sur les personnes exposées à la contagion, et se comporterait, au point de vue de la transmission, comme d'autres maladies réellement virulentes ;

6° De méconnaître l'influence de la diathèse, l'une des notions les plus solidement établies en clinique, spécialement en ce qui regarde la tuberculose ;

7° De se trouver en contradiction avec le rapporteur au sujet de la virulence de la pneumonie caséeuse. On se rappelle que M. Colin avait constaté l'inoculabilité de la matière caséeuse, tandis que M. Villemin, encore imbu des idées de Virchow, considérait la granulation grise comme la seule matière tuberculeuse.

Voyons comment M. Villemin répondit à toutes ces objections, à tous ces reproches.

1° Le lapin serait follement tuberculeux. Cette assertion était émise en souvenir d'expériences peu nombreuses et d'observations restreintes. M. Villemin ne voulut pas raisonner sur des faits si légèrement établis ; il entreprit une étude très approfondie des lésions tuberculiformes de tous les animaux

domestiques, et dans un travail très consciencieux qu'il fit paraître dans la *Gazette hebdomadaire*, il démontra : *a* que le bœuf est le seul animal domestique qui présente de la tuberculose spontanée. Nous y ajoutons aujourd'hui entre autres le cheval et les gallinacés. *b* Que les lésions tuberculiformes offertes par les autres animaux sont des néoformations parasitaires qui s'édifient autour d'un parasite grossier. Ainsi l'autruche et le perroquet présentent quelquefois des tubercules développés autour d'un acarien; le chien offre des tubercules pulmonaires causés par le strongle des vaisseaux; le mouton atteint de broncho-pneumonie vermineuse doit également ses lésions à un strongle. *c* Qu'en ce qui regarde le lapin en particulier, il est souvent atteint de *psorospermose*. Le lapin frappé de cette maladie n'offre que des lésions hépatiques; ses poumons sont sains. Le foie présente alors des lésions tuberculiformes avec clapiers qui complètent encore l'illusion; ce sont des granulations blanchâtres ou des traînées de même couleur, envahissant quelquefois l'organe entier. Si on incise les clapiers, on en voit sortir une matière grumeleuse, semi-fluide, qui, examinée avec un faible grossissement, est remplie de corps ovoïdes d'une régularité parfaite. Ces corps, entourés d'une enveloppe bien nette, ont un contenu parfaitement transparent avec des masses opaques ressemblant à des noyaux. Un opercule qui existe toujours à l'une de leurs extrémités fait ressembler ces corps à certains œufs d'helminthes. Un examen microscopique superficiel suffit en somme à faire reconnaître ces *psorospermies*. La tuberculose spontanée du lapin est d'ailleurs très rare : Bouley invoquait à ce propos avec juste raison le témoignage des cuisinières.

Et d'ailleurs, ajoute M. Villemin, il n'y aurait rien d'extraordinaire à ce que le lapin puisse présenter quelquefois de la tuberculose spontanée, puisque l'inoculation expérimentale réussit chez cet animal.

Au surplus, on ne saurait forcer un expérimentateur à étudire la transmissibilité d'une maladie virulente sur des animaux qui ne contractent pas cette maladie. Pourquoi procéder pour la tuberculose autrement qu'on ne le fait pour la vaccine, la clavelée, etc. De ce que la clavelée n'est pas inoculable au lapin, on n'en conclut pas que la clavelée n'est pas inoculable.

J'ajoute que, sous ce rapport, les espèces peuvent se diviser en deux groupes; le premier comprend les espèces qui gagnent une maladie dans les conditions ordinaires de la contagion; le second, celles dont les sujets ne contractent la maladie que par inoculation accidentelle. Ainsi le cheval et l'âne deviennent morveux par contagion naturelle, tandis que le chien et le cobaye pourront habiter avec des animaux morveux sans contracter cette maladie; cependant le chien et le cobaye peuvent être inoculés avec succès si on introduit violemment du virus morveux dans l'épaisseur de leur derme cutané. Les espèces du second groupe ont en somme une réceptivité plus faible que celles du premier. Quand on veut bien étudier une maladie virulente, on doit toujours s'adresser aux animaux qui ont la plus grande réceptivité.

M. Villemin conclut, qu'étant données la rareté de la tuberculose chez le lapin et la proportion de ses succès, il faudrait un hasard providentiel pour expliquer les résultats de ses inoculations, si la tuberculose n'était pas virulente et inoculable.

Au surplus M. Villemin avait réussi à donner la tuberculose à d'autres animaux, tels que le cobaye, le chien et le chat.

2° L'inoculation de plusieurs produits pathologiques ou simplement organiques pourrait engendrer des tubercules; le fait d'avoir inoculé des matières cadavériques expliquerait peut-être les résultats obtenus.

Vous vous rappelez qu'en effet M. Villemin puisait sa matière tuberculeuse sur le cadavre humain. Il répondit à cette objection en faisant des inoculations en séries sur le lapin. Un animal

rendu tuberculeux par inoculation de tuberculose humaine fut sacrifié et ses tubercules frais servirent à inoculer une série de lapins. M. Villemin poussa ces expériences jusqu'au quatrième passage. Non seulement le résultat de ces inoculations successives fut positif, mais encore la virulence des tubercules frais parut plus grande que celle des tubercules cadavériques; au bout de deux ou trois mois, la généralisation était telle que les lapins asphyxiaient.

Quant aux productions pseudo-tuberculeuses engendrées par l'inoculation de substances organiques non tuberculeuses, M. Villemin répondit qu'elles n'avaient pas la structure histologique du tubercule et que, dans tous les cas, elles ne sont pas capables de se reproduire par l'inoculation. Quinze ans avant M. Hippolyte Martin, M. Villemin s'était donc déjà servi des inoculations en séries pour séparer certaines pseudo-tuberculoses des tuberculoses vraies.

Les expérimentateurs de cette époque ont dû prendre fréquemment les pseudo-tuberculoses pour de véritables lésions tuberculeuses. M. Villemin raconte que MM. Cornil et Trasbot ayant inoculé un mouton avec des produits non tuberculeux l'invitèrent à assister à l'autopsie de cet animal. Le mouton se trouva porteur de lésions tuberculiformes, ce qui paraissait détruire les conclusions de M. Villemin ; mais un examen attentif démontra qu'on avait affaire à de la bronchite vermineuse, à une pseudo-tuberculose.

M. Villemin fit d'ailleurs toute une série d'expériences avec du pus de provenances diverses, du cancer, de la matière caséeuse des tubercules vermineux, de la pneumonie, des pseudo-membranes pultacées de typhiques et n'obtint jamais de tubercules.

Qu'arrive-t-il, ajouterons-nous, lorsqu'on inocule de la matière tuberculeuse mêlée à des substances pyogènes? Au point inoculé se forme un clapier purulent, tapissé de granulations

tuberculeuses, mais la généralisation est uniquement composée de tubercules; l'agent pyogène s'est épuisé sur place. Le pus ne produit pas de tubercules.

Ainsi fut détruite la plus sérieuse des objections qu'on ait faites à M. Villemin.

3° La substance tuberculeuse elle-même se dissémine par migration; un principe subtil, distinct du tubercule, n'existe que dans l'imagination de M. Villemin qui n'a pu en démontrer l'existence.

M. Villemin regardait en effet le tubercule comme le produit d'une irritation des corpuscules du tissu conjonctif et pensait que les éléments du tubercule n'étaient pas inoculables, mais servaient de véhicule à la partie virulente, qui jusque-là restait invisible. M. Colin le premier s'attaqua à cette opinion et prétendit que la généralisation se faisait par un semis des éléments cellulaires du tubercule dans les voies lymphatiques puis sanguines. M. Villemin riposta en montrant, par l'inoculation d'une très petite parcelle de matière tuberculeuse, que la matière virulente se multipliait sur place et que la récolte dépassait beaucoup la semence quantitativement. Il fit encore observer que la masse inoculée devrait se résorber, si c'est elle qui s'est répandue au loin; or, au point d'introduction on retrouve longtemps après l'inoculation la petite masse de matière inoculée.

Quant au reproche de n'avoir pas démontré l'existence d'un principe virulent inclus dans le tubercule, M. Villemin le réfute avec les seuls arguments dont on pouvait disposer à cette époque, l'*inoculation*, avec laquelle il reproduisait la maladie. En demande-t-on davantage pour admettre l'existence du virus vaccin, du virus morveux, etc.? Ces objections n'étaient donc que l'expression de *desiderata*; s'en servir pour combattre la nature virulente de la tuberculose était injuste et excessif. La reproduction par l'inoculation est encore aujour-

d'hui la meilleure preuve de la nature virulente d'une maladie.

4° Au cas où ce virus existerait distinct du tubercule, comment, demandait M. Colin, engendre-t-il le tubercule?

Exige-t-on que l'on dise comment le virus syphilitique produit la gomme, et le virus morveux la granulation morveuse? répond M. Villemin ; et cependant, on ne doute pas qu'il s'agisse d'un virus dont l'activité spéciale provoque ces néoformations.

5° et 6° Les cliniciens non contagionistes prétendaient que si la tuberculose était une maladie virulente, elle se développerait plus communément sur les personnes exposées à la contagion.

Il y avait déjà à cette époque des contagionistes qui repoussaient une telle objection. Quant aux autres, M. Villemin leur fait observer que pour la genèse d'une maladie parasitaire, la présence d'un parasite ne suffit pas, il faut encore que le sujet soit *prédisposé*. C'était d'ailleurs une notion courante à cette époque ; on croyait même que la gale ne s'attaquait qu'aux sujets très débilités. Outre la prédisposition, il faut encore tenir compte de l'*aptitude*, ce que nous appelons aujourd'hui la *réceptivité*, lorsqu'on considère les individus à différentes périodes de leur vie. Pour la tuberculose, comme pour les autres maladies virulentes, il y a de bons et de mauvais terrains.

Enfin, M. Villemin fait remarquer qu'il faut tenir compte de la quantité de virus introduite, vérité importante qui devait être démontrée plus tard par M. Chauveau. Or, cette quantité des germes peut varier suivant une foule de circonstances imprévoyables.

Tous ces arguments tendent à expliquer pourquoi la contagion de la tuberculose n'est pas plus fréquente; cependant cette contagion est indéniable. C'était la seule réponse que M. Villemin pouvait faire à ses contradicteurs.

7° On reprochait à M. Villemin d'être en désaccord avec le

rapporteur au sujet de la nature tuberculeuse de la pneumonie caséeuse.

Ce reproche, M. Villemin ne le mérita pas longtemps. Il fit des expériences et, jugeant que le *critère physiologique* valait mieux que le *critère anatomique*, il sacrifia ses idées théoriques à la démonstration concrète. Il était dualiste; l'expérimentation lui ayant démontré son erreur, il devint immédiatement uniciste, et dans son livre fit rentrer la pneumonie caséeuse dans le cadre de la tuberculose.

8° Enfin, un gros reproche adressé à M. Villemin était qu'en admettant la virulence, il repoussait la diathèse, une des notions les mieux établies à propos de la tuberculose.

Il y répondit, en quelques pages, d'une façon remarquable. « Si par diathèse vous entendez une simple prédisposition, une aptitude plus grande de l'organisme à se prêter à l'action d'une cause spécifique, d'un virus en un mot, dit-il, je l'admets, la prédisposition peut jouer un grand rôle dans le développement de la tuberculose; mais si diathèse signifie autre chose, si vous prétendez qu'elle suffit avec une cause banale à engendrer la tuberculose, je la repousse : une maladie virulente, comme une maladie parasitaire, ne peut naître toute seule.

« Nous sommes persuadés qu'en ce qui concerne certaines maladies générales dont la cause nous est restée inconnue jusqu'alors, la création du mot diathèse n'a pas été étrangère aux retards de la science sur ce point. Si on nous demande ce que c'est que la tuberculose, nous répondons non sans quelque naïveté : c'est une diathèse spéciale; et nous voilà satisfaits et dispensés de chercher. Mais au demeurant, n'est-ce pas comme si nous disions que la tuberculose est une disposition à faire des tubercules? C'est là une réponse qui équivaut à celle des vertus dormitives de l'opium dans la comédie de Molière.

« Mais enfin si la tuberculose est une diathèse, dans laquelle des deux catégories va-t-elle se ranger? Est-elle quelque chose

de comparable à ces dispositions natives comme les tempéraments poussés à l'extrême, certaines dispositions organiques, etc.? Est-elle l'analogue de ces maladies générales à causes spécifiques? A voir les idées émises sur la phthisie et les causes de sa production, on peut se faire une idée de l'obscurcissement que le mot diathèse a jeté sur les faits. Il a suffi de croire que toutes les maladies dites diathésiques consistaient dans une disposition pour attribuer à leurs déterminations toutes les circonstances imaginables, telles que le froid, l'humidité, la poussière, etc., etc.

« Si nous combattons un peu ici l'usage du mot diathèse, c'est qu'il nous semble trop bien s'accommoder à l'idée de la spontanéité des actes pathologiques et de l'éclosion mystérieuse des maladies sans l'intervention d'une cause déterminante essentielle. N'est-ce pas ainsi que beaucoup interprètent la diathèse tuberculeuse? Ainsi ces myriades de granulations, qui font simultanément ou successivement éruption dans une foule d'organes à la fois, seraient des productions spontanées ou tout au moins apparues par le fait d'une bronchite, d'un refroidissement, de l'inhalation d'un peu de poussière, d'un coup sur la poitrine! Demande-t-on comment une pleurésie a pu, non seulement faire éclore des tubercules dans la plèvre, mais aussi et en même temps dans le péritoine, la rate et le foie? C'est la diathèse qui ne demandait qu'à se manifester à la moindre occasion, et même, le cas échéant, qui peut se traduire *proprio motu* par ses effets propres.

« ...En voyant cette multiplicité de petits processus, semés dans les organes les plus éloignés les uns des autres et nés, comme nous l'avons vu, de la réaction proliférante des éléments conjonctifs, une idée s'impose impérieusement à la raison, c'est que cette réaction n'a pu se faire sans une action préalable, *directement* exercée sur les éléments réagissants. Le stimulus morbide a donc nécessairement été di-

visé et éparpillé dans toute l'économie par l'intermédiaire du sang.

« ...La diathèse tuberculeuse n'est pas une simple disposition morbide, manifestant ses effets sous les premières influences venues, mais bien plutôt une véritable maladie générale relevant d'un agent unique dans son essence et constant dans ses effets.

« Si donc la diathèse tuberculeuse est comparable à quelques autres qui nous sont connues dans leur principe, c'est aux diathèses syphilitique et morveuse.

« Nous repoussons le mot de diathèse, à propos de la tuberculose, en tant qu'elle exprime une disposition active à la création spontanée des tubercules sans l'intervention d'un agent spécial de détermination. »

Vous voyez que M. Villemin ne s'est pas laissé décourager par toutes les objections et les protestations qu'il a soulevées; il a continué son œuvre avec la conviction d'un expérimentateur qui est sûr d'avoir bien observé. Toutes ses idées sont résumées dans un livre publié en 1868 et intitulé *Études sur la tuberculose* où sont exposées, outre ses expériences, la base histologique de ses recherches, la réfutation des objections de ses adversaires.

Ce livre est très intéressant à lire aujourd'hui, car son auteur a pressenti la plupart des découvertes qui sont venues enrichir l'histoire de la tuberculose. Par exemple :

1° Que le tubercule était le résultat de la présence du virus tuberculeux;

2° Que ce virus était comparable à un parasite surajouté à l'organisme.

« L'inoculation du tubercule n'agit pas par la matière visible et palpable qui entre dans le produit pathologique, écrit M. Villemin, mais en vertu d'un agent plus subtil qui s'y trouve contenu et qui échappe à nos sens.

« Quelque effort qu'on fasse pour s'en défendre, on ne saurait s'empêcher de voir, entre la tuberculose et les maladies virulentes, les analogies les plus frappantes. Car nous savons parfaitement que les substances inoculables ne sont pas les virus eux-mêmes, mais qu'elles ne sont que les effets et les réceptacles de ces agents morbides. »

3° Que l'organisme ne joue que le rôle de milieu où vit le virus parasite; en d'autres termes, que le virus se multiplie *dans l'organisme* et non *par l'organisme;*

4° Qu'il existe des pseudo-tuberculoses, mais qu'elles ne sont pas transmissibles en séries.

Le dogme de la contagion ressortait évident de ces nombreuses expériences pour toute personne impartiale et non prévenue. Cependant il ne put pas triompher des résistances de l'esprit de tradition, et ce n'est que plus tard qu'il régna sans conteste, lorsque d'autres expérimentateurs eurent entouré la découverte de Villemin d'un faisceau de preuves inattaquables.

CINQUIÈME LEÇON

DÉCOUVERTE DE LA TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULOSE (*fin*)

Inoculation par les voies digestives. — Expériences de M. Chauveau. — Objections présentées par M. Colin. — Nouveaux faits positifs apportés par MM. Chauveau, Saint-Cyr, Viseur, etc., etc. — Dernières expériences de M. Chauveau. — Rapport d'une commission lyonnaise.

Après le vote de l'Académie et la publication de l'ouvrage de M. Villemin en réponse à ses contradicteurs, on aurait pu croire que le débat allait s'éteindre et l'accord se faire progressivement; il n'en fut rien. Une nouvelle discussion s'engagea quelques mois plus tard entre les partisans de l'inoculabilité et de la virulence de la tuberculose et les adversaires ou mieux l'adversaire de M. Villemin. Ce fut M. Chauveau qui l'occasionna en apportant le premier à M. Villemin l'appui de ses expériences sur la *tuberculisation par ingestion.*

Vous vous souvenez que M. Colin admettait bien l'inoculabilité de la matière tuberculeuse, mais repoussait l'idée de sa nature virulente. Il s'appuyait sur deux considérations qui ne manquaient pas d'importance : l'inoculation pratiquée par M. Villemin était une introduction violente, et, en second lieu, les lymphatiques attaqués de proche en proche à partir du point inoculé révélaient la migration de la matière tuberculeuse. Ces motifs avaient vivement impressionné les esprits indécis; la migration de la matière tuberculeuse surtout semblait faire différer la tuberculose des autres affections virulentes. Il importait donc de faire disparaître ce motif d'indécision en produisant une affection tuberculeuse sans insérer le

virus profondément dans le tissu conjonctif par effraction.

M. Chauveau songea à se servir des voies digestives comme porte d'entrée. Il fallait, bien entendu, pour que cette expérience eût quelque chance de succès, s'adresser à des animaux contractant spontanément la tuberculose par les voies naturelles. M. Chauveau choisit le bœuf.

Sa première communication à l'Académie de médecine fut faite le 17 novembre 1868, trois mois après la fin de la discussion du rapport de M. Colin.

M. Chauveau commence par faire remarquer que l'on a démontré la transmissibilité par les voies digestives saines de maladies incontestablement virulentes, telles que le charbon (Renault et Davaine), la morve (Renault), la clavelée (Roche-Lubin et Belliol). Lui-même était parvenu à produire chez le cheval une éruption vaccinale par ingestion du vaccin, bien que le vaccin, virus pauvre en éléments actifs, ne parût devoir agir qu'après son introducion violente dans l'épiderme.

Si on peut produire la tuberculisation en introduisant la matière tuberculeuse par la voie digestive, on échappe à l'objection de M. Colin et à celle qui prétendrait que le poumon s'est directement infecté par l'intermédiaire de la trachée; alors la virulence de la tuberculose ne pourra plus être niée.

M. Chauveau avait fait acheter, pour réaliser ce programme, quatre génisses âgées seulement de six à douze mois (on sait que la tuberculose est très rare chez les veaux), et maintenues aux environs d'Aix-les-Bains dans un local très sain. Les trois plus belles furent destinées à être infectées ; la quatrième servit de témoin. Le 10 septembre, chacune des trois premières avala 30 grammes de substance tuberculeuse, provenant d'une vieille vache phtisique. La matière tuberculeuse avait été raclée, exprimée et délayée dans du lait, de façon à former une bouillie renfermant les formes diverses des lésions tuberculeuses. Le mélange mis dans une bouteille fut introduit lentement dans

l'arrière-bouche des trois génisses, avec toutes les précautions nécessaires pour que la muqueuse bucale des animaux ne fût pas écorchée.

Quatre jours après cette opération, une des trois génisses fut atteinte de diarrhée fétide persistante; le 28 septembre, une autre présenta une accélération notable de la respiration et se tenait souvent couchée. Le 5 et le 7 octobre on administra encore aux mêmes animaux et par le même procédé un peu de matière tuberculeuse, fournie par des lésions récentes. Le 9 octobre, vingt jours après la première administration, M. Chauveau n'eut plus de doute sur le succès final; les trois génisses maigrissaient, avaient le poil hérissé, terne, s'affaiblissaient graduellement et faisaient entendre une toux quinteuse le matin et le soir et après l'ingestion des boissons. Deux d'entre elles présentaient en outre du cornage déterminé par la compression de leur larynx par les ganglions rétro-pharyngiens tuméfiés. Le 10 nvembre, cinquante-quatre jours après l'ingestion, la génisse témoin était superbe, tandis que les trois autres avaient un aspect misérable. On sacrifia les deux plus malades et on conserva la troisième pour étudier les lésions à une période plus avancée.

L'autopsie révéla une tuberculose généralisée « avec prédominance extrêmement marquée du côté du mésentère et de l'intestin ». Celui-ci, depuis le duodénum jusqu'à la terminaison du côlon, était le siège d'une éruption tuberculeuse manifeste. Les ganglions mésentériques étaient tuméfiés, au point que quelques-uns atteignaient le volume du poing; leur masse totale pesait 1650 grammes. Le foie, la rate, les reins étaient normaux. Les poumons présentaient quelques masses tuberculeuses à l'état cru. Les ganglions bronchiques et médiastinaux étaient pris; enfin la muqueuse respiratoire périglottique était assez altérée pour expliquer la tuméfaction des ganglions rétro pharyngiens.

M. Chauveau conclut de cette expérience :

1° Qu'il n'est plus possible de conserver des doutes sur la virulence de la tuberculose ;

2° Que la conséquence que M. Villemin a tirée de ses faits a bien la valeur qu'il lui a attribuée et que les travaux de cet auteur n'ont pas été récompensés comme ils le méritaient ;

3° Que la contagion naturelle et spontanée de la tuberculose ne saurait plus être attribuée exclusivement à l'infection du milieu aérien, comme tendait à le croire M. Villemin ;

4° Que si la tuberculose bovine appartient à la même espèce que la tuberculose humaine, il y a dans l'alimentation avec la viande de boucherie des animaux phtisiques un danger permanent pour la santé publique.

M. Chauveau avait en somme démontré que la matière tuberculeuse se comporte comme toutes les matières qui contiennent des virus : claveau, pus morveux, vaccin.

Quelle fut alors l'attitude de M. Colin? Le rapporteur des travaux de M. Villemin persista dans ses conclusions antérieures et engagea une lutte identique contre le travail de M. Chauveau. Il commença par nier la transmission du charbon par les voies digestives, puis nia celle de la tuberculose en rappelant des tentatives malheureuses qu'il avait faites sur le chien.

Il ne put admettre que M. Chauveau ait rendu des vaches tuberculeuses en leur faisant ingérer de la matière tuberculeuse, et avança témérairement comme un fait bien connu « que les trois quarts des animaux herbivores sont tuberculeux ». M. Chauveau avait dû naturellement tomber sur des vaches phtisiques.

M. Chauveau ne se laissa pas décourager par ces dénégations ; il s'efforça, au contraire, de rassembler un faisceau de preuves inattaquables. Il entreprit alors toute une série d'expériences dont il fit successivement connaître les résultats à la

Société de médecine de Lyon, le 17 janvier 1870, et à M. Villemin, dans une lettre qu'il lui adressa et qui fut publiée par la *Gazette hebdomadaire* et le *Recueil de médecine vétérinaire* du premier trimestre de 1872.

Ces expériences portèrent sur onze animaux de l'espèce bovine, dont quelques-uns étaient des veaux de lait, à qui on fit ingérer de la matière tuberculeuse. Celle-ci fut empruntée soit à des vaches phtisiques, soit à des poumons humains atteints de granulie pure ou associée à des îlots de pneumonie caséeuse.

Au bout de un à trois mois les animaux sacrifiés présentèrent tous des lésions tuberculeuses analogues à celles qu'on avait constatées chez les trois génisses de la première expérience. De plus, on obtint de la bronchite tuberculeuse, deux cas de pleurésie tuberculeuse, trois de tuberculose péritonéale.

La tuberculose était donc bien transmissible par ingestion. Ces résultats démontraient encore que la tuberculose humaine était identique à la tuberculose bovine, que la pneumonie caséeuse humaine était bien de nature tuberculeuse, résultat que M. Lépine enregistra dans sa thèse d'agrégation.

M. Chauveau se préoccupa beaucoup de conserver à ses expériences toute leur valeur, en les entourant d'une ceinture de preuves secondaires, qui pussent prévenir à l'avance toutes les objections habituelles.

C'est ainsi qu'il commença par démontrer que la matière tuberculeuse bien filtrée et étendue ne se comporte pas sous la peau comme un produit pyogène. Pour cela, il divisa de la matière tuberculeuse en particules fines, l'additionna d'eau, et la filtra à travers plusieurs doubles de mousseline ; ce liquide inoculé à un animal ne produisit localement aucune trace de phlegmon, ni d'abcès, comme cela aurait dû arriver si on eut introduit des substances pyogènes, mais détermina dix-huit ou vingt jours plus tard un tubercule local, tuméfaction dure, noueuse, n'ayant aucune tendance à rétrocéder. Il était impos-

sible de trouver la moindre analogie entre ce tubercule local survenant silencieusement vingt jours après l'inoculation et un abcès qui aurait immédiatement et bruyamment envahi la région inoculée.

M. Chauveau fit ensuite des inoculations cutanées à la lancette, et obtint tantôt un résultat négatif, tantôt des ulcérations qui mirent plusieurs semaines à se cicatriser.

Une autre expérience, beaucoup plus importante au point de vue des idées théoriques qui s'étaient fait jour pendant la discussion à l'Académie sur le travail de M. Villemin, eut pour but de démontrer que la virulence de la matière tuberculeuse siège non pas dans les gros éléments, mais bien dans de très fines granulations microscopiques, absolument comme dans le virus vaccin ou dans le virus morveux. C'était porter une grave atteinte aux idées de MM. Colin et Chauffard. Pour faire cette démonstration, M. Chauveau, ayant écrasé des tubercules et les ayant délayés dans de l'eau, recueillit le liquide à peine trouble qui occupait la partie supérieure du mélange après un repos prolongé, lequel ne renfermait ni cellules ni leucocytes, et l'inocula : le résultat fut la production de belles généralisations tuberculeuses. On ne pouvait pas démontrer plus élégamment et plus sûrement à la fois que la virulence du tubercule ne siège pas dans les cellules mêmes de la lésion, mais bien qu'elle est constituée, comme le disait M. Villemin, par quelque chose de subtil qui pouvait se séparer de son habitat : le tubercule. Pour des esprits impartiaux, cette seule expérience, facile d'ailleurs à répéter, aurait dû faire rendre justice à M. Villemin et confondre ses adversaires.

M. Chauveau, enfin, inocula dans le derme, sous la peau, dans le sang, dans l'appareil digestif, sur des animaux des espèces bovine et chevaline, du pus caséeux de provenance non tuberculeuse, et jamais il ne fit naître le moindre processus tuberculeux.

En somme, Messieurs, vous voyez que M. Chauveau apportait une nouvelle et importante série d'expériences absolument concluantes et qu'il avait en outre répondu d'avance à toutes les objections qu'il prévoyait pour les avoir entendu opposer à M. Villemin. Il en résulte que la tuberculose se comporte comme toutes les maladies virulentes, qu'elle pénètre par les voies digestives saines, que son principe actif est quelque chose de plus petit que les leucocytes, qu'on peut isoler ce principe et produire avec lui de belles lésions, c'est-à-dire sans aucune parcelle de ces cellules du tubercule que MM. Colin et Chauffard voulaient voir se greffer sur différents points de l'organisme récepteur.

Il semblait que la question fût définitivement jugée et que M. Villemin, grâce à l'appoint considérable que venait de lui donner M. Chauveau, dût jouir enfin d'un triomphe péniblement conquis. Il n'en fut rien.

Le 27 mai 1873, M. Colin reparut à la tribune de l'Académie pour apporter de nouveaux arguments à ses négations persistantes. Il pensait être en droit de « publier avec assurance » des résultats expérimentaux lui permettant de soutenir :

1° Que la tuberculose n'est pas transmissible par les voies digestives ;

2° Que cet état morbide n'est nullement virulent, bien que l'insertion de son produit dans le tissu cellulaire sous-cutané provoque la formation de tubercules pulmonaires.

Il s'appuie sur une trentaine d'expériences d'ingestion faites sur deux taureaux, deux béliers, quatre porcs, plusieurs chiens, une série de lapins, plusieurs cochons d'Inde, des rats, un canard et un pigeon. Tous les résultats ont été absolument négatifs et il ajoute : « Je suis convaincu que ces résultats seront ceux de tous les expérimentateurs qui auront soin de ne pas opérer sur des sujets tuberculeux et qui s'abstiendront de faire avaler par force la matière tuberculeuse écrasée et

délayée, laquelle en tombant dans les voies aériennes peut donner lieu à des pneumonies caséeuses plus ou moins étendues. »

A la suite de cette communication de M. Colin, l'Académie fut très perplexe; quelques membres voulaient ouvrir une discussion; néanmoins on s'abstint.

Le 3 juin 1873, c'est-à-dire à la séance suivante, M. Chauveau riposta par une lettre adressée à M. le secrétaire perpétuel. Il fait remarquer en premier lieu que les expériences de Renault ont été positives, contrairement à l'affirmation de M. Colin; quant aux siennes, elles ne peuvent être en rien infirmées par les résultats négatifs du rapporteur. Tout d'abord, M. Chauveau ne veut retenir que les deux expériences faites par M. Colin sur des taureaux, car ce sont les deux seules qu'on puisse comparer aux siennes; lorsqu'on parle bœuf, il ne faut pas répondre cobayes, moutons, lapins, canards, pigeons, etc. Dans quelles conditions ont été faites les expériences sur les deux taureaux? Tandis que M. Chauveau faisait avaler par petites gorgées de la matière tuberculeuse broyée et délayée, sans toutefois en laisser pénétrer dans la trachée, M. Colin fait ingérer de gros morceaux, voulant laisser prendre aux animaux la matière tuberculeuse naturellement.

Or, que deviennent les gros morceaux dans le tube digestif des ruminants? M. Colin en sa qualité de physiologiste aurait dû le savoir mieux que personne. Les matières introduites en petite quantité dans l'œsophage des ruminants passent par la gouttière œsophagienne qui les conduit directement dans la caillette et de là dans l'intestin. Toutes les fois qu'on veut faire pénétrer un médicament dans l'intestin du bœuf on le lui fait prendre en petite quantité. Les gros morceaux au contraire tombent dans la panse et, arrêtés par l'étroitesse des orifices, ne peuvent aller au delà, que lorsqu'ils sont réduits en bouillie; or, avant que ce résultat soit atteint, le liquide alcalin

de la panse détruit probablement le virus. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que les gros morceaux que M. Colin a fait ingérer à ses deux taureaux n'aient pas infecté l'intestin de ces animaux.

Quant à l'objection de M. Colin tendant à faire croire que de la matière tuberculeuse a pu tomber directement dans le poumon par la trachée, outre que cet accident se serait immédiatement manifesté, M. Chauveau fait remarquer qu'à l'autopsie de ses animaux infectés il a toujours constaté la prédominance considérable des lésions intestinales, qui étaient incontestablement primitives, tandis que les lésions pulmonaires étaient jeunes et secondaires. C'est donc bien par l'intestin sain que la matière tuberculeuse a pénétré dans l'organisme du bœuf.

M. Chauveau maintint donc ses conclusions et ajouta qu'il n'était pas le seul à avoir réussi à tuberculiser par ingestion; il cite : 1° deux expériences positives de M. Saint-Cyr sur des veaux (ingestion de 30 grammes de matière tuberculeuse); 2° plusieurs expériences de MM. Villemin, Chatin, Parrot et Klebs qui sont parvenus à tuberculiser des lapins, animaux non tuberculisables spontanément, par les voies digestives; 3° les résultats de M. Viseur qui a rendu quatre chats tuberculeux en les nourrissant de viscères tuberculeux à l'abattoir d'Arras.

H. Bouley ajouta que des résultats identiques avaient été obtenus à l'étranger. Harus et Gunther, de l'école vétérinaire de Hanovre, ont rendu dix lapins tuberculeux sur douze en les nourrissant avec des matières tuberculeuses, tandis que dix autres lapins nourris avec des matières animales de diverses provenances mais saines n'ont pas contracté la tuberculose. Leisering, de Dresde (1870), a infecté deux moutons et plusieurs lapins en leur faisant ingérer une quantité plus ou moins grande d'organes tuberculeux. Zürn, professeur à la station agronomique d'Iéna, a rendu tuberculeux des porcs et des lapins par ingestion de lait et de viande de vache tuberculeuse.

M. Reynal appuya au contraire M. Colin en apportant quelques faits négatifs.

M. Chauveau ne vit qu'un moyen de sortir de ce conflit entre faits positifs et faits négatifs. Il proposa à M. Colin de faire en commun une grande expérience sous les yeux d'une commission académique, ajoutant qu'il payerait tous les frais ainsi occasionnés si les deux tiers des animaux en expérience ne contractaient pas la tuberculose.

Le 10 juin 1873, M. Colin repoussa la proposition de M. Chauveau et déclara persister plus que jamais dans sa manière de voir. Voici ses conclusions :

1° Au point de vue de la contagion, le tubercule n'est ni spécifique, ni virulent.

2° La matière tuberculeuse ne peut entrer dans le système vasculaire autrement que par de larges solutions de continuité aux vaisseaux sanguins et aux lymphatiques.

3° Les effets observés à la suite de son insertion violente dans les mailles du tissu cellulaire sous-cutané sont très complexes, et résultent en grande partie de la résorption et de la dissémination des produits purulents ou caséeux engendrés à l'endroit du traumatisme.

4° L'inoculation régulière du tubercule soit à la surface de la peau dépouillée d'épiderme et de corps muqueux, soit dans des incisions ou des piqûres à la lancette n'intéressant pas le tissu conjonctif sous-jacent, demeurent sans effet sur les animaux les plus aptes à la tuberculisation.

5° Enfin, la matière tuberculeuse de toute provenance et sous toutes ses formes, déposée sur la conjonctive ou introduite dans les voies digestives, est d'une complète innocuité.

Dans son amour de la négation, M. Colin s'oublia jusqu'à nier la virulence des mucosités pulmonaires des phtisiques! Qu'en pense-t-il aujourd'hui?

M. Chauveau n'avait plus qu'un parti à prendre : chercher

ailleurs des témoins de ses résultats. Il profita de la réunion de l'Association française pour l'avancement des sciences, qui eut lieu à Lyon en 1873. Dans la séance du 22 août, la section médicale de l'Association nomma une commission composée de MM. Bondet, Colrat, Leudet, Muron, Perroud, L. Tripier, Verneuil, qui fut chargée de constater la réalité des faits avancés par M. Chauveau. Le 24 août, cette commission se réunit à l'École vétérinaire, et M. Chauveau fit sacrifier devant elle et plusieurs membres du Congrès, quatre génisses ou veaux de lait qui étaient en expérience depuis six semaines à deux mois. Deux avaient ingéré de la matière tuberculeuse, deux servaient de témoins. Les deux premières bêtes, très maigres, présentèrent une tuberculose ganglionnaire avancée, des lésions peu nombreuses et peu développées de l'intestin, des tubercules bronchiques et des granulations dans les muqueuses trachéale et laryngée. Les deux témoins présentèrent aussi quelques lésions tuberculeuses discrètes : deux ou trois granulations jaunâtres dans un ganglion médiastinal, et une granulation grise dans un poumon ; en somme, une tuberculose au début de l'appareil respiratoire.

En présence des lésions offertes par les témoins, la conclusion était embarrassante. Trois hypothèses pouvaient se soutenir : la tuberculose des témoins provenait du voisinage des deux bêtes malades, de l'hérédité ou d'une ingestion accidentelle. Une enquête minutieuse établit que, pendant une absence de M. Chauveau, les palefreniers s'étaient servis des mêmes bouteilles et des mêmes baquets pour donner des boissons aux quatre animaux indistinctement. Aussi, après un mûr examen des différentes hypothèses plausibles et des faits, la commission conclut de la manière suivante :

« 1° Il est extrêmement probable que la tuberculose des animaux soumis à l'examen de la commission n'était pas de provenance héréditaire.

« 2° Il paraît incontestable que les ingestions de matière tuberculeuse ont eu une influence déterminante sur les lésions si nombreuses et si considérables des animaux soumis à l'expérimentation.

« 3° Il est très probable que les animaux gardés comme témoins ont été infectés, eux aussi, par les voies digestives, consécutivement à leurs voisins malades et par eux, en mangeant dans les mêmes baquets qu'eux et en ingérant des boissons ou des aliments contaminés par eux. »

Cette expérience était donc doublement instructive; il est fâcheux néanmoins qu'elle n'ait pas donné des résultats plus schématiques, par suite d'une faute d'exécution. Mais les faits démonstratifs se multiplièrent bientôt à un tel point, en Allemagne surtout, que l'accord se fit tacitement sur la virulence de la tuberculose, et que les contradicteurs de M. Villemin furent réduits au silence.

Il n'en est pas moins vrai qu'il a fallu huit ans de lutte constante pour introduire dans la science une vérité, que l'expérimentation avait démontrée incontestable dès le premier jour.

SIXIÈME LEÇON

DÉCOUVERTE DU PARASITISME VIRULENT DE LA TUBERCULOSE

Hypothèses sur le parasitisme de la tuberculose.—Discours de Cohnheim.— Le virus tuberculeux est solide; recherches de M. Chauveau. — On en fait un bactérien; recherches de Klebs, de Toussaint, de R. Koch.

Je disais en terminant la précédente leçon que l'accord finit par s'établir tacitement entre tout le monde sur la transmissibilité et la virulence de la tuberculose. Avant d'aborder la découverte du parasitisme virulent de cette maladie, il est bon de faire ressortir combien cette notion de la nature virulente de la tuberculose s'était imposée aux esprits et était généralement admise vers 1880, car il ne faut pas exagérer l'importance des découvertes du savant qui apporte le dernier rayon lumineux. Celui-ci complète la lumière, il ne la fait pas brusquement.

Dans cet esprit, je ne puis mieux faire que de puiser largement dans un discours que Cohnheim prononça à Leipzig en 1879, et qu'il réédita sans modifications en 1881. M. de Musgrave-Clay nous en a donné une bonne traduction ayant pour titre : *La tuberculose considérée au point de vue de la doctrine de l'infection.*

Cohnheim, anatomo-pathologiste de grande valeur, fervent de cette science, était au début un des adversaires de M. Villemin; mais il avait bien vite compris qu'il faisait fausse route et vous allez voir ce que dit en 1881 cet incrédule de la première heure ; voici son début :

« Quiconque voudra, dans l'avenir, exposer le développe-

ment de nos connaissances sur la tuberculose, devra s'estimer particulièrement heureux que, durant la période qui s'étend de 1860 à 1870, un homme aussi remarquable que Virchow lui-même ait pris soin d'exposer avec détail et précision, dans plusieurs mémoires importants, les résultats des recherches étendues qu'il avait poursuivies pendant nombre d'années sur cette maladie, et qu'il ait en même temps formulé la doctrine qui régnait à cette époque, doctrine qui, d'ailleurs, était entièrement et essentiellement résultée de ses propres travaux. Car c'est précisément à cette époque que fut faite en France une découverte d'où datera, si je ne me trompe, pour l'histoire de la tuberculose, non seulement un incomparable progrès, mais encore une transformation complète dans notre façon de concevoir cette maladie. Peu de découvertes, en effet, étaient capables d'émouvoir l'opinion médicale à un aussi haut degré que la démonstration, par *Villemin*, de la *transmissibilité de la tuberculose*. Partout où la science compte des travailleurs, on se mit aussitôt à l'œuvre pour contrôler les assertions de Villemin et répéter ses expériences; tout d'abord, les résultats non conformes à sa théorie prédominèrent, et quelques personnes seulement donnèrent à la doctrine nouvelle une adhésion sans réserve. Puis, les contradicteurs sont devenus de moins en moins nombreux, et c'est à peine s'il doit exister aujourd'hui un pathologiste qui nie encore *que la tuberculose soit une maladie infectieuse transmissible*. On a pourtant hésité, plus qu'on ne pouvait s'y attendre, et plus, assurément, qu'il n'eut été nécessaire, avant d'étendre jusqu'à la pathologie humaine les conséquences de ce fait si digne d'attention. »

Plus loin, Cohnheim proclame la supériorité du critère physiologique sur le critère anatomique. « Tout ce qui, transmis expérimentalement à des animaux appropriés, fait éclater la tuberculose, appartient à la tuberculose; tout ce qui, transmis de la même manière, ne réussit pas à provoquer la tuberculose,

n'appartient pas à la tuberculose. Mais ceux-là seuls apprécieront à sa juste valeur toute l'importance de cette acquisition scientifique, qui ont sérieusement pris la peine d'étudier sur des cadavres de phthisiques ordinaires l'histoire anatomique de la tuberculose pulmonaire chronique. » Et plus loin : « Ni la caséification avec masses sans noyaux, ni les nodules avec cellules géantes ne sont caractéristiques de la tuberculose ; ce qui caractérise exclusivement la tuberculose, c'est ou la caséification d'origine spécifique, ou le nodule de même origine. On peut se raidir tant qu'on voudra contre ces faits, cela ne sert à rien ; la définition anatomique ne suffit plus ni au tubercule, ni à la tuberculose ; elle a dû céder le pas à la définition étiologique. Ceux que cela contrarie, — et je ne méconnais pas qu'au point de vue du diagnostic anatomo-pathologique ces données nouvelles ne sont pas sans quelque incommodité ; — ceux-là, dis-je, sont libres de conserver l'espoir que la définition anatomique sera un jour rétablie dans ses droits. »

Cohnheim fait plus encore, il ramène toutes les lésions tuberculeuses aux propriétés du virus et à ses effets : « Ainsi donc, si l'on considère, dans son ensemble, l'histoire de la tuberculose, on voit que tout se ramène aux propriétés du virus et à ses effets. D'après nos vues actuelles, celui-là devient tuberculeux, dans le corps de qui le virus tuberculeux s'établit. La marche ultérieure du tubercule, c'est-à-dire la nécrose, et, en particulier, la forme si caractéristique de caséification dans laquelle on rencontre la nécrose, sont tout aussi bien l'effet du virus, que l'inflammation qui peut se combiner avec l'inflammation des nodules. La marche enfin que la maladie suit dans le corps est exclusivement déterminée par les voies suivant lesquelles le virus se propage. »

Cohnheim ne doute donc pas de la nature virulente de la tuberculose et il pense comme Villemin que le *virus est distinct du tubercule*, que le *tubercule est un effet de la propriété du*

virus. Il exprime même l'espoir que ce virus, figuré comme tous ceux qu'on avait bien étudiés pendant les années précédentes, sera prochainement mis sous les yeux des croyants et des hésitants : « Quant au problème qui consiste à établir d'une façon précise les caractères morphologiques du virus tuberculeux, je ne me risque pas à le proclamer résolu par les travaux les plus récents de Klebs, travaux remarquables d'ailleurs, par le soin et l'attention qu'y a apportés l'auteur. Mais ceux qui sont convaincus de la nature parasitaire des virus infectieux ne douteront assurément pas de la nature corpusculaire du virus tuberculeux lui-même ; ils attendront donc, avec une pleine confiance, qu'un avenir, qu'ils espèrent peu éloigné, vienne démontrer l'existence dans l'intérieur des nodules tuberculeux et des produits scrofuleux, de ces éléments corpusculaires spécifiques, auxquels les amateurs de noms historiques pourront attribuer de nouveau la dénomination de « corpuscules tuberculeux. »

M. Bouchard s'exprimait aussi de la même manière dans ses leçons, en 1881 : « Si l'agent infectieux tuberculeux n'a pas encore été montré, les raisons probantes abondent, qui doivent faire classer la phthisie parmi les maladies infectieuses...., elle (la phtisie) évolue, se localise et se généralise à la façon des maladies infectieuses..... Est-ce que vraiment l'idée de l'infectiosité de la tuberculose ne s'impose pas à l'esprit, dans ces cas où l'organisme est frappé tout entier par une infection aiguë et générale dont les manifestations éclatent le long de tous les vaisseaux, méningés, péritonéaux, pulmonaires? Est-ce que vraiment, dans les cas de phthisie aiguë, la maladie ne revêt pas, dans ses allures cliniques, chacun des caractères symptomatiques des fièvres infectieuses? Est-ce que ce caractère d'infectiosité de la phthisie n'apparaît pas visiblement encore dans tous ces cas de tuberculose, qui, après un temps plus ou moins long de localisation, déterminent de véritables infections *se-*

condaires, donnant lieu à une généralisation aiguë (phthisie vulgaire terminée par granulie). »

On peut donc dire que la découverte de l'agent virulent était alors regardée comme imminente ; le problème était bien posé ; le mérite de le résoudre était grand, mais il ne convient pas de le grandir encore.

Voir ce virus, si souvent réclamé, et même quelquefois un peu ironiquement, à M. Villemin, tel était le ferme désir de toutes les personnes qui s'occupaient de tuberculose, désir d'autant plus vif et d'autant mieux soutenu que l'expérimentation éclairait chaque jour davantage l'antre mystérieux où se cachait la virulence. Plusieurs virus (charbon, choléra des poules, érysipèle, suppuration) avaient déjà pris corps; ils devenaient figurés, visibles, saisissables ; on pouvait les capturer et les faire pulluler artificiellement.

Les détails précédents démontrent, je le répète, que la découverte du parasitisme virulent de la tuberculose, comme la plupart des découvertes, sinon toutes, n'a pas surgi brusquement comme une nouveauté inattendue; elle était prévue depuis longtemps, prédite depuis 1865, ce qui n'enlève d'ailleurs rien à sa valeur.

Elle a parcouru quatre phases :

La première commence avec la découverte de M. Villemin, en 1865, et s'étend jusqu'en 1872. Pendant cette période, le parasitisme virulent n'est qu'une hypothèse, une conclusion à laquelle on est conduit théoriquement, mais aucune observation ne permet d'en soupçonner les caractères.

La seconde phase s'étend de 1872 à 1877. Elle est caractérisée par les recherches de M. Chauveau sur la séparation des parties actives et inactives des humeurs virulentes. M. Chauveau appliqua à l'étude du virus tuberculeux une méthode qu'il avait déjà employée pour rechercher la partie active des virus vaccin, claveleux et morveux. Grâce à cette méthode,

le virus se voit déjà ; il est figuré ; il a la forme de granulations ou de corpuscules très fins, bien plus petits que les éléments anatomiques. Au surplus, voici quel a été le procédé de démonstration usité par M. Chauveau : Une éprouvette haute et étroite est placée sur un support à l'abri de toute trépidation; on dépose au fond la matière tuberculeuse fragmentée, en ayant bien soin de ne pas toucher les parois ; puis, l'éprouvette est remplie aux trois quarts d'eau distillée qu'on fait couler le long de la face interne du récipient au moyen d'une fine pipette; de cette façon, l'eau s'étale à la surface de la matière tuberculeuse sans se mélanger avec elle. Au bout de quelques jours, le liquide *supérieur* puisé avec beaucoup de soins contient des matières albuminoïdes : les parties liquides de la matière tuberculeuse ont donc diffusé jusqu'en haut. Si l'expérience a été bien conduite, cette partie supérieure du liquide n'est cependant pas virulente; tandis que si l'on puise dans des couches de liquide plus inférieures, en même temps qu'on y constate de nombreuses granulations, on peut en vérifier la virulence. Le liquide qui ne contient même pas encore de leucocytes, inoculé, produit une généralisation tuberculeuse. M. Chauveau avait donc bien le droit de conclure que le virus tuberculeux n'était ni un produit soluble, ni la cellule du tubercule elle-même, mais qu'il était figuré par de fines granulations. Tous les détails de cette mémorable expérience se trouvent dans la lettre que M. Chauveau adressa en 1872 à M. Villemin et que publia la *Gazette hebdomadaire*. Pour en bien comprendre toute la portée, rappelez-vous que pendant longtemps on avait cru avec Ch. Robin que les humeurs devenaient virulentes par transformation isomérique. Tel est le grand pas accompli dans cette seconde phase, vers la découverte du parasitisme virulent.

La troisième phase va de 1877 au 24 mars 1882; elle est

caractérisée par la démonstration imparfaite de la nature *bactérienne* du virus tuberculeux.

Les beaux travaux de M. Pasteur sur les fermentations, la preuve fournie par Davaine du rôle pathogénique de la bactéridie charbonneuse, les tentatives de Hallier, avaient ouvert la voie; de tous côtés, on cherchait les virus parasites. Une nouvelle impulsion était imprimée dans cette direction, en 1876, par les travaux que Koch exécuta dans le laboratoire de Cohn sur le *Bacillus anthracis*. Koch était parvenu à cultiver ce bacille dans l'humeur aqueuse sous le microscope, et avait observé sa sporulation et la germination des spores; en un mot, il avait vu le cycle complet de l'évolution du microbe, et avait en outre démontré que les bacilles nés *in vitro* étaient doués de virulence.

Cette découverte, capitale pour l'étude de la virulence, fut confirmée par Pasteur et bientôt on admit que tous les agents virulents devaient être des bactériens.

Il est donc bien naturel que Klebs cherchât à obtenir des cultures pures de la bactérie tuberculeuse, encore inconnue. Il publia ses résultats en 1877. Il n'avait pu voir aucune bactérie dans les lésions tuberculeuses, mais il était parvenu à obtenir une culture pure en cultivant une parcelle de produit caséeux sur l'albumine de l'œuf. Cette culture était composée d'amas de granulations sphériques, mobiles, d'un diamètre de 0,0002, isolées ou rapprochées en bâtonnets très courts par deux ou trois. Klebs appela cette granulation : *monas tuberculosum*. Il fit plus, il inocula ses cultures pures dans le péritoine du chat et obtint des résultats positifs. Enfin les tubercules expérimentaux obtenus ainsi, examinés à l'état frais, contenaient à côté des éléments cellulaires des granulations ressemblant beaucoup à celles qui composaient les cultures; mais Klebs, privé d'une technique délicate et particulièrement de l'usage des matières colorantes, n'osa pas être affirmatif.

Malgré un travail confirmatif de celui de Klebs, que Reistlander publia en 1879, la *monas tuberculosum* n'attira pas vivement l'attention et le silence se fit sur ce point jusqu'en 1881.

Le 16 août 1881, Toussaint envoyait à l'Académie une note intitulée *Parasitisme de la tuberculose*. Elle débutait ainsi : « Le virus qui donne naissance à une maladie transmissible et qui envahit toute l'économie, doit avoir la faculté de reproduction, et les êtres vivants jouissent seuls de cette propriété. » En conséquence de ce principe, dès 1880, il avait cherché un parasite microbien dans le sang d'une vache tuberculeuse.

Plusieurs ballons de bouillon fabriqué au moyen de viandes de chat, de porc, de lapin avaient été ensemencés avec du sérum provenant du sang recueilli directement sur la vache tuberculeuse et qu'on avait laissé se coaguler. Tous ces ballons s'étaient troublés et présentaient des granulations simples, géminées ou en amas, que Toussaint comparait à celles du choléra des poules.

Une culture de deuxième génération fut inoculée à quatre chats, deux jeunes et deux adultes; les deux premiers moururent prématurément, les deux autres présentèrent au bout de quarante-sept jours des tubercules dans les ganglions et et les poumons.

La seconde tentative de Toussaint avait lieu en 1881. Ayant rendu tuberculeux un jeune porc en lui faisant ingérer de la matière tuberculeuse, il avait recueilli sur cet animal du sang et de la pulpe de ganglions tuberculeux et ensemencé avec ces matières sept ballons chargés de bouillon de lapin alcalinisé. Dès le lendemain, les sept ballons contenaient autant de cultures pures des mêmes granulations sphériques que celles qui peuplaient le sang de la vache phtisique de 1880.

Toussaint a entretenu un grand nombre de générations de cultures pures de ce microcoque et tenté des inoculations à maintes reprises. Sur plusieurs lapins inoculés dans le tissu con-

jonctif, un seul devint tuberculeux au bout de trente jours (tubercules pulmonaires), mais un chat, inoculé dans le péritoine, présenta une belle tuberculose ganglionnaire, et le suc de ses ganglions rendit plusieurs lapins tuberculeux. Ces résultats assez bizarres s'expliquent assez bien aujourd'hui, en les rapprochant de ceux qu'a obtenus M. Courmont avec un bacille tuberculisant trouvé par lui dans le sang d'un bœuf tuberculeux.

Nous savons enfin que Toussaint tuberculisa des porcs avec ses cultures, mais ces expériences n'ont pas été publiées.

En somme, deux expérimentateurs prétendaient avoir découvert le parasite virulent de la tuberculose; toutefois, en raison même du désaccord qu'ils présentaient, leurs résultats demandaient une confirmation qui ne vint pas.

La *quatrième phase* de l'histoire de la découverte du parasitisme virulent de la tuberculose est tout entière contenue dans les travaux de Koch.

Le 24 mars 1882, Robert Koch communiqua à la Société de physiologie de Berlin une note *Sur la recherche et la culture du bacille de la tuberculose*, travail d'une importance capitale et très complet, puisqu'il contient toutes les preuves nécessaires à la démonstration du parasitisme virulent de la tuberculose.

Koch commence par chercher les organismes virulents dans les crachats et dans les lésions tuberculeuses humaines. Au moyen d'un séjour de vingt-quatre heures dans une solution de bleu de méthylène alcalinisée par la potasse, et d'une coloration du fond par la vésuvine, il voit des bacilles grêles et allongés, colorés en bleu, se détacher sur le fond jaune marron de la préparation.

Il retrouve ces bacilles dans :

11 cas de tuberculose miliaire;

12 cas d'infiltration tuberculeuse;

Les cavernes ;

Les cellules géantes centrales des tubercules (voy. fig. 1).

De nombreuses et remarquables figures accompagnent le

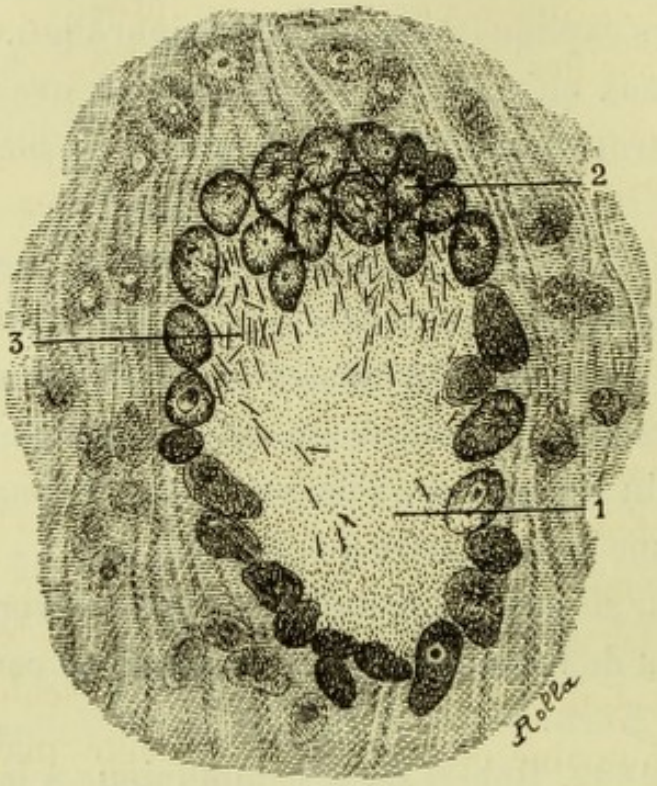

Fig. 1. — Cellule géante d'un tubercule.

1, Protoplasma granuleux de la cellule géante; 2, noyaux de la cellule géante; 3, bacilles de Koch. (Gr. : 700 D.)

travail complet que Koch publia en 1884 dans les *Annales de l'Office sanitaire allemand*, sous le titre d' « Étiologie de la tuberculose ».

La présence des bacilles colorés en bleu par la méthode que je vous ai indiquée, dans les lésions les plus diverses de l'homme et du bœuf (granulie, lupus, pommelière, etc.), est ainsi démontrée d'une manière évidente à partir de cette époque.

Koch inocule ensuite, par la méthode de M. Villemin, un grand nombre d'animaux, avec une lésion tuberculeuse de singe ; il retrouve dans les lésions expérimentales les mêmes bacilles que dans la lésion inoculée.

Il porte alors des parcelles de granulations tuberculeuses

sur du sérum sanguin gélifié, maintenu à une température variant entre +37° et +40°, et il obtient, çà et là, au bout de dix à douze jours, des colonies blanchâtres, saillantes et résistantes, constituées par un nombre prodigieux de bacilles analogues à ceux des lésions (voy. fig. 2). Des fragments de ces colonies, transportés sur de nouveaux tubes de sérum, donnent des colonies semblablement disposées et semblablement constituées.

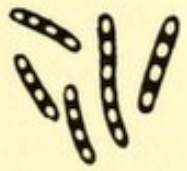

Fig. 2. — Bacilles de la tuberculose, d'après Koch (Zeiss 1/18, ocul. 4).

Enfin, l'inoculation de ces cultures dans les séreuses ou dans le tissu conjonctif sous-cutané reproduit, chez toutes les espèces capables de contracter la tuberculose, des lésions tuberculeuses peuplées des mêmes bacilles, déjà vus dans les lésions spontanées, dans les lésions expérimentales et dans les cultures.

Koch peut donc affirmer hardiment, non seulement que la tuberculose humaine ou bovine est virulente, mais encore que son virus est un bacille, que ce bacille est visible dans les tubercules et qu'on peut le cultiver *in vitro* en lui conservant sa spécificité.

Ce travail de M. Koch est bien plus complet que ceux de ses deux devanciers; aussi eut-il un énorme retentissement qui ajouta encore à la réputation de l'auteur.

SEPTIÈME LEÇON

DÉCOUVERTE DU PARASITISME VIRULENT DE LA TUBERCULOSE (*suite*)

Examen critique des réclamations et objections présentées à l'occasion de la découverte de Koch : Klebs, Toussaint, Baumgarten, Spina. — Méthodes de coloration et de culture du bacille de Koch. — Travaux récents : Straus et Gamaléia, etc.

Le 24 mars 1882, R. Koch annonçait donc au monde savant qu'il venait de découvrir le bacille producteur de la tuberculose ; il donnait le moyen de le déceler dans les lésions tuberculeuses, de le cultiver, de reproduire la maladie par inoculation de cultures pures ; il avait enfin constaté la présence de ce micro-organisme dans les crachats des phtisiques et dans un grand nombre de lésions tuberculeuses variées telles que pommelière, lupus, ulcérations intestinales, tubercules méningés, etc., sans parler des tubercules pulmonaires.

Immédiatement une réclamation de priorité se fit jour ; elle fut une première confirmation de la découverte de Koch. En effet, Baumgarten prétendit avoir déjà constaté dans les tubercules humains, au moyen de l'étude microscopique, un bactérien identique à celui que Koch venait de décrire ; il n'était pas parvenu à le colorer, mais l'avait mis en évidence à l'aide de solutions très diluées de potasse ou de soude. Ces matériaux étaient prêts depuis longtemps pour une communication, dit-il, à la Société de médecine interne de Berlin, et le 15 avril 1882, il invita Koch à examiner ses préparations. Celui-ci et ses assistants reconnurent que les bacilles contenus dans les tubercules traités par le procédé de Baumgarten étaient optiquement semblables au nouveau bacille tuberculeux.

La réclamation de Baumgarten n'était pas fondée en droit, puisque Koch avait le premier fait connaître ses résultats, elle l'était encore moins en fait, puisque son auteur avait seulement entrevu les bacilles tuberculeux et n'avait pensé ni à les cultiver ni à reproduire les lésions par inoculation des cultures; elle servit néanmoins à appuyer dès la première heure les conclusions de Koch.

Le moment est venu, Messieurs, d'examiner et de comparer les résultats contradictoires obtenus à cette époque par les trois auteurs qui pensaient avoir découvert le microbe spécifique de la tuberculose : Klebs, Toussaint, Koch.

Les travaux des deux premiers tombèrent assez promptement dans l'oubli, masqués par les innombrables publications de ceux qui confirmèrent de tous côtés la découverte de Koch. A partir de 1882, le bacille de Koch est le seul et vrai bacille tuberculeux; toute tuberculose doit être produite par lui; les auteurs qui ont observé des résultats différents se sont trompés : tel fut pendant longtemps l'avis unanime. Mais actuellemeut la question a changé de face, la tuberculose n'est plus la maladie du bacille de Koch, c'est une maladie qui peut être produite par plusieurs espèces microbiennes, et parmi celles-ci l'espèce décrite par Koch n'a d'autre importance que d'être la plus commune.

Nous devons donc comprendre autrement l'importance des travaux de Klebs et de Toussaint. Ces observateurs ont cultivé des micro-organismes puisés sur des sujets tuberculeux et reproduit des lésions tuberculeuses en inoculant des cultures pures de ces micro-organismes; ils ont donc bien découvert des microbes tuberculeux; nul n'a le droit de le leur contester. Mais ils n'ont pas eu la chance d'isoler le plus fréquent, au moins chez l'homme, des microbes tuberculeux, et leurs affirmations n'ont pu, par cela même, être contrôlées et appliquées à la généralité des faits. Aujourd'hui, nous devons

leur rendre justice et leur concéder l'honneur d'avoir découvert, les premiers, des microbes tuberculeux. Toussaint surtout, par le nombre des inoculations qu'il a faites, par la constatation de la présence de certains microbes tuberculeux dans le sang des animaux phtisiques, fait important au point de vue hygiénique et qui depuis a été mis en lumière par M. Courmont, doit tenir une grande place dans l'histoire de la découverte du parasitisme virulent de la tuberculose.

Quelques personnes n'ont pas nié les résultats positifs de Klebs et de Toussaint. Elles ont simplement prétendu que ces auteurs avaient obtenu des cultures impures où des microcoques inoffensifs masquaient quelques bacilles tuberculeux de Koch, ceux-ci poussant plus lentement et plus difficilement. On peut leur répondre, surtout au sujet des expériences de Toussaint : 1° que le bacille de Koch, qui croît si difficilement dans du bouillon ordinaire, pouvait bien se trouver dans la première culture, mais qu'il n'existait probablement plus dans les ballons de dixième génération, avec lesquels Toussaint produisait des lésions tuberculeuses; 2° que Toussaint a puisé sa semence dans le sang d'une vache et d'un porc tuberculeux et que le bacille de Koch est assez rare dans le sang pour ne pouvoir se retrouver dans toutes les cultures ainsi produites; 3° que, postérieurement à la découverte de Koch, Toussaint a recommencé ses expériences et tuberculisé des animaux avec des cultures dans lesquelles les procédés de coloration spéciaux n'ont pas décelé un seul bacille de Koch. Ces expériences, que Toussaint ne put faire connaître, ont été recueillies par H. Bouley qui les a publiées dans le *Recueil de médecine vétérinaire* en janvier 1885.

Un fait difficilement explicable contribua à jeter la suspicion sur la pureté des cultures de Toussaint. Celui-ci avait remis à M. Cornil, par l'entremise de Bouley, des tubercules expérimentaux occasionnés par son microcoque; il en avait

également donné à M. Cheyne qui les avait emportées en Angleterre; ces deux observateurs constatèrent la présence du bacille de Koch dans les tubercules de Toussaint. La conclusion paraissait s'imposer et Toussaint lui-même pencha pour un polymorphisme du bacille de Koch; il pensa avoir découvert seulement une des formes de ce micro-organisme. Mais nous savons que le même accident est arrivé plus tard à MM. Malassez et Vignal, et que ces auteurs, après avoir également pensé à un polymorphisme et assimilé leurs zooglées à une forme du bacille de Koch, ont fini par conclure à une infection secondaire. Nous avons le devoir d'étendre cette explication aux résultats de Toussaint, sans refuser toutefois à l'avenir le pouvoir de démontrer la parenté des différents microbes tuberculeux.

Il faut rappeler également, qu'en 1883, MM. Cornil et Babès observèrent qu'en conservant des crachats putréfiés les bacilles se résolvent en granulations jouissant des mêmes affinités pour les matières colorantes. Ils ont de plus retrouvé ces granulations avec les mêmes caractères dans des coupes de tubercules. Klebs et Toussaint auraient-ils propagé le bacille de Koch sous cet état?

Klebs a d'ailleurs défendu lui-même ses travaux en faisant observer que le bacille de Koch n'était peut-être pas le seul microbe capable de produire la tuberculose et que les granulations qu'il a décrites pourraient bien jouir des mêmes propriétés. Vous savez, d'après ce que je vous ai dit, combien cette idée était juste, mais vous comprenez également qu'elle dût paraître une hérésie en 1882.

Je reviens à la découverte de Koch, dont l'importance considérable n'est en rien diminuée par les travaux de ses devanciers.

Quel était le procédé de coloration qu'il préconisait pour mettre son bacille en relief? Dans un premier temps, les cou-

pes ou préparations étaient plongées pendant vingt-quatre heures dans un bain composé de la manière suivante :

Sol. alcoolique concentrée de bleu de méthylène....	1 vol.
Sol. de potasse à 10 p. 100.....	2 —
Eau distillée.....	200 —

La durée du bain était abrégée de quelques heures en le chauffant entre 40° et 50°.

Le second temps consistait à les immerger pendant quinze minutes dans une solution concentrée de vésuvine. De cette façon, la couleur brune se substitue peu à peu à la bleue dans toute la préparation sauf pour les bacilles, qui se détachent en bleu sur un fond brun.

Ce procédé a deux inconvénients : sa lenteur et la faible coloration des bacilles, qui peuvent ainsi passer inaperçus. Aussi Ehrlich contribua-t-il largement à assurer le prompt succès de la découverte de Koch, en publiant un procédé de coloration dont la technique et les résultats sont bien supérieurs à ceux du procédé que je viens de décrire.

Dans la méthode d'Ehrlich, le violet de gentiane ou la fuchsine remplacent le bleu de méthylène, l'huile d'aniline remplace la potasse, et l'acide nitrique fait l'office de décolorant.

1^er^ *temps.* — On met la préparation à colorer pendant quinze à trente minutes à froid, ou cinq minutes à chaud (30° à 50°) dans un bain ainsi composé :

Eau d'aniline.....	100 vol.
Sol. alcool. de violet de gentiane ou de fuchsine...	10 —

2^e^ *temps.* — On décolore le fond par une immersion de quelques minutes (1, 2, 3) dans un mélange d'eau et d'acide nitrique :

Eau.....	2 vol.
Ac. nitrique.....	1 —

On peut ensuite recolorer le fond, pour obtenir une double coloration.

Le procédé d'Ehrlich, qui est encore actuellement le procédé de choix, donna des résultats si satisfaisants qu'il fut immédiatement adopté par Koch lui-même, qui voyait ainsi son bacille faire exception à tous les autres en ne se décolorant pas par l'acide nitrique.

Cette technique une fois connue, de nombreux chercheurs se mirent à l'œuvre et la présence du bacille de Koch dans les lésions tuberculeuses de tous les appareils et dans les crachats des phtisiques fut rapidement et universellement constatée. On fit plus, on se servit de la méthode d'Ehrlich pour examiner les crachats en vue du diagnostic (Voy. fig. 3). L'enthousiasme de beaucoup de cliniciens fut à son comble : la phtisie même au début ne devait plus être méconnue.

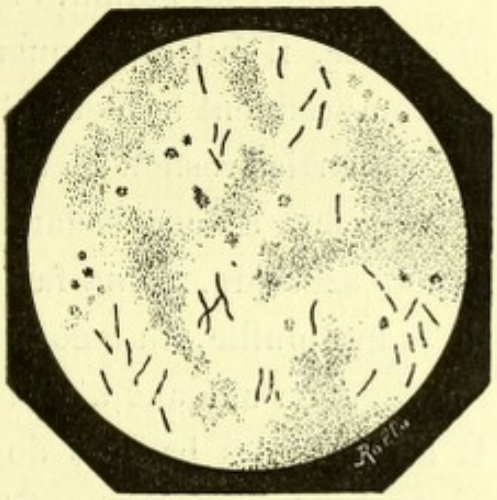

Fig. 3. — Bacilles de Koch dans un crachat de phtisique (d'après une photographie; Gr. 800 D.).

Messieurs, l'aurore des découvertes est souvent marquée par des exagérations; alors que les observations sont encore peu nombreuses, on veut déjà être très précis et on dépasse le but, en exagérant l'importance de tel ou tel caractère. C'est ce qui arriva à Koch, qui, voulant schématiser sa découverte, s'attira des attaques assez vives. Pour mieux asseoir le diagnostic de la tuberculose sur les caractères du bacille, il affirma :

1° Que le bacille tuberculeux a une longueur égale à 1/4 ou 1/2 du diamètre d'un globule sanguin et une largeur égale à 1/5 de sa longueur;

2° Que seul il conserve la matière colorante en présence d'un

acide, et que l'alcalinité du bain colorant est indispensable à sa pénétration par la couleur ;

3° Qu'il végète seulement sur le sérum gélifié, sous forme de croûtes sèches.

Spina partit de ces affirmations rigoureuses pour faire à Koch toute une série d'objections :

1° A propos des dimensions, Spina prétend avoir trouvé dans les crachats des bacilles dont la longueur est à la largeur comme 3 : 1 ou 3 : 2 au lieu de 5 : 1.

2° Au sujet de l'affinité spécifique pour le bleu de méthyle alcalinisé, il fait remarquer que certains bacilles de la putréfaction prennent le bleu, et que dans la fibre musculaire, certaines parties restent bleues en présence de la vésuvine.

3° Quant à la résistance spécifique à la décoloration par l'acide azotique, Spina fait observer que dans le sang putréfié de la grenouille, du bœuf, de l'homme, il a coloré des bacilles en violet en suivant d'un bout à l'autre la méthode d'Ehrlich. Il a trouvé des bacilles doués de la même propriété dans les eaux des égouts. Enfin, dit-il, le même bacille peut ou non conserver la couleur après l'action de l'acide azotique, suivant les milieux dont il a reçu préalablement le contact. Ainsi les organismes qui se développent dans un morceau de viande putréfié dans l'eau chaude se décolorent, tandis que si on fait passer le morceau de viande dans une solution chaude d'acide tannique à 1/3 et 1/2 p. 100, les bacilles conservent la couleur.

Enfin, on sait aujourd'hui que le bacille de la lèpre jouit, au même titre que le bacille de Koch, de la propriété de conserver la couleur d'aniline en présence de l'acide azotique.

Pour retirer quelques fruits de la connaissance de cette discussion, il importe de posséder des notions exactes sur la coloration des bactéries par les couleurs d'aniline.

Les couleurs d'aniline pénètrent tous les tissus et tous les micro-organismes d'une façon inégale. L'alcalinité rend cette

pénétration plus intense et par conséquent favorise la coloration des points qui prennent mal la couleur. Les acides sont les ennemis des matières colorantes dérivées de la houille; aussi tout tissu, tout microbe imprégné par une couleur d'aniline se décolorera-t-il complètement en présence d'un acide, au bout d'un temps plus ou moins long. Le pouvoir du bacille de Koch à retenir la matière colorante beaucoup plus longtemps que les tissus ou les autres microbes, n'est donc pas absolu mais bien relatif à la durée de l'action de l'acide; il n'est pas non plus spécial, puisqu'il appartient à d'autres espèces; on comprend facilement qu'une affirmation contraire ait donné lieu à des objections.

4° A propos des caractères des colonies sur le sérum gélifié, Spina fait ensuite remarquer que certains agents de la putréfaction donnent des colonies analogues, si on maintient bien sèche la surface du sérum.

5° Koch et Ehrlich avaient avancé qu'on est certain de trouver des bacilles tuberculeux au moins à la deuxième préparation, dans les crachats des phtisiques. Des commentateurs passionnés, tels que Kowalstri, avaient même prétendu que si le bacille n'existe pas dans les crachats, le malade qui les a fournis n'est pas tuberculeux, quelle que soit la valeur des signes cliniques. Or, Spina objecte que les bacilles manquent de temps en temps dans les crachats pour y reparaître ensuite (ce que tout le monde admet aujourd'hui) et que des bacilles simulant ceux de la tuberculose peuvent exister dans les crachats de l'homme sain.

Koch répondit en grande partie à ces objections dans son travail de 1884 sur l'*Étiologie de la tuberculose*. Ce mémoire, débarrassé des exagérations de la première heure, a définitivement assis l'existence d'une *tuberculose bacillaire*.

Je terminerai cette leçon en passant rapidement en revue les principales modifications qu'on a apportées aux moyens

d'étude que Koch a préconisés pour son bacille. Je commencerai par les méthodes de coloration.

Fränkel colore avec la première solution d'Ehrlich, mais décolore et recolore simultanément le fond, en soumettant la préparation à l'action du mélange suivant :

Alcool	50
Eau	30
Ac. azotique	20

Vésuvine, si les microbes sont violets.
Bleu, si les microbes sont rouges.

Gibbes mélange les deux couleurs; l'élection se fait d'un seul coup :

Fuchsine	2 grammes.
Bleu de méthyle	1 gramme.

sont ajoutés à

Aniline	3	cent. cubes.
Alcool à 95	5	—

puis à

Eau distillée	15	—

On verse quelques gouttes de ce mélange chauffé sur la lamelle et en quelques minutes la double coloration est obtenue. L'excédent est enlevé avec de l'alcool méthylique.

Gabett préconise deux bains, dont le second est à la fois décolorant et colorant du fond. On laisse la lamelle à froid pendant cinq à dix minutes dans le premier bain ainsi composé :

Fuchsine rouge Magenta	1	gramme.
Solution phéniquée à 50 p. 100	100	grammes.
Alcool absolu	10	—

puis 50 à 60 secondes dans le second :

Bleu de méthylène sombre	1gr,50
Sol. d'acide sulfurique 25 p. 100	100 gr.

Ce procédé donne d'excellents résultats; il est surtout recommandable aux cliniciens, qui, avec les deux solutions précédentes préparées d'avance et une manipulation simple et rapide,

peuvent faire partout de belles préparations de crachats.

M. L. Dor l'a légèrement modifié. Il recommande de faire d'abord des solutions alcooliques des deux couleurs et de ne les mélanger à la solution phéniquée d'une part, et à la solution d'acide sulfurique d'autre part, qu'au moment même où l'on voudra faire des préparations microscopiques.

M. Pittion se sert des quatre solutions suivantes :

1° Eau	1000 cent. cubes.
Ammoniaque liquide	30 —
2° Solution alcoolique concentrée de violet de gentiane.	
3° Eau	1000 cent. cubes.
Chrysoïdine	50 grammes.
4° Eau	30 cent. cubes.
Ac. sulfurique pur	10 —

On prend 5 centimètres cubes de la solution 1, qu'on mélange avec 1 centimètre cube de la solution 2; on chauffe jusqu'à l'apparition de vapeurs.

Séjour d'une minute dans ce bain. Lavage à l'eau.

On mélange ensuite 2 centimètres cubes de la solution 3 à 2 centimètres cubes de la solution 4. Immersion dans ce bain de la lamelle préalablement lavée jusqu'à coloration jaune. Laver, sécher et monter dans le baume au xylol.

Les bacilles violets tranchent ainsi très nettement sur le fond jaune.

Hermann a préconisé une méthode excellente par sa rapidité et sa facilité d'exécution, surtout pour la coloration des bacilles dans les coupes.

Il se sert de deux solutions :

1° Krystall violet	1 gramme.
Alcool à 95°	30 cent. cubes.
2° Carbonate d'ammoniaque	1 gramme.
Eau distillée	100 cent. cubes.

Au moment de s'en servir, ces solutions sont mélangées dans des proportions telles que la tache sur papier soit foncée.

Le bain ainsi composé et contenant la préparation ou la coupe est chauffé jusqu'à ébullition commençante.

Un séjour *d'une minute* suffit pour les crachats.

La décoloration se fait ensuite par l'acide nitrique (1/10 à 1/3). Hermann recommande l'éosine pour la coloration du fond.

Le *bacille de la tuberculose aviaire* possède les mêmes réactions que le bacille de la tuberculose humaine; il fixe même mieux les matières colorantes par les différents procédés que je viens d'indiquer.

Je passe aux procédés de culture.

Résumons d'abord ce que nous enseigne Koch dans son mémoire de 1884.

Ses premiers essais avaient consisté à ensemencer du bouillon gélatinisé avec des tubercules triturés; ils étaient demeurés sans résultat.

Il s'adressa alors au sérum sanguin solidifié, stérilisé par des chauffages successifs à + 65°; les tubes ainsi préparés, ensemencés, placés à + 37° fournirent un milieu nutritif plus favorable : l'examen à la loupe fréquemment répété lui révéla des colonies au bout de quelques jours.

M. Koch s'étend longuement sur les précautions nécessaires pour obtenir un bon sérum solidifié, lequel doit être parfaitement clair, transparent, légèrement jaunâtre, et avoir la consistance d'un blanc d'œuf bien cuit.

Les cultures ne réussissent que si l'on a soin de triturer la matière tuberculeuse employée à titre de semence; faute de cette précaution, les bacilles peuvent ne jamais parvenir au contact du sérum. M. Koch recommande de se servir, autant que possible, de la partie en voie de caséification d'un ganglion provenant d'un cobaye tuberculeux qu'on sacrifie à l'instant même. Malgré toutes les précautions possibles, des germes étrangers fournissent fréquemment des cultures autour du morceau ensemencé ; il est donc nécessaire d'ensemencer 5 à 10 tubes

en même temps pour avoir des chances d'obtenir une culture pure.

Quand on prend toutes ces précautions, dit M. Koch, la réussite est certaine. Les premiers indices du développement des colonies ne sont visibles à l'œil qu'au bout d'un séjour de dix à quinze jours dans une étuve maintenue à + 37°. Ce sont d'abord de petites taches blanches que l'on peut comparer à des squames sèches, le plus souvent isolées, quelquefois confluentes en une mince couche jaunâtre. Ces petites colonies une fois obtenues, rien n'est plus simple que de les entretenir sur le sérum. Il arrive quelquefois qu'un peu de liquide a transsudé du sérum et s'est collecté dans la partie la plus déclive du tube ; les colonies ne pénètrent pas ce liquide, mais s'étendent à la surface sous forme d'opercules.

Le sérum n'est jamais liquéfié. Les colonies adhèrent à sa surface et ne peuvent être divisées autrement que par cassure.

Les expériences faites avec du sérum liquide ont montré que les bacilles se développent à la surface sans jamais le troubler ; si l'on fragmente cette membrane, elle tombe au fond et ne végète plus.

Le sérum provenant de diverses espèces animales, liquide ou solidifié, n'offre pas de différence marquée quant à sa valeur nutritive pour les bacilles de la tuberculose ; ceux du mouton et du veau sont les meilleurs ; ceux du porc, du cheval et même du chien donnent encore des résultats satisfaisants.

Les autres liquides, ajoute M. Koch, m'avaient paru tout d'abord impropres à la culture des bacilles de la tuberculose, mais un simple tour de main m'a permis d'obtenir de belles végétations en bouillon. Il faut se servir de matras à large fond chargés d'une mince couche de bouillon (1/2 centimètre), et diviser en très fines particules la matière tuberculeuse qui sert à l'ensemencement. Le bouillon reste d'abord limpide, puis au bout de quatre à cinq semaines, le fond du matras se recouvre

d'un dépôt blanchâtre ressemblant à du sable ; les grains de ce dépôt sont exclusivement composés de bacilles de la tuberculose. Quelle que soit la viande employée, qu'elle provienne d'animaux tuberculisables ou d'animaux réfractaires comme le rat, le bouillon obtenu constitue un assez bon milieu de culture.

M. Koch a également fait des cultures sur agar-agar, cependant il trouve ce milieu inférieur au sérum, à cause de sa surface trop lisse. Les essais de culture sur pomme de terre n'ont pas réussi ; j'ajoute que M. Paulowski a été ultérieurement plus heureux.

Les limites de température du bacille tuberculeux sont comprises entre + 30° et + 40° ; la température la plus propice est + 37° ou + 38°.

Telles sont les indications fournies par Koch, en 1884, sur les procédés de culture de son bacille.

La plupart des expérimentateurs qui répétèrent ses expériences furent loin d'obtenir des résultats aussi satisfaisants, jusqu'au jour où MM. Nocard et Roux firent connaître une nouvelle technique.

Ces auteurs montrèrent que le sucre de canne ou mieux encore la glycérine, additionnés au bouillon liquide ou solidifié par la gélose, dans la proportion de 5 p. 100, favorisent suffisamment la végétation du bacille tuberculeux pour qu'on puisse en obtenir des récoltes abondantes. La culture sur agar-agar glycériné apparaît dès le quatrième jour ; elle est plus épaisse que sur sérum ; sa virulence est plus grande. La culture en bouillon liquide s'obtient facilement et en grande abondance. Malheureusement MM. Nocard et Roux ne dirent pas que ces brillants résultats avaient été obtenus avec des bacilles de provenance aviaire (faisan), et toutes les expérience qui ont été faites depuis cette époque en France et dans beaucoup de laboratoires étrangers, l'ont été avec des bacilles de la tuberculose

des gallinacés. C'est également pour de semblables bacilles qu'on a proposé le bouillon de hareng (H. Martin), le touraillon (G. Roux), la pomme de terre (Paulowski), etc. MM. Courmont et Dor ont montré que ces bacilles végètent bien dans des milieux extrêmement pauvres, tels que l'eau glycérinée, une simple infusion de viande glycérinée.

Avant les expériences de MM. Nocard et Roux, MM. Raymond et Artaud avaient déjà cultivé le bacille de la tuberculose dans du bouillon de lapin ou du bouillon Liebig.

Vous verrez, lorsque nous nous occuperons de la tuberculose des gallinacés, que cette affection et son bacille producteur ont été différenciés de la tuberculose humaine ou bovine et que pendant un certain temps on a même voulu faire de leurs bacilles deux espèces distinctes. Nous croyons que cette division est exagérée et que le bacille aviaire n'est qu'un bacille de Koch modifié par son passage sur la poule ou le faisan. On ne peut néanmoins nier les caractères différentiels des deux microbes. Le bacille aviaire végète facilement et abondamment sur plusieurs milieux et spécialement en bouillon glycériné, sans qu'il soit besoin pour cela de précautions spéciales, tandis que le bacille de la tuberculose humaine pousse moins bien et moins vite sur les milieux solides et ne fournit des cultures en bouillon que dans certaines conditions; étant donnés deux échantillons de bacilles de Koch, l'un humain, l'autre aviaire, on peut les distinguer à coup sûr par les seuls caractères tirés de leur mode de végétation. Ces différences ne sont pas absolues. Elles se présentent à des degrés divers; mais en général elles sont bien accusées.

En somme, depuis l'époque où MM. Nocard et Roux avaient répandu leurs échantillons de cultures aviaires, on s'était contenté de les reproduire sur gélose glycérinée, sans chercher à se procurer des cultures de bacilles humains sur sérum par le procédé de M. Koch; la dualité n'étant même pas soupçonnée

Aussi pouvait-on constater certaines divergences entre les descriptions et les résultats expérimentaux de M. Koch et de ses imitateurs.

Depuis qu'on tend à séparer la tuberculose aviaire de la tuberculose humaine ou bovine, divers expérimentateurs ont tenté des cultures de bacilles humains en suivant exactement la technique indiqué par M. Koch et ont parfaitement réussi. M. Grancher, M. Straus ont pu présenter au Congrès de 1891, des cultures humaines répondant exactement à la description de M. Koch et s'éloignant au contraire par certains caractères des cultures aviaires (aspect sec, écailleux ; limite de température à $+41°$). MM. Straus et Gamaléia ont observé que pour bien végéter sur gélose et en bouillon, le bacille de la tuberculose humaine a besoin d'un certain *accliматement*; les cultures ne deviennent abondantes qu'au bout d'un certain nombre de générations. M. Nocard a également présenté au Congrès des cultures de bacilles de Koch, provenant de lésions tuberculeuses du porc et du cheval, paraissant identiques à celles des bacilles humains. MM. Straus et Gamaléia ont fait de nombreuses inoculations avec leurs cultures humaines et ont vérifié les assertions de M. Koch : toute inoculation par n'inporte quelle voie chez le lapin ou le cobaye est l'origine d'une généralisation tuberculeuse du type Villemin ; vous verrez qu'il n'en est pas toujours ainsi avec les bacilles aviaires. Ces expérimentateurs ont en outre mis en lumière un fait intéressant déjà signalé par Maffucci : la facilité avec laquelle on peut tuberculiser le chien en se servant de tuberculose humaine. Le chien serait au contraire réfractaire à la tuberculose aviaire. Ces tentatives d'inoculation au chien avaient déjà été faites par MM. Villemin, Koch, Nocard. Enfin on connaît (Cadiot, Gilbert et Royer) quelques cas de tuberculose spontanée de cet animal; MM. Chantemesse et Le Dantec viennent d'en publier un nouvel exemple.

HUITIÈME LEÇON

GENÈSE ET ÉVOLUTION DU TUBERCULE

Follicule de Köster ou tubercule primitif. — Influence des causes irritatives sur son développement. — Rôle des corps étrangers, des parasites grossiers et des microbes dans son édification. — Caractères et désignation des tuberculoses vraies.

M. Villemin avait admis l'existence d'un virus tuberculeux distinct du tubercule, surajouté à celui-ci et n'ayant avec lui que des relations de cause à effets. Ses adversaires lui avaient demandé avec insistance, et non sans une certaine ironie, de montrer ce virus, et, en second lieu, d'expliquer comment ce virus fabrique le tubercule.

Quelques années de crédit ont suffi à la pathologie générale pour satisfaire à ces deux desiderata. Je vous ai déjà exposé la découverte du virus tuberculeux visible, figuré et animé ; je vais maintenant vous expliquer l'édification du tubercule.

Le virus tuberculeux étant un élément figuré étranger à l'organisme, sa présence doit irriter les éléments anatomiques et provoquer des phénomènes réactionnels qui aboutissent à la néoplasie tuberculeuse. Voilà une explication, il s'agit d'en démontrer l'exactitude.

Pour cela, il faut d'abord prouver que des corps étrangers non bacillaires, plus gros qu'eux, d'une autre nature, produisent dans l'organisme des phénomènes analogues. Si des parasites grossiers, des corps morts, minéraux même peuvent déterminer des réactions aboutissant à l'édification tuberculeuse, nous serons fondés à admettre que le bacille de Koch agit de la même manière.

Or, on sait depuis longtemps que des substances étrangères diverses provoquent des lésions tuberculiformes. Cette notion a même alimenté la discussion sur la découverte de M. Villemin. En 1868, on connaissait déjà les effets produits par des injections de mercure (Cruveilhier), de graisse (Béhier), d'essence de térébenthine et de poudre d'euphorbe (Cornil et Trasbot), de graines volumineuses (Damaschino), de poussières (Lebert), par des embolies (Denkowsky). On connaissait la strongylose du mouton et du chien, et les lésions produites par certains parasites végétaux. On a repris ces expériences depuis 1868. Il faut citer surtout celles de M. H. Martin et de Baumgarten, qui portèrent sur un grand nombre de substances et arrivèrent à des résultats importants.

Pendant longtemps on a pu discuter sur la ressemblance plus ou moins parfaite de ces lésions originairement diverses avec les tubercules de la phtisie, parce qu'on n'était pas encore bien fixé sur la constitution du tubercule élémentaire. La comparaison n'a été possible et fructueuse que lorsque le type de la lésion tuberculeuse a été bien défini.

On doit, à ce point de vue, attacher une grande importance au travail de Köster, qui a largement éclairé cette question.

Pour Virchow, la granulation élémentaire était composée d'un amas de cellules jeunes, constituées presque exclusivement par leurs noyaux, entassées concentriquement au milieu du tissu conjonctif; cette masse subissait ultérieurement la dégénérescence caséeuse du centre à la périphérie. Virchow avait signalé aussi l'existence de cellules plus volumineuses à noyaux multiples, visibles quelquefois au centre du tubercule. M. Villemin, dont la description du tubercule est en tous points semblable à celle de Virchow, avait également entrevu ces cellules à noyaux multiples. Mais ces anatomo-pathologistes ne pouvaient pas aller plus loin dans la connaissance du tubercule, en s'adressant seulement aux lésions complexes du poumon.

Köster fit une étude très attentive des tubercules des séreuses, et parvint ainsi à en détailler les caractères avec plus de précision. Il reconnut que le processus semble avoir pour but l'isolement, l'incarcération des substances étrangères, et donna à l'unité génétique des lésions tuberculeuses le nom de *follicule tuberculeux* remplacé souvent aujourd'hui par celui de *follicule de Köster*. Plusieurs auteurs et notamment Kiener ont confirmé les recherches de Köster.

Le follicule tuberculeux élémentaire se compose de trois

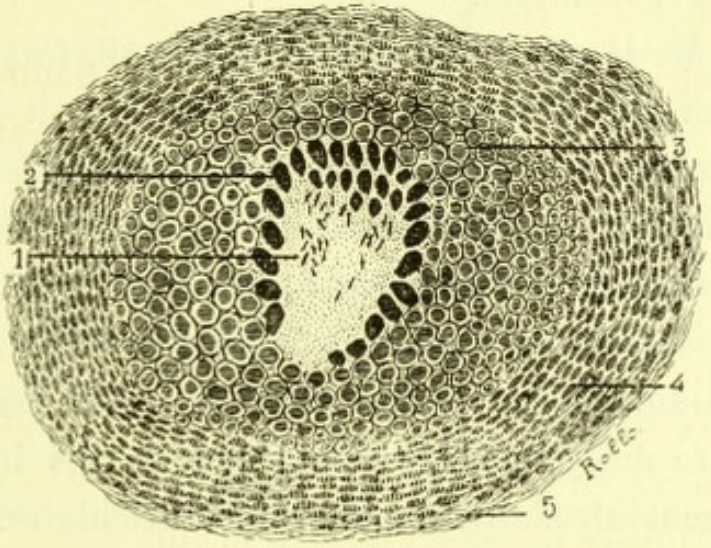

Fig. 4. — Follicule de Köster (1/2 schématique).

1, cellule géante avec des bacilles dans son protoplasma ; 2, sa ceinture de noyaux ; 3, zone de cellules épithélioïdes ; 4, zone de cellules embryonnaires ; 5, zone périphérique où les cellules embryonnaires sont associées aux éléments du tissu conjonctif. (Gr. 500 D.)

sortes d'éléments cellulaires : 1° au centre, une *cellule géante* constituée par un protoplasma granuleux et une couronne de gros noyaux plus ou moins régulièrement disposés ; 2° une zone de *cellules épithélioïdes*, polyédriques, à gros noyaux, ressemblant à des cellules d'épithélium sans avoir la même origine, et formant une ou plusieurs couches rayonnantes autour de la cellule géante ; 3° une zone de *cellules embryonnaires*, presque uniquement formées de leurs noyaux, associées plus ou moins au tissu conjonctif normal ambiant (voy. fig. 4).

Tous les histologistes sont unanimes à reconnaître les rela-

tions intimes de ces follicules de Köster avec les vaisseaux. Les follicules commencent à l'intérieur de ces derniers probablement aux dépens d'une cellule endothéliale. M. H. Martin a beaucoup insisté sur ce point. Pour lui, les follicules tuberculeux débutent par une sorte de d'*endovascularite*. Il admet donc que la cause agit à la face interne des vaisseaux et que ce point de départ ressemble beaucoup à celui de l'inflammation.

Les caractères anatomiques du tubercule étant bien connus, nous pouvons étudier les principaux exemples de *pseudo-tuberculoses expérimentales*.

En 1880, M. H. Martin a publié un travail, fort important pour l'époque, puisque le bacille de Koch n'était pas encore découvert, dans le but de démontrer l'origine du tubercule.

Ses expériences ont été faites avec luxe. Un grand nombre de lapins reçurent dans les vaisseaux des substances très diverses : huile d'amandes douces mélangée à 1/50, 1/100, 1/200 d'huile de croton tiglium, poudre de cantharide, poivre de Cayenne pulvérisé, poudre de lycopode. Ces substances très inégalement irritantes furent introduites dans la veine auriculaire.

Les animaux présentèrent à l'autopsie des lésions tuberculiformes plus ou moins nettes et étendues ; les plus belles et les plus variées dans leur siège, celles qui possédaient en outre la plus grande analogie avec les lésions tuberculeuses, furent obtenues avec l'huile de croton.

Les matières irritantes, introduites dans le système veineux, s'arrêtèrent dans les points les plus rétrécis des artérioles pulmonaires et occasionnèrent *in situ* des granulations pseudo-tuberculeuses. On consultera avec fruit les figures du travail de M. H. Martin (1).

En 1880, on était donc déjà parvenu à produire artificiellement des lésions tuberculiformes autour d'un point irrité ; par

(1) *Arch. de physiologie*, 1880.

conséquent, on pouvait déjà affirmer que le processus tuberculeux n'était pas dégénératif d'emblée. M. Grancher pouvait donc bien considérer le tubercule comme une néoplasie inflammatoire au début et douée d'une double tendance, tantôt fibreuse et tantôt caséeuse. Mais le bacille tuberculeux n'était pas connu ; il était impossible de tirer de ces expériences des déductions plus avancées.

M. H. Martin donna un complément à son étude ; il démontra que ces pseudo-tubercules ne se reproduisaient pas en séries. Comme je vous l'ai dit, M. Villemin avait déjà constaté cette différence entre la tuberculose vraie et la pseudo-tuberculose parasitaire.

De 1882 à 1885, M. Laulanié fit un grand nombre d'observations histologiques fort intéressantes sur les pseudo-tuberculoses parasitaires (1), observations rappelées et complétées en 1888 dans un mémoire qui lui servit de thèse pour le doctorat en médecine et intitulé : *Étude critique et expérimentale sur les cellules géantes normales et pathologiques.* Les plus importantes portent sur les pseudo-tuberculoses déterminées par les strongles et l'aspergille.

On peut appeler *strongylose* chez le chien une maladie tuberculiforme du poumon produite par le *strongylus vasorum*, petit nématode long de 1 centimètre qui habite le cœur droit et les divisions de l'artère pulmonaire de cet animal. Les œufs pondus par la femelle viennent s'arrêter dans les artérioles du poumon à la façon d'une spore de lycopode. L'embryon s'y développe et tombe dans les bronches par lesquelles il est éliminé pour aller croître chez un autre animal, ou bien il provoque le développement d'un tubercule.

L'œuf du strongle s'étant arrêté dans une artériole, les cellules endothéliales prolifèrent, gagnent toute la paroi et

(1) *Arch. de physiologie*, 1884.

s'étendent même au dehors ; la circulation est donc arrêtée, mais incomplètement, comme on peut le voir dans la figure 5 publiée par M. Laulanié. Une granulation apparaît donc en ce point et finit par acquérir les caractères d'un follicule de Köster, ainsi que M. Cornil lui-même l'a reconnu. En effet, les préparations de M. Laulanié présentent des tubercules absolument typiques, avec des cellules géantes évidentes, renfermant chacune un ou plusieurs embryons de strongle (voy. fig. 5, 6 et 7)

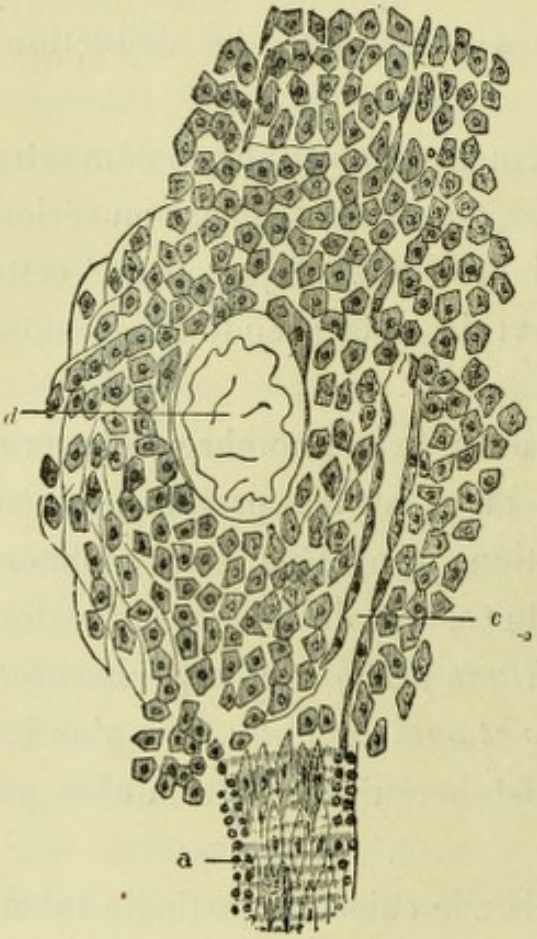

Fig. 5. — Pseudo-follicule tuberculeux en voie de formation sur le trajet d'une artériole et autour d'un œuf de strongle.

a, artériole avec ses deux couches de fibres musculaires ; *b*, direction de l'artériole indiquée par un cordon de cellules épithéliales ; *c*, fissure tapissée d'endothélium assurant la circulation ; *d*, cavité ovulaire (d'après M. Laulanié).

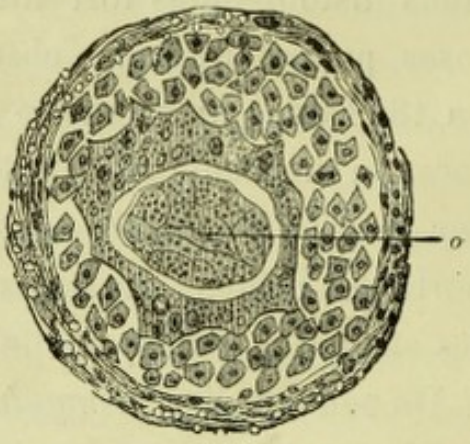

Fig. 6. Pseudo-follicule de la strongylose pulmonaire du chien.

o, œuf de strongle contenu dans une cellule géante entourée d'une zone de cellules épithélioïdes et de cellules embryonnaires (d'après M. Laulanié).

Un œuf d'helminthe, faisant l'office de corps étranger, irritant modérément la face interne d'un vaisseau peut donc provoquer l'édification tuberculeuse.

L'endovascularite, déjà dénoncée par M. H. Martin comme pouvant être la cause d'un tubercule, joue bien certainement ce rôle dans la pseudo-tuberculose strongylaire. Il faut donc

déjà faire des réserves sur les idées de Virchow impliquant que le tubercule se développait toujours aux dépens du tissu conjonctif.

L'*aspergillose* est un autre exemple intéressant de pseudo-tuberculose, car ses lésions se rapprochent des tubercules alvéolaires, dont la nature tuberculeuse avait été mise en doute.

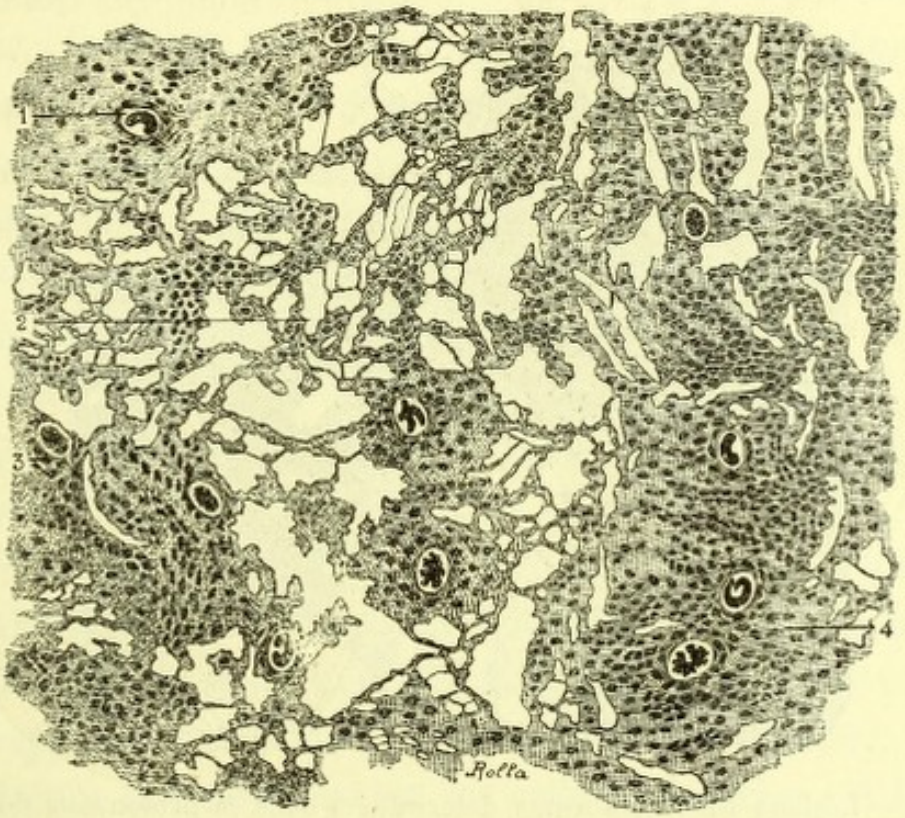

Fig. 7. — Lésions tuberculiformes déterminées dans le poumon du chien par les œufs du strongle des vaisseaux.

1, œuf de strongle occupant le centre d'un pseudo-follicule de Köster ; 2, alvéoles pulmonaires dont les parois ont subi l'infiltration embryonnaire ; 3, 4, tubercules développés autour des œufs enfermés dans une cellule géante (communiquée par M. Laulanié).

L'injection intra-vasculaire et même l'inhalation des spores d'*aspergillus* (Grawitz, Kaufmann) sont suivies de pneumonie interstitielle en certains points, caséeuse en d'autres. Les alvéoles sont remplis de masses jaunâtres, granuleuses. Autour de ces foyers, on trouve des cellules géantes typiques intra-alvéolaires entourant un amas de spores d'aspergille et environnées elles-mêmes de cellules épithélioïdes qui complètent

le follicule. Les préparations de M. Laulanié et les figures qu'il en a publiées ne laissent aucun doute à cet égard.

En résumé les spores sortent des vaisseaux et tombent dans les alvéoles pour y germer ; là elles provoquent une inflammation compacte qui procède soit de l'épithélium, soit des parois de l'alvéole, et se manifeste par une accumulation abondante de cellules épithélioïdes et la formation de cellules géantes.

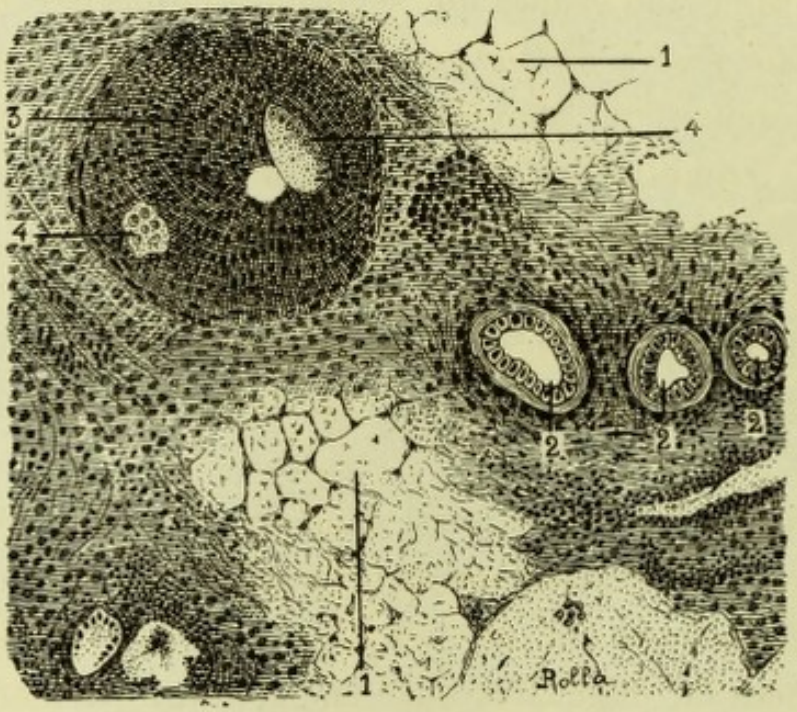

Fig. 8. — Lésions tuberculiformes déterminées dans la profondeur du derme de la peau du chien par le *demodex folliculorum*.

1, derme cutané ; 2, 2, 2, section d'une glande sudoripare ; 3, follicule tuberculeux d'origine parasitaire avec sa masse globuleuse épithélioïde ; 4, 4, cellules géantes de ce follicule (communiquée par M. Laulanié).

L'*actinomycose* présente les plus grandes analogies avec l'aspergillose.

M. Laulanié a encore fait l'histologie des tubercules qui accompagnent la *gale folliculaire du chien*. Dans la zone des glandes annexées aux follicules pileux, on trouve des tubercules décomposables en follicules de Köster et présentant : 1° une cellule géante centrale que le hasard des coupes fait ressembler parfois à un diaphragme embrassant un fragment de demodex ;

2° une couronne de cellules épithélioïdes ; 3° une ceinture embryonnaire non constante (fig. 8).

Il résulte de ces exemples divers que toute cause d'irritation lente, modérée et prolongée, s'exerçant sur des cellules endothéliales (vaisseaux et séreuses), sur des cellules conjonctives ou épithéliales, peut provoquer la formation de follicules semblables aux follicules de Köster.

La signification de l'édification tuberculeuse est alors facile à saisir : la cellule géante qui se forme à la fois par *hypertrophie et par fusion d'éléments cellulaires* est le résultat d'un processus irritatif qui aboutit à l'englobement et à l'isolement du corps irritant. C'est le même processus, qui, allant en s'affaiblissant, détermine la formation de la zone épithélioïde et de la zone embryonnaire.

La tendance au développement des cellules géantes se retrouve encore autour des masses caséeuses et jusqu'autour des séquestres (Cornil).

L'édification du tubercule est donc une œuvre de défense de l'organisme qui, malheureusement, périt de son œuvre même. Les cellules géantes sont en effet d'une fragilité excessive ; elles sont frappées de dégénérescence en naissant (Kiener). Cette dégénérence caséeuse envahit les cellules voisines, et tout le tubercule se *caséifie*. Ce fâcheux caractère se retrouve également dans les cellules géantes normales.

Transportons maintenant ces connaissances à l'étude de l'*étiologie du véritable follicule tuberculeux*. Supposons qu'au lieu d'avoir introduit de gros parasites dans un organisme animal, on y ait fait pénétrer des bacilles tuberculeux, on obtiendra la tuberculose bacillaire de Koch.

Le tubercule bacillaire est l'œuvre médiate du bacille comme la pseudo-tuberculose strongylaire est l'œuvre médiate de l'œuf du strongle. Les bacilles, retenus en un point quelconque du système circulatoire provoquent par leur contact

une inflammation circonscrite; là, les cellules avoisinantes grossissent, se tuméfient, enveloppent les bacilles et forment une cellule géante; les cellules épithéioïdes suivent de près et le tubercule est formé.

M. Renaut avait déjà remarqué cette marche de l'édification tuberculeuse en 1879, avant la découverte de Koch, en étudiant le développement d'une granulation tuberculeuse sur une fine travée épiploïque. Il avait constaté que la granulation tuberculeuse consiste tout d'abord en une ou deux grosses cellules colloïdes, qui deviennent rapidement des cellules à noyaux multiples. Par suite du bougeonnement de ces grosses cellules initiales, colloïdes, *analogues à des myéloplaxes*, et par suite de la participation de l'endothélium voisin du nodule, ce dernier grossit et forme une masse à centre colloïde constituée par les cellules initiales et par une ceinture de cellules épithélioïdes.

L'existence d'un processus irritatif ressort de cette description. On avait donc bien vu l'action du bacille avant la découverte de celui-ci.

Restait à montrer la présence de l'épine irritante. Baumgarten surtout s'est attaché à perfectionner la découverte de Koch, en étudiant le tubercule dans la chambre antérieure de l'œil. C'est lui qui eut le premier l'idée d'introduire des cultures pures de bacilles tuberculeux dans la chambre antérieure de l'œil du lapin.

Il produisait ainsi des tubercules qu'il enlevait à différents degrés de développement.

Dès le deuxième jour, les bacilles inoculés prolifèrent abondamment; puis ils envahissent l'iris et la cornée en se fixant surtout dans la cicatrice de la plaie opératoire; enfin le cinquième jour, ils se répandent dans la substance intercellulaire des deux membranes. Le sixième jour, apparaissent des cellules de nouvelle formation; ce ne sont ni des leucocytes,

ni des cellules migratrices, mais des cellules épithélioïdes qui dérivent par karyokinèse des cellules fixes, soit de l'iris, soit de la cornée, soit des membanes limitantes.

Parmi ces cellules, les unes ne renferment que peu de bacilles (un ou deux) ; elles se multiplient par division ; d'autres en contiennent beaucoup ; elles ne se divisent plus, mais leur protoplasma s'accroît et présente deux ou trois noyaux. On voit enfin apparaître autour du tubercule une zone limitante, formée en partie par prolifération, en partie par tassement des éléments préexistants ; cette zone n'empêche d'ailleurs ni la sortie des bacilles ni la pénétration des cellules lymphoïdes.

Baumgarten a remarqué que l'infiltration lymphoïde précède toujours la nécrobiose. Celle-ci atteint tous les éléments et marche du centre à la périphérie.

En somme pour cet expérimentateur, la granulation se forme autour des bacilles vers le dix-huitième jour, absolument en même temps qu'autour de l'œuf du strongle.

Plus récemment (1) M. Yersin a suivi les premières phases du processus dans le foie et dans la rate. Les figures qui accompagnent son travail sont très démonstratives ; ce sont des coupes de foies de lapins inoculés dans le sytème veineux avec des cultures pures de bacilles de la tuberculose aviaire. On voit d'abord quelques bacilles retenus contre la paroi d'un petit vaisseau par un coagulum de fibrine. Les cellules migratrices arrivent alors en foule pour englober cette petite colonie ; les premières tentatives ne réussissent pas toujours ; les leucocytes qui approchent sont parfois dissous, probablement par une diastase que sécrètent les bacilles ; mais peu à peu les leucocytes s'accumulent, assiègent le petit amas de fibrine qui contient les bacilles, et finissent par l'englober ; à partir de ce moment la cellule géante est formée. Pour M. Yersin, les leucocytes concour-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

raient donc à la formation de la cellule géante (voyez fig. 9).

Cette conclusion de M. Yersin se rapproche assez de celle de Koch. Pour M. Koch, un bacille est englobé dans une cellule migratrice, et emporté par elle dans un organe, Là, le bacille prolifère et, sous l'influence de diastases irritantes, la cellule devient épithélioïde. Quant aux cellules géantes, elles ne seraient que des cellules épithélioïdes dont le noyau s'est multiplié.

Quoi qu'il en soit, le bacille tuberculeux, par sa présence,

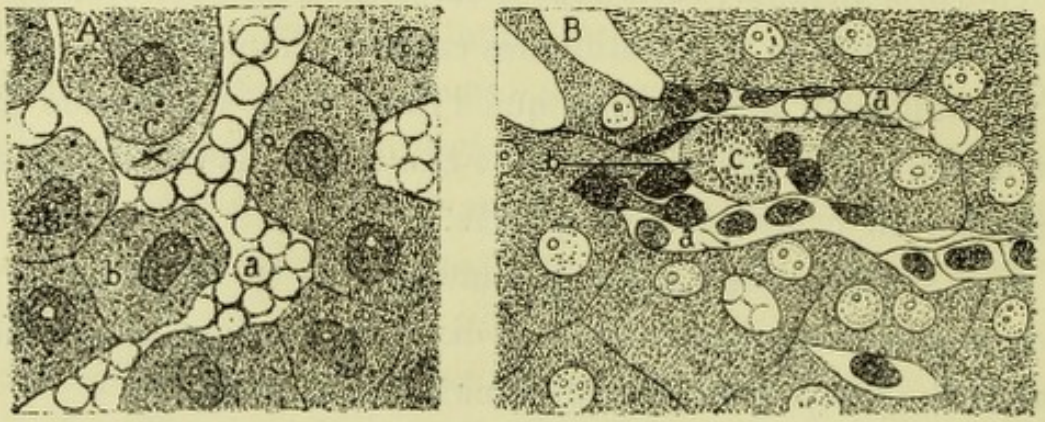

Fig. 9. — Premiers développements des tubercules, d'après M. Yersin.

A, coupe dans le foie du lapin infecté. — *a*, capillaire; *b*, cellule hépatique; *c*, bacilles arrêtés sur la paroi du capillaire par un petit coagulum de fibrine. — B. coupe idem. — *aa*, capillaires avec de nombreuses cellules migratrices libres à aspect souvent épithélioïde; *b*, cellule géante bien limitée avec ses bacilles; *c*, un des noyaux leucocytaires de la cellule géante *b*.

exerce sur les cellules une action semblable à celle des parasites grossiers étudiés plus haut.

Il est possible cependant que le bacille puisse exercer son influence irritative à une certaine distance, par l'action des produits qu'il sécrète. La lésion n'est pas toujours en effet proportionnelle au nombre des bacilles qu'elle contient, au moins en en apparence. Cette idée théorique sera peut-être vérifiée un jour expérimentalement.

En somme, nous pouvons maintenant répondre aux deux questions posées à M. Villemin par ses contradicteurs, c'est-à-dire montrer l'agent virulent de la tuberculose et expliquer comment cet agent édifie les tubercules.

Mais nous voyons que le critère anatomique ne suffit plus à différencier le tubercule transmissible en série (Villemin puis H. Martin) du pseudo-tubercule dont la structure est semblable à celle du premier. Après la découverte de Koch, on a cru trouver un critère certain dans la présence du bacille au sein des véritables tubercules. Je vous dirai bientôt que le bacille de Koch est loin d'être le seul microbe doué de la propriété d'irriter les tissus de façon à les inciter à fabriquer des tubercules; ce critère nous échappe donc encore.

Il faut dès maintenant, pour s'entendre sur la tuberculose, scinder son étude en plusieurs parties : placer d'un côté toutes les pseudo-tuberculoses et appliquer ce terme uniquement aux lésions tuberculeuses non réinoculables en série, et, de l'autre, toutes les tuberculoses microbiennes, qu'on désignera par le nom du genre et par le nom spécifique de leur organisme producteur. Par exemple, on dira *tuberculose bacillaire de Koch*; « bacillaire » indiquant le genre du microbe et « de Koch » rappelant son espèce.

Enfin, comme il n'est pas toujours facile de déceler directement ce microbe, le dernier mot devra évidemment appartenir soit à la culture, soit mieux encore à l'inoculation.

En terminant, j'appellerai votre attention sur un fait qui découle directement de toutes les expériences et études anatomo-pathologiques résumées dans cette leçon : le tubercule n'est pas, comme l'avait cru Virchow, spécial au tissu conjonctif. La plupart des tissus de l'organisme irrités peuvent engendrer des tubercules; cette réaction est une propriété que le tissu conjonctif et les endothéliums en particulier possèdent à un très haut degré. Vous venez même de voir que quelques auteurs veulent faire entrer les globules blancs dans la constitution de certains tubercules. Dans la tuberculose pulmonaire de l'homme, on trouve nettement deux types : les tubercules épithéliaux et les tubercules conjonctifs. Je ne fais que

vous rappeler à ce propos les idées de M. Bard ; pour notre collègue, ces deux types anatomo-pathologiques répondent à deux types cliniques bien différents.

Au Congrès de Berlin, M. R. Tripier, s'appuyant uniquement sur des raisons histologiques, a formulé une nouvelle théorie de la genèse du tubercule qui cadre parfaitement avec les expériences de M. Yersin. Pour lui, le tubercule entier dériverait toujours des leucocytes. La diapédèse serait accompagnée d'une exsudation liquide albumino-fibrineuse permettant aux cellules de se mouvoir. Celles-ci s'ordonneraient en cercles concentriques. Les cellules centrales du tourbillon qui enveloppent l'agent irritant seraient rapidement immobilisées et constitueraient les *cellules épithélioïdes* ; celles de la périphérie, au contraire, continuant à se mouvoir formeraient la *one embryonnaire*. Les cellules épithélioïdes du centre tendent mourir et à se désintégrer ; elles se fusionnent pour former des *cellules géantes*. Ces cellules géantes ne peuvent tendre désormais qu'à dégénérer ; elles peuvent arriver à disparaître par désintégration moléculaire et absorption sous l'influence des éléments qui continuent à être exsudés. Ceux-ci commencent à établir à la périphérie une zone de tissu conjonctif qui peu à peu se substitue aux amas épithélioïdes en procédant de la périphérie au centre, jusqu'à disparition complète des éléments cellulaires dégénérés et l'établissement d'un tissu de *cicatrice*.

Par une série de déductions originales, M. R. Tripier arrive donc à admettre l'origine uniquement leucocytaire du tubercule.

NEUVIÈME LEÇON

RÉSISTANCE DU BACILLE DE KOCH AUX CAUSES DE DESTRUCTION
MODES DE CONTAGION DE LA TUBERCULOSE

Persistance de la virulence dans les cultures, dans les lésions, au contact de l'eau et de l'air. — Influence du froid, de la chaleur, de la putréfaction et des antiseptiques.
Transmission de la tuberculose par les voies digestives et respiratoires.

Je vous entretiendrai aujourd'hui de la résistance qu'oppose le bacille de Koch aux différentes causes de destruction. Si vous vous mettez à la place de l'hygiéniste, vous comprendrez facilement tout l'intérêt que nous avons à connaître les moyens prophylactiques ou curatifs dont nous disposons pour combattre un ennemi aussi redoutable que le virus tuberculeux. Aussi, peu de questions ont absorbé autant de temps aux expérimentateurs.

La virulence des cultures sur milieux solides, les seules qui aient été examinées à ce point de vue, disparaît quelquefois au bout de quarante ou cinquante jours, bien que leur végétabilité subsiste plus longtemps. Il faut distinguer, sous ce rapport, les bacilles de provenance humaine et ceux de provenance aviaire, les derniers étant plus vivaces et conservant plus longtemps leur virulence.

MM. Chantemesse et Widal ont expérimenté avec des cultures aviaires mélangées à de l'eau de Seine stérilisée, maintenue à une température variant de 8° à 12° et de 15° à 20°; ils ont constaté que la végétabilité persiste pendant cinquante-deux jours à la température la plus basse et soixante-dix jours à la

température la plus élevée. Quant à la virulence, elle parut abolie, puisque toutes les inoculations ont donné des résultats négatifs; toutefois, nous enregistrerons ces conclusions sous réserves, à cause de la dilution considérable des cultures qui raréfiait les bacilles.

Ces réserves sont d'autant plus justifiées, que les bacilles contenus dans les lésions tuberculeuses conservent pendant longtemps leur virulence au contact de l'eau. C'est ce qui ressort des expériences de M. Galtier et de MM. Cadéac et Malet.

M. Galtier a constaté par inoculation, au bout de dix-sept jours, la virulence de petits fragments de rate tuberculeuse maintenus dans de l'eau non renouvelée à la température de + 3° à + 8°. Il a également obtenu des inoculations positives avec de la matière tuberculeuse de porc et de vache maintenue dans un courant d'eau de 0° à + 11° et de + 13° à + 17°, au bout de quatorze jours, et avec de la matière tuberculeuse de vache qui avait séjourné pendant soixante jours dans un courant d'eau, dont la température variait de — 3° à + 10°. Cependant, fait digne de remarque, la tuberculisation des animaux inoculés a été lente ; il est probable que beaucoup de germes avaient perdu leur activité.

MM. Cadéac et Malet ont constaté au bout de vingt-quatre jours la virulence de fragments de poumon immergés dans de l'eau renouvelée et, au bout de soixante-seize, cent vingt, cent cinquante jours, celle de fragments identiques placés dans un bocal plein d'eau. A partir de cent cinquante jours, les microbes de la putréfaction empêchèrent à leurs inoculations de donner des résultats positifs.

Vous voyez, en somme, que l'immersion dans l'eau est peu nuisible à la virulence des lésions tuberculeuses de mammifères.

Il en est de même de l'exposition au froid.

On sait d'une manière générale, par une expérience mémorable

de MM. Cailletet et Em. Yung, que les microbes résistent à des températures exceptionnellement basses (— 75° et — 120°). Il fallait donc bien s'attendre à ce que nos basses températures hivernales fussent sans effets sur le virus contenu dans les organes tuberculeux. M. Galtier ayant exposé de petites masses tuberculeuses provenant du lapin, de la vache, du porc, à des températures hivernales variant de — 2° à — 12° pendant deux, dix, dix-sept, vingt et trente jours, a trouvé encore la virulence dans ces fragments. MM. Cadéac et Malet ont fait des constatations analogues.

Que devient la virulence dans les lésions tuberculeuses putréfiées? Cette question est d'une importance de premier ordre pour l'hygiéniste; il importe en effet de savoir pendant combien de temps les cadavres des phtisiques, enfouis dans les cimetières, conservent leurs propriétés dangereuses et fournissent des bacilles virulents aux eaux du voisinage.

M. Galtier a tuberculisé des animaux avec du suc de rate et de poumon en putréfaction depuis dix et trente jours, à des températures variant entre + 8° et + 12°, et avec les tubercules d'un mammifère enterré depuis trente jours. MM. Cadéac et Malet, ayant enfoui des poumons tuberculeux dans le sol, ont constaté, par inoculation, la virulence du suc extrait de ces organes successivement le 77e, le 124e, le 159e et le 167e jour après l'enfouissement; à partir du 167e jour, les animaux inoculés moururent de septicémie. Par conséquent, cent soixante-sept jours et plus après l'enterrement d'un phtisique, les tubercules peuvent encore être virulents.

Des observations confirmatives ont été faites sur les crachats humains par MM. Cornil et Babès, MM. Malassez et Vignal; ces auteurs ont trouvé la virulence dans des crachats putréfiés au bout de 40 et 90 jours. MM. Fischer et Schill, qui ont fait des expériences semblables, parlent de six semaines.

D'après Baumgarten, le virus tuberculeux associé à des ali-

ments qui se putréfient, perd beaucoup de son activité; mais le mode d'infection par ingestion n'est pas assez constant pour qu'on puisse regarder cette observation comme rigoureuse.

En résumé, la putréfaction ne paraît pas très nuisible au bacille de Koch.

La dessiccation lui est-elle plus redoutable? Ce point particulier a été très bien étudié à cause de l'intérêt étiologique qui s'y attache. La fréquence des lésions tuberculeuses pulmonaires chez l'homme a fait supposer que l'infection devait se produire par la voie aérienne; c'est d'ailleurs une assertion que j'examinerai bientôt. Dès lors, on a recherché si les crachats desséchés conservaient leur virulence.

M. Villemin s'était déjà préoccupé de cette question et avait démontré le pouvoir virulent des crachats desséchés. Gaffky, Fischer et Schill, Cornil, Malassez et Vignal, etc., etc., ont contrôlé cette assertion et l'ont déclarée exacte. Quant à la durée moyenne de cette conservation : MM. Schill et Fischer parlent de cent quatre-vingt-six jours; MM. Malassez et Vignal l'ont en outre constatée, malgré une succession d'humectations et de dessiccations.

M. Galtier a étudié l'influence de la dessiccation sur les lésions tuberculeuses de mammifères. Au bout de trente-huit jours d'une dessiccation à + 30°, les pièces conservaient leur pouvoir tuberculigène. MM. Cadéac et Malet ont fait sécher de minces tranches de matière tuberculeuse empruntée au bœuf, les ont finement divisées dans un moulin et ont conservé ces poussières dans leur laboratoire; au bout de cent deux jours, ils en ont éprouvé la virulence; beaucoup plus tard, l'inoculation ne donna plus de résultats; cependant la virulence fut constatée dans une des tranches non broyées après cent cinquante jours.

Quoi qu'il en soit, la virulence persiste assez longtemps dans

les crachats desséchés pour permettre la contagion. On doit donc attaquer le virus dans les crachats avant la dessiccation, car celle-ci favorise leur dissémination. Il sera bon de maintenir les crachats humides jusqu'à leur destruction artificielle.

Jusqu'à présent, Messieurs, vous avez vu le virus tuberculeux résister pendant longtemps à presque toutes les causes de destruction naturelle : en sera-t-il de même en présence des antiseptiques ?

Les essais ont été nombreux. On a fait agir les substances antiseptiques tantôt sur des cultures faites, tantôt sur des milieux simplement ensemencés, tantôt sur du suc de lésions tuberculeuses ; on a cherché enfin à entraver des inoculations tuberculeuses. Dans ce dernier cas, le nombre des substances ayant donné quelque résultat est bien minime ; on peut citer le mercure, la créosote, l'iode, l'hydrogène sulfuré, l'acide phénique. L'acide fluorhydrique, si actif contre les cultures, n'a donné aucun résultat satisfaisant.

Dans le discours qu'il a prononcé à Berlin (4 août 1890), M. Koch cite plusieurs substances capables d'entraver le développement des bacilles de la tuberculose : les huiles essentielles, quelques composés aromatiques, tels que le naphtol β amine, la paratoluidine ; certaines couleurs d'aniline, telles que la fuchsine, le bleu de méthylène, le violet de gentiane, l'auramine ; puis les vapeurs mercurielles et les combinaisons de l'argent et surtout de l'or avec l'acide cyanhydrique. Ainsi, le cyanure d'or entrave déjà en solution au deux-millionième la multiplication des microbes. Le virus tuberculeux résiste donc assez bien aux antiseptiques.

Pour compléter vos idées, je vais vous rapporter une expérience qui m'appartient. Mon modus faciendi a été le suivant : j'ai mélangé 1 centimètre cube de suc tuberculeux humain à 1 centimètre cube de solution antiseptique pendant vingt heures et vingt-neuf heures, et j'ai ensuite tenté des

inoculations d'épreuve. Voici le tableau des résultats auxquels je suis arrivé :

Substances.	Doses actives.	Doses inactives.
Sublimé corrosif	$\frac{10}{1000}$	$\frac{1}{10000}$
Chlorure de sodium		saturation.
Salicylate de soude		$\frac{1}{10}$
Acide phénique		$\frac{1}{10}$
Acide borique		$\frac{4}{100}$
Acide salicylique		$\frac{1}{1000}$
Permanganate de potasse		$\frac{1}{50}$
Iodure de potassium		$\frac{1}{4}$
Sulfate de quinine		$\frac{1}{50}$
Bromure de potassium		$\frac{1}{10}$

A la dose de 1/10 000, le sublimé corrosif n'a pas détruit le virus tuberculeux ; il l'a cependant suffisamment affaibli pour que les animaux inoculés n'aient présenté que de rares tubercules pulmonaires.

Vous le voyez, le virus tuberculeux résiste énergiquement aux antiseptiques.

Reste la chaleur. M. Galtier a retrouvé la virulence dans des tubes de matière tuberculeuse chauffés à + 60° pendant vingt minutes et à + 71° pendant dix minutes. Il avait affirmé antérieurement qu'il suffisait de chauffer du virus tuberculeux à + 70° pour le détruire. Mais au bout de combien de temps la destruction est-elle complète ? Au bout d'une demi-heure, d'après des expériences que j'ai faites avec M. Chauveau. Le chauffage à 100° pendant une demi-heure est infaillible, à moins que le virus soit sec, auquel cas les spores des bacilles exigent soit une température plus haute, soit une exposition plus longue à la chaleur.

Conséquemment, la désinfection des objets souillés de virus tuberculeux doit s'opérer par la chaleur, autant que possible sur du virus frais. Si donc la désinfection par la chaleur ne peut se faire immédiatement, on doit immerger les objets jusqu'au moment de l'opération. Ce sont les conseils que nous avons donnés dans les instructions officielles.

Le virus tuberculeux, si résistant à toutes les causes de destruction naturelle, si répandu sur la surface du globe, doit éprouver d'assez grandes difficultés à s'introduire dans l'organisme des espèces susceptibles de contracter la tuberculose; car, eu égard à la dissémination du virus, le nombre des victimes est peu considérable. Néanmoins, et puisqu'on arrive si difficilement à le détruire, il est d'une importance capitale de connaître ses voies habituelles d'introduction, afin de lui opposer les soins prophylactiques les plus minutieux. J'exposerai donc une étude expérimentale des différents modes de contagion de la tuberculose.

Le virus peut pénétrer dans l'organisme par deux voies principales : les voies digestives et les voies respiratoires.

Les détails dans lesquels je suis entré déjà, à propos de la tuberculisation par ingestion, me dispensent de vous en démontrer aujourd'hui la possibilité. Elle peut avoir lieu dans toute la longueur du tube digestif; toutefois elle se fait le plus souvent dans la région de l'intestin grêle.

L'infection par les voies respiratoires a attiré l'attention des expérimentateurs dès le premier jour de la découverte de l'inoculabilité, d'autant que les poumons sont, chez l'homme, les organes les plus fréquemment atteints. Vous savez qu'il en est de même chez le lapin, quand bien même on l'inocule dans le tissu conjonctif. Il semblerait donc au premier abord que la fréquence de la tuberculose pulmonaire n'implique pas nécessairement une infection par les voies respiratoires, mais

indique simplement que le virus va se localiser dans ces organes à la suite de conditions qui favorisent l'arrêt des bacilles dans cette région, qui est en outre le siège assez habituel d'altérations multiples. Cette objection n'est en réalité qu'une réserve et, si tous les cas de tuberculose pulmonaire ne sont pas dus à l'introduction des bacilles par les voies aériennes, il n'en est pas moins vrai que l'expérimentation nous démontre, d'une façon non moins formelle, la possibilité de la pénétration directe du virus tuberculeux dans les poumons et de son développement au point d'introduction, avec une généralisation plus ou moins considérable.

Avant la découverte du bacille de Koch, certains expérimentateurs s'étaient déjà occupés de cette question intéressante. En 1880, Tappeiner, ayant enfermé douze chiens dans une petite chambre où il pulvérisait des crachats desséchés de phtisiques, obtint sur onze d'entre eux des lésions tuberculeuses dans les poumons, la rate et les reins.

Au mois de janvier 1882, Giboux enferma de jeunes lapins dans de grandes caisses où il fit pénétrer pendant cent cinq jours 20 à 25 litres d'air expiré par des phtisiques, au total 2625 litres ; dans une autre caisse, il plaça un deuxième lot de lapins ; il eut soin de filtrer à travers de la ouate l'air qui y était introduit ; or, deux des lapins, qui avaient respiré de l'air non filtré, devinrent tuberculeux.

Après la découverte du bacille, les expériences furent plus précises. Koch lui-même tuberculisa des animaux en leur faisant respirer des cultures pulvérisées.

Veragüth, Weichselbaüm infectèrent des lapins, des chèvres et des chiens par inhalation, tandis qu'ils n'obtinrent que des résultats nuls avec des matières non tuberculeuses.

Il y eut cependant un certain nombre d'expériences négatives. Schottelius ne produisit que des pneumonies disséminées par la pulvérisation de matière tuberculeuse. De plus, trans-

portant ces faits un peu contradictoires dans le champ de la contagion clinique, Bollinger, Celli et Guarnucci constatèrent l'absence des bacilles tuberculeux dans l'air qui entoure les phtisiques. En cela, l'échec de ces chercheurs n'a rien d'étonnant, étant donnée l'énorme dilution des bacilles dans l'air. Au surplus, nous connaissons des faits positifs qui suffisent à établir la possibilité de cette étiologie. Williams a vu des bacilles tuberculeux dans des préparations microscopiques faites avec les poussières recueillies dans un tube de ventilation d'hôpital. MM. Cadéac et Malet ont fait une constatation encore plus intéressante ; ils ont tuberculisé deux animaux sur douze, en leur inoculant la vapeur d'eau d'une salle de phtisiques, chargée des poussières qu'elle avait entraînées en se condensant.

Il n'en est pas moins vrai que les faits précédents sont assez contradictoires et ne suffiraient pas à entraîner certaines convictions, si MM. Cadéac et Malet ne nous avaient donné la clef de ces contradictions. Si on disperse dans l'air respiré par des animaux des poussières tuberculeuses un peu grossières, le danger d'infection n'est pas très considérable, disent ces auteurs. Ainsi sur 46 animaux placés dans ces conditions, deux seulement sont devenus tuberculeux, et encore avaient-ils les voies respiratoires préalablement irritées. Si, au contraire, on pulvérise des liquides renfermant de la matière infectante passée à travers un linge, tous les animaux qui respirent l'air ainsi contaminé deviennent rapidement tuberculeux. Il ressort de ces expériences que l'appareil respiratoire se défend bien mieux contre des particules grossières que contre des poussières extrêmement divisées.

Nous devons conclure que l'infection par les voies respiratoires est possible dans des conditions qui peuvent se réaliser fréquemment autour de nous.

Les espèces favorables à l'implantation du virus tuberculeux

sont donc exposées à contracter naturellement la tuberculose par les voies digestives et par les voies respiratoires.

Quel est le mode d'infection le plus habituel?

MM. Cadéac et Malet vont encore nous instruire sur ce point. Ils ont fait habiter dans la même caisse, mais séparés par un double treillage empêchant un contact direct, des animaux tuberculisés et des animaux sains, sans observer un seul cas de contagion; ayant enlevé le double treillage, de manière à laisser cohabiter les animaux infectés avec les témoins, ils ont vu deux sur trois des animaux sains contracter la tuberculose.

M. Trasbot a signalé de plus, en 1888, un remarquable exemple de contagion par cohabitation ; deux cobayes inoculés avec de la tuberculose de cheval ont infecté eux-mêmes ou indirectement 50 cobayes et une vingtaine de lapins.

La conséquence qui se dégage de cette observation et des expériences de MM. Cadéac et Malet est que l'infection par les voies digestives est beaucoup plus commune et plus redoutable que l'infection par les voies respiratoires. Néanmoins, l'indication de ventiler avec soin les chambres des phtisiques subsiste quand même, non seulement pour écarter les chances minimes mais possibles de la contamination des habitants par les voies aériennes, mais encore pour éviter l'accumulation des germes dans l'atmosphère et leur chute en trop grand nombre sur les aliments ou dans les boissons des individus sains.

DIXIÈME LEÇON

GÉNÉRALISATION ET ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

Influence du lieu d'introduction : chambre antérieure de l'œil, tissu conjonctif. — Rôle des lymphatiques et des vaisseaux sanguins dans différentes espèces animales.

Vous savez par quelles voies naturelles le virus tuberculeux pénètre dans l'économie ; je dois maintenant vous montrer quelle est son évolution et son mode de généralisation dans l'organisme où il est introduit.

Koch avait admis hypothétiquement que les bacilles sont englobés par les cellules lymphatiques au point d'inoculation et entraînés avec la lymphe dans les ganglions les plus proches où ils s'arrêtent pour se multiplier.

M. de Toma a abordé cette question expérimentalement et, au Congrès pour l'étude de la tuberculose, en 1888, a communiqué ses observations sur les voies de propagation du bacille de la tuberculose. Si on inocule des bacilles, empruntés à une culture aviaire, dans la cornée du lapin, on constate qu'ils restent nombreux dans le trajet pratiqué par l'aiguille ; quelques-uns seulement s'égarent dans les espaces conjonctifs avoisinants. Au bout de vingt-quatre heures, la cornée est opaque, légèrement soulevée au point d'inoculation par suite d'une infiltration de leucocytes qui sont venus s'associer aux bacilles. Bientôt la cornée s'ulcère, et la perte de substance est bordée de nodules tuberculeux. On peut constater à cette période dans les conduits lymphatiques des bacilles libres ou enfermés dans des leucocytes. Au bout de trois semaines, les bacilles n'ont pas

encore quitté la cornée et l'extirpation de l'œil sauve l'animal d'une généralisation tuberculeuse ; mais vers le trente-cinquième ou quarantième jour, la tuberculose apparaît dans l'iris et ses annexes, et envahit immédiatement tout l'organisme. L'énucléation reste dès lors sans influence curative; l'animal mourra tuberculeux. Ce résultat est conforme aux assertions de Baumgarten affirmant que quatre jours après l'apparition des tubercules dans l'iris, on en trouve dans les poumons. M. Salles et M. Valude parlent aussi d'un intervalle de deux mois entre l'inoculation dans la chambre antérieure et la généralisation.

Il se dégage de ces expériences, qu'au point de vue pratique, l'énucléation des yeux phtisiques doit être faite avant l'envahissement de l'iris, pour présenter quelques chances de succès.

Quoi qu'il en soit, les bacilles tuberculeux séjournent longtemps dans la cornée avant de se répandre dans l'organisme, fait d'autant plus intéressant qu'il n'est pas général, car leur transport paraît être beaucoup plus rapide dans le système lymphatique des autres régions. Ainsi, M. Jeannel a vu qu'au bout de dix minutes au moins, de vingt-quatre heures au plus, les bacilles sont transportés assez loin de l'inoculation faite à l'oreille du lapin pour que l'amputation de cet organe reste sans effet préservatif. Cette expérience est calquée sur celle que M. Rodet a faite avec le *bacillus anthracis*.

De même, quand on inocule un cobaye à la face interne de la cuisse, dès que le ganglion le plus voisin montre une trace de tuméfaction, la généralisation est inévitable. MM. Diday et Doyon, doutant de l'efficacité de l'ablation des bubons consécutifs au chancre syphilitique, m'ont prié d'éclaircir ce point intéressant à l'aide de l'expérimentation. Faute de pouvoir me servir du virus syphilitique, j'ai utilisé le virus tuberculeux.

Dans une première expérience, j'inoculai, le 5 février, à la

cuisse sept cobayes femelles avec de la matière tuberculeuse humaine ; le 13, il n'existait encore aucune différence entre les ganglions inguinaux et cruraux du côté droit et du côté gauche; je pratiquai néanmoins l'extirpation de ces ganglions le 14 sur deux animaux. Le 1er mars, les ganglions du côté correspondant à l'inoculation étant tuméfiés, je les enlevai sur trois autres animaux, les deux derniers devant rester comme témoins. Le 13 avril, les sept cobayes furent sacrifiés et présentèrent tous une égale tuberculisation.

Ma deuxième expérience commença le 23 février par l'inoculation de quatre cobayes mâles avec des tubercules empruntés à l'homme. Le 28, le paquet ganglionnaire inguinal fut extirpé à deux animaux et, le 22 avril, les quatre cobayes furent sacrifiés : tous étaient également tuberculisés.

Chez les cobayes, le virus tuberculeux a donc franchi les ganglions de la région inoculée avant le sixième jour, sans y avoir laissé de traces manifestes à l'œil et au toucher. Nous savions déjà par les expériences de M. Jeannel que les ganglions extirpés le quatrième jour après l'inoculation sont capables de tuberculiser des animaux ; nous pouvons ajouter que quelques-uns des bacilles ont déjà franchi cette barrière à cette époque.

Je conclus que le transport du virus tuberculeux par les voies lymphatiques se fait en général rapidement, sauf dans certains organes tels que la cornée, sans que les ganglions soient un obstacle bien prolongé à cette migration.

Mais les expériences précédentes ont été faites uniquement sur des cobayes ; en est-il de même chez toutes les espèces animales; peut-on généraliser les conclusions ? Enfin, la voie lymphatique, qui est manifestement chez le cobaye sinon la seule, au moins la principale voie de généralisation des bacilles tuberculeux, a-t-elle toujours la même importance? La voie sanguine ne peut-elle être chez certaines espèces chargée de

leur transport? Dans ce cas, quelle est la vitesse de translation?

Quand on examine les suites des inoculations tuberculeuses sur des espèces différentes, on constate bien vite que les voies centripètes de la circulation ne participent pas chez toutes, avec la même importance, à la propagation du virus. Mes observations à ce sujet ont porté sur le lapin et le cobaye inoculés avec des lésions tuberculeuses *humaines;* elles ont été publiées en 1887 dans la *Revue de médecine*.

Lorsqu'on inocule un cobaye à la cuisse avec de la tuberculose humaine, voici l'ordre dans lequel évoluent les effets. L'accident local est insignifiant, uniquement composé de quelques petites granulations jaunâtres, si la matière inoculée est bien pure; il se présente au contraire sous forme d'un clapier purulent, si des agents pyogènes ont été introduits avec la matière tuberculeuse; mais la marche consécutive de l'infection lymphatique diffère peu dans les deux cas. Quinze jours environ après l'insertion du virus, les ganglions inguinaux de la cuisse inoculée commencent à se tuméfier et sont dès lors un signe certain que l'animal mourra tuberculeux. Vers le vingtième jour, les ganglions sous-lombaires du même côté se prennent à leur tour, tout le système lymphatique du côté opposé restant absolument sain. Entre le vingt-deuxième et le vingt-cinquième jour, les tubercules apparaissent dans la rate en même temps que le ganglion rétro-hépatique s'engorge à son tour. A partir de cette période, le virus traverse le diaphragme et sa dissémination ne conserve plus son caractère unilatéral; les deux poumons et les ganglions bronchiques se tuberculisent indistinctement; en deux mois environ, la tuberculisation est générale; elle apparaît aussi à la longue dans les ganglions sous-lombaires et inguinaux du côté opposé à l'inoculation. L'évolution que je viens d'indiquer est tellement constante, chez le cobaye inoculé à la cuisse, qu'on peut, en présence des lésions d'un animal, diagnostiquer le

lieu et la date de l'inoculation, d'après le point où s'arrête l'envahissement des lymphatiques.

Si le cobaye est inoculé à la base de l'oreille, l'envahissement est descendant au lieu d'être ascendant, mais il conserve ses mêmes caractères de régularité et d'unilatéralité. Le ganglion pré-auriculaire du côté inoculé se prend d'abord, puis le pré-scapulaire correspondant; enfin, les poumons et les ganglions bronchiques. Tout le système lymphatique inférieur et le supérieur du côté opposé sont intacts.

La voie lymphatique est donc bien, chez le cobaye, la voie de prédilection du virus dans laquelle il laisse des traces successives de son passage (1). (Voyez fig. 10.)

Que se passe-t-il chez le lapin, inoculé à la cuisse avec de la tuberculose *humaine?* L'accident local est faible ou nul ; les ganglions inguinaux ne présentent aucune trace de tuméfaction pendant la vie de l'animal, et lorsque celui-ci meurt au bout de deux ou trois mois, le système lymphatique abdominal est absolument normal aussi bien d'un côté que de l'autre; la rate n'est pas tuberculisée ou l'est bien moins que les poumons, qui sont ainsi que les plèvres le point de l'organisme où la tuberculose a évolué. Rien, chez le lapin, ne traduira donc extérieurement l'infection tuberculeuse, et aucun signe n'indiquera à l'autopsie la voie qu'a suivie le virus pour aller du point d'inoculation aux organes respiratoires. L'inoculation faite à la base de l'oreille donne des résultats identiques.

M. Colin a douté de ces observations dans une note envoyée à l'Académie des sciences, en 1885, et leur a opposé ses expériences personnelles. Pour lui, la migration se fait toujours par le système lymphatique en y laissant des traces, même chez le lapin. J'ai examiné de près les faits qu'il invoque, au nombre de quatre; ils ne sont pas du tout convaincants. De plus, la

(1) En huit ans, nous avons rencontré une ou deux exceptions à cette règle générale, sur un nombre très considérable d'expériences.

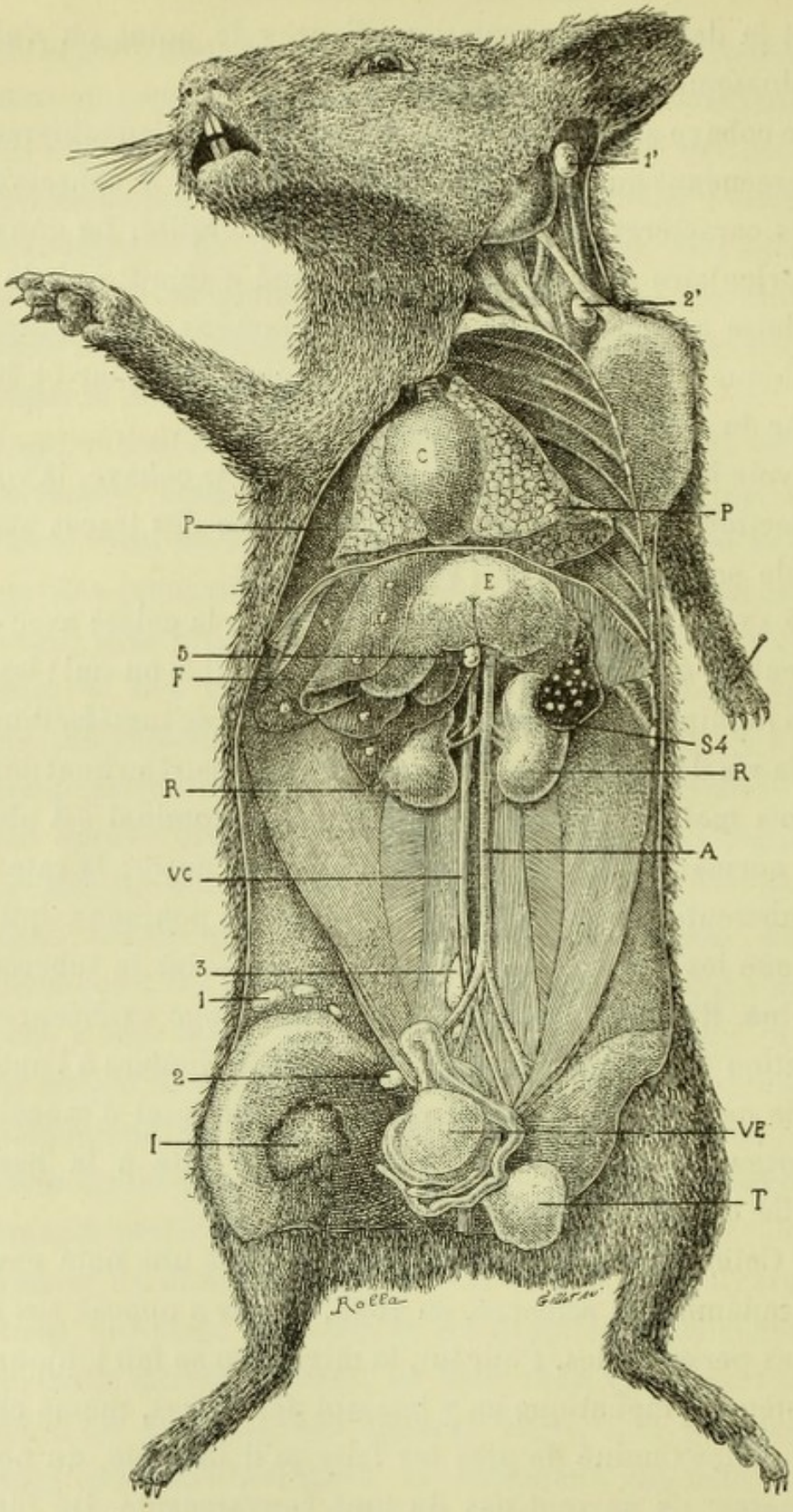

Fig. 10. — Distribution des lésions tuberculeuses chez le cobaye après une inoculation faite à la cuisse et une inoculation pratiquée à la base de l'oreille.

P, P, poumons ; E, estomac ; F, foie ; S, rate ; R, R, reins ; A, aorte ; Vc, veine cave posté-

matière tuberculeuse qui lui a servi de semence provenait d'un bœuf. Or, si je maintiens énergiquement mes conclusions sur les suites de l'inoculation de la tuberculose humaine au lapin et au cobaye, je dois reconnaître, sans pouvoir l'expliquer, que, dans certains cas, les lapins inoculés avec de la tuberculose bovine ont présenté des altérations ganglionnaires manifestes.

Quant à la tuberculose aviaire, dans tous les cas où MM. Courmont et Dor ont produit une généralisation tuberculeuse chez le cobaye par inoculation sous-cutanée à la cuisse, ils ont vu l'infection avoir des effets et une marche identiques à ceux de la tuberculose humaine inoculée au même point, c'est-à-dire semblables à ceux représentés dans la figure 10.

Ces faits étant bien établis, j'en déduirai que la voie lymphatique n'est pas chez le lapin la voie de prédilection du virus tuberculeux, ou bien qu'elle présente, pour ce virus, un défaut de réceptivité qui lui permet de le transporter sans conserver des traces de son passage.

La seconde hypothèse est bien invraisemblable ; j'aime mieux admettre que, chez le lapin et chez le cobaye, le virus tuberculeux peut prendre les deux voies, sanguine et lymphatique, mais que, chez le lapin, il prend plutôt la voie sanguine, tandis qu'il prend plutôt la voie lymphatique chez le cobaye.

Nous connaissons, en effet, des expériences qui démontrent péremptoirement que les bacilles peuvent prendre de très bonne heure la voie sanguine chez ces deux espèces.

M. Jeannel a exposé les faits suivants au congrès de 1888. Il inocule des lapins à la base de l'oreille avec des fragments tuberculeux et les sacrifie de seize heures à douze jours après

rieure ; VE, vessie ; T, testicule ; I, point d'inoculation à la face interne de la cuisse ; 1, ganglions inguinaux superficiels ; 2, ganglion inguinal profond ; 3, ganglions sous-lombaires ; 4, rate ; 5, ganglion rétro-hépatique qui se tuberculisent successivement dans l'ordre de leur indication ; 1', ganglion pré-auriculaire et 2', ganglion pré-scapulaire qui se tuberculisent successivement à la suite d'une inoculation à l'oreille, même lorsque cette dernière est faite après la réussite de l'inoculation à la cuisse. Le foie et le poumon sont parsemés de tubercules.

l'inoculation; il emprunte du sang à différents vaisseaux des victimes et inocule avec ce sang un grand nombre de lapins dans le péritoine. Beaucoup de ces animaux succombent promptement à une péritonite aiguë; mais sur le chiffre considérable des sujets inoculés, un assez grand nombre survit pour qu'il puisse constater plus tard la tuberculisation de plusieurs d'entre eux. Au point de vue du nombre des animaux tuberculisés, les résultats de ces expériences sont très irréguliers, quelle que soit la date de la cueillette du sang. Cela prouve simplement que les bacilles sont rares proportionnellement à la masse sanguine. Il n'en subsiste pas moins que seize heures après l'inoculation sous-cutanée, la généralisation tuberculeuse est latente, chez le lapin, par suite du passage des bacilles dans le torrent circulatoire. C'est donc bien dans le foyer de l'inoculation que le sang du lapin puise les bacilles, puisqu'il les contient avant d'avoir pu les recevoir par l'intermédiaire de l'appareil lymphatique.

Cette notion est acquise pour le lapin; est-elle applicable, dans une moindre mesure, au cobaye, où les lésions lymphatiques sont si nettes?

Il faudrait entreprendre un travail à ce sujet. M. Jeannel, parmi ses nombreuses expériences, n'en a fait que deux sur le cobaye, et le résultat qu'il a obtenu nous paraît incertain.

Toujours est-il que la tuberculose a d'autant plus de chances de marcher lentement et de rester longtemps localisée, qu'elle affecte plus spécialement, dans une espèce, la voie lymphatique. Peut-être existe-t-il des conditions d'organisation individuelle ou d'inoculation qui rejettent particulièrement le virus dans le système lymphatique et s'opposent dans une certaine mesure à la généralisation? N'est-on pas frappé dans la pratique humaine de la torpeur de certaines tuberculoses lymphatiques? Ne semble-t-il pas dans ces cas que le virus tuberculeux éprouve les plus grandes difficultés à sortir des lymphatiques? On a cité,

en outre, des exemples curieux de tuberculose locale curable par l'extirpation. Je ne fais pas allusion aux tubercules anatomiques, dont la plupart guérissent sans être suivis de généralisation et d'ailleurs n'appartiennent pas toujours à la tuberculose, mais bien à deux cas qui ont été rapportés par Tscherning (de Copenhague), où le diagnostic n'était pas douteux.

Dans le premier cas, il s'agit d'une servante qui se blesse avec les fragments du crachoir d'un tuberculeux. Des tubercules se développent dans la gaine tendineuse du doigt avec tuméfaction des ganglions du coude et de l'aisselle. On ampute le doigt. On enlève les ganglions, qui, examinés, contiennent des bacilles à leur intérieur. Quatre ans après l'opération, cette femme se portait bien et ne présentait aucun symptôme de tuberculose.

Le second est celui d'un vétérinaire qui s'inocule en faisant l'autopsie d'une vache tuberculeuse. La plaie guérit ; toutefois, le doigt se gonfle et ne peut plus opérer de mouvements. Des onctions mercurielles étant restées sans effet, on incise et on constate un amas de tubercules sous-cutanés dans lesquels on décèle des bacilles de Koch. Ce malade guérit bien. Fait curieux, il n'avait présenté aucune altération du système lymphatique du bras.

Évidemment, il serait intéressant de pouvoir remonter à la cause de ces faits exceptionnels. Aujourd'hui, nous ne pouvons qu'émettre des hypothèses. On peut se demander si l'inoculation n'a pas plus de chances d'échouer ou de ne donner lieu qu'à des lésions locales lorsqu'elle est pratiquée dans des points où le tissu conjonctif est dense, serré, et où les phagocytes circulent lentement.

Avant d'abandonner le rôle des lymphatiques dans la diffusion des bacilles de Koch, je veux appeler votre attention sur la tuberculisation hâtive de la rate chez le cobaye. A voir apparaître les tubercules dans cet organe bien avant ceux des poumons, je me suis demandé si la rate ne se trouverait pas située

sur le trajet de vaisseaux lymphatiques se rendant de la région sous-lombaire à la citerne de Pecquet. Remarquez que les corpuscules de Malpighi qu'elle contient, en font une sorte de ganglion lymphatique fragmenté qui pourrait bien appartenir à un système de vaisseaux distincts des vaisseaux lymphatiques ordinaires que la rate possède comme un autre organe quelconque.

Cette façon d'expliquer la tuberculisation hâtive de la rate, c'est-à-dire à une période de l'infection où tous les organes sont demeurés sains et où le virus paraît encore cheminer dans les vaisseaux lymphatiques, semblera peut-être téméraire. Si cette hypothèse doit être abandonnée, si des bacilles reviennent à la rate par la voie sanguine, alors il faut croire que des conditions encore à découvrir rendent la rate plus propre que les poumons à l'édification des tubercules, attendu que les poumons sont beaucoup mieux placés pour arrêter les premiers bacilles. On peut supposer que cette aptitude tient à la présence des corpuscules de Malpighi ; ou bien encore que la rate reçoit les bacilles tuberculeux avant le poumon et surtout en plus grande quantité, grâce aux innombrables leucocytes qui fourmillent dans sa pulpe et dans ses radicules lymphatiques.

Les vaisseaux sanguins et lymphatiques étant les premiers organes qui reçoivent le contact des bacilles tuberculeux devraient présenter fréquemment des tubercules appendus à la face interne de leurs parois. Cet accident est cependant très rare, probablement à cause de la grande dilution des bacilles dans le sang ou dans la lymphe. Pourtant Ponfick a signalé la présence de tubercules dans le canal thoracique de l'homme, et il fait de ce siège le prélude nécessaire des granulies pulmonaires rapides. D'après l'auteur, les tubercules du canal thoracique seraient de véritables centres émissifs capables à un moment donné de verser dans le torrent circulatoire un nombre considérable de bacilles et d'occasionner des généralisations

tuberculeuses foudroyantes. On a également rencontré des tubercules appendus à la face interne du cœur, soit aux valvules, soit aux piliers. Ceux qui se développent sur les valvules sont superficiels ; ils s'édifient tout entiers aux dépens d'une cellule endothéliale. M. R. Tripier en a publié récemment un bel exemple.

Puisque la dispersion des bacilles dans le système lymphatique est rapide, les lésions devraient apparaître aussi rapidement dans les ganglions au lieu d'être tardives et progressives. L'explication de cette sorte d'anomalie n'est pas aisée. On comprend difficilement pourquoi, chez le cobaye par exemple, le premier ganglion ne se tuméfie que quinze jours après l'inoculation, lorsque les bacilles mettent cinq ou six jours au plus pour traverser tout le système lymphatique. Rapprochant ce fait de certains exemples que nous fournit la pratique médicale, par exemple, de la généralisation presque fatale mais lente de quelques tuberculoses locales, j'ai été amené à formuler au Congrès de 1888 pour l'étude de la tuberculose, une hypothèse qui se vérifie de jour en jour. De même que beaucoup de microbes sécrètent des produits solubles qui arrêtent le développement des cultures dans un bouillon encore très nutritif, qui vaccinent les animaux habités une première fois par ces microbes ou ceux chez qui on les a introduits artificiellement, de même, quelques-uns et parmi ceux-ci le bacille de Koch, sécréteraient des produits solubles prédisposants, c'est-à-dire des produits qui augmenteraient l'aptitude du milieu à faire pulluler ces agents morbides. Dans cette hypothèse, les bacilles introduits dans l'organisme d'un cobaye passent un certain nombre de jours à préparer le terrain lymphatique, au-dessus de l'inoculation, en l'imprégnant de substances solubles qui favorisent l'implantation des microbes dans les ganglions ; s'il s'agit d'une tuberculose locale de l'homme, les bacilles fabriquent continuellement sur place des substances solubles qui vont au

loin imprégner tout l'organisme, de sorte qu'à un moment donné le terrain est modifié et les bacilles qui sont continuellement déversés dans le torrent circulatoire par la lésion, trouvent des organes tout prêts à les recevoir.

Je voulus démontrer expérimentalement la justesse de mon hypothèse et je fis entreprendre immédiatement des recherches dans mon laboratoire ; une circonstance fortuite en empêcha la continuation. Mais un an plus tard, mon préparateur, M. J. Courmont, décelait dans les sécrétions d'un bacille tuberculeux, qu'il venait de découvrir chez le bœuf, des substances solubles douées d'un pouvoir prédisposant considérable. Mon idée recevait ainsi une première sanction expérimentale, et, chose curieuse, à l'aide d'un bacille tuberculeux. Je vous entretiendrai un jour de cette découverte.

Je dois ajouter que les expériences récentes de MM. Grancher et H. Martin, Courmont et Dor, Héricourt et Richet, ont démontré la présence de produits solubles vaccinants et non prédisposants dans les cultures des bacilles tuberculeux aviaires. Il n'est cependant pas impossible que le même bacille ait la propriété de sécréter ces deux substances et que, dans certaines conditions, l'une d'elles soit produite en quantité plus considérable que l'autre. En outre, la variété humaine du bacille de Koch ne fabrique peut être pas des produits solubles identiques à ceux de la variété aviaire.

ONZIÈME LEÇON

GÉNÉRALISATION ET ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE
(*suite et fin*)
ASSOCIATIONS MICROBIENNES DE LA TUBERCULOSE

Pénétration par les muqueuses saines. Rapidité de l'infection. — Inutilité ou danger de l'extirpation des ganglions tuberculeux. — Associations : Travaux de M. Babès. — Bacillus heminecrobiophilus (Arloing).

Jusqu'à présent, je vous ai montré le virus tuberculeux pénétrant dans l'organisme animal par une solution de continuité, par une porte ouverte ; mais, si vous vous rappelez les expériences de M. Chauveau sur la tuberculisation par ingestion chez des animaux dont la muqueuse intestinale était saine, vous estimerez que les bacilles tuberculeux peuvent pénétrer à travers un épithélium intact. Cette considération a guidé les expérimentateurs qui ont essayé de communiquer la tuberculose en répandant des bacilles sur les muqueuses.

M. Dobroklouski a fait, en 1888, dans le laboratoire de M. Cornil, toute une série de constatations intéressantes, portant et sur la possibilité de l'infection par les muqueuses saines et aussi sur la rapidité de la généralisation dans ce mode d'infection.

Il a d'abord expérimenté sur la muqueuse digestive. Il fait ingérer des cultures de bacilles de Koch (aviaires) à une série de cobayes qu'il sacrifie successivement le 4e, 10e, 15e, 20e, 25e, 32e, et 40 jours après l'ingestion ; il examine attentivement l'intestin et tous les organes à l'œil nu et sur de nombreuses coupes microscopiques. L'intestin ne présente aucune lésion macrosco-

pique avant le 15e jour; au microscope on constate la conservation parfaite de l'épithélium, mais des amas de leucocytes se sont formés sous ses cellules, ou dans le tissu sous-muqueux ; le 10e jour les follicules clos et les plaques de Peyer sont tuméfiés. Enfin, du 15e au 20e jour, on voit nettement à l'œil nu des tubercules bien développés soulevant l'épithélium ; ils sont rares autour des glandes, plus rares encore dans les villosités.

Il était intéressant de savoir le temps nécessaire aux bacilles pour sortir de l'intestin et se répandre dans l'économie. Voici, sur ce point, l'analyse des expériences du même auteur. La migration des bacilles hors de l'intestin s'opère très rapidement par les lymphatiques, car les tubercules commencent à se former dans les ganglions du mésentère dès le 4e jour qui suit l'inoculation intestinale; or, chez le cobaye, les ganglions mésentériques disposés à la région sous-lombaire au niveau de l'insertion du mésentère sont très éloignés de l'intestin ; quatre jours ont suffi aux bacilles pour traverser la muqueuse et parcourir cette longue distance. Le 6e jour, les tubercules des ganglions mésentériques ne sont plus douteux; le 10e, ils sont visibles, à l'œil nu, sur des coupes colorées. Des tubercules se forment aussi dans le mésentère, à côté ou loin des vaisseaux lymphatiques. Ils sont visibles dès le 20e jour et manifestes à partir du 32e.

Le passage des bacilles dans le sang se fait aussi rapidement que leur migration dans les lymphatiques, car les tubercules apparaissent aussitôt dans le foie que dans les ganglions mésentériques ; dès le 6e jour, on peut constater dans cet organe une agglomération de cellules lymphatiques et une modification légère des cellules hépatiques. Enfin, nouvel indice de la rapide généralisation du virus par la voie sanguine, des tubercules déjà pourvus de cellules géantes peuvent s'observer dans les poumons dès le 6e jour après l'inoculation.

M. Dobroklouski a fait des expériences semblables en se

servant de la muqueuse génitale. Il a vu que les bacilles pouvaient s'introduire au-dessous de la muqueuse utérine sans altération préalable de l'épithélium. Il a résolu, en outre, une question intéressante, à savoir si l'utérus s'infectait par inoculation vaginale ou de haut en bas. Les observations faites sur le cobaye ne laissent pas de place au doute : l'infection de l'utérus peut succéder à l'inoculation vaginale.

Avant de passer à un autre sujet, jetons un coup d'œil en arrière. Vous voyez avec quelle rapidité les bacilles tuberculeux se répandent dans le sang et dans la lymphe, et par suite combien il est difficile de neutraliser les effets d'une inoculation par une opération qui prétendrait arrêter le virus dans sa marche ou lui barrer le passage, et combien il serait téméraire de croire qu'en enlevant un foyer de tuberculose, en apparence unique, on préviendra la généralisation. Au surplus, rien ne trahit encore la présence des bacilles, qu'ils ont déjà envahi toute l'économie.

Aussi, certains chirurgiens s'opposent-ils à l'ablation des tuberculoses locales; car, suivant eux, elle est inutile et pourrait même hâter la généralisation. Ils appuient leur opinion sur des cas où l'ablation de ganglions non suppurés, bien délimités, énucléés très complètement, a été rapidement suivie de généralisation tuberculeuse et de mort. Ces accidents sont certainement à craindre, mais l'explication qu'on en donne habituellement ne me satisfait pas. On admet une auto-inoculation par la plaie chirurgicale. Sans nier le moins du monde que l'auto-inoculation soit possible, je ne la crois pas très facile à réaliser. Les raclages de foyers scrofulo-tuberculeux sont souvent suivis de bons résultats, bien que toutes les conditions d'une auto-infection soient cependant remplies. Je préfère supposer que la plaie chirurgicale devint le foyer ou la porte d'entrée dans l'organisme de substances favorisantes pour des colonies profondes arrêtées dans leur évolution.

Quelques mots maintenant sur les associations microbiennes dans la tuberculose.

Dans son grand travail, M. Koch signale déjà l'association de son bacille à d'autres microbes au sein des lésions tuberculeuses, et plus spécialement dans les cavernes; il cite notamment, parmi ces derniers, le *bacillus pyocyaneus* et le *micrococcus tetragenus*. Il ajoute qu'il convient d'étudier ces microbes associés, car il pourrait arriver que des bactéries ordinairement non pathogènes devinssent très dangereuses pour l'individu au milieu des lésions tuberculeuses.

M. Babès est l'auteur qui s'est le plus attaché à cette recherche. Appelé à faire la nécropsie des enfants qui succombaient à l'hôpital de Buda-Pesth, il employa une année à l'étude des associations bactériennes de la tuberculose. Il publia ses résultats en 1889, après les avoir déjà communiqués au congrès de 1888. Il a examiné des méningites, otites, pharyngites, ostéomyélites, abcès froids, tuberculoses pulmonaires et intestinales, des lésions tuberculeuses hémorrhagiques ou consécutives aux fièvres éruptives. Il est arrivé ainsi à un total de 52 autopsies de tuberculeux, dans lesquelles il a recherché les microbes associés au bacille de Koch. Sur ces 52 cas, le bacille de Koch n'a été trouvé que 10 fois à l'état de pureté; 42 fois, il était associé à d'autres micro-organismes. M. Babès déclare que, chez les enfants, on observe surtout les bactéries du pus, notamment dans les altérations caséo-purulentes. Dans les pneumonies, pleurites et péritonites tuberculeuses, on rencontre les microbes capables d'engendrer ces affections. Dans les lésions tuberculeuses des os et des articulations, le microbe associé est presque toujours le streptocoque pyogène. Dans la gangrène des foyers tuberculeux ou dans les ulcérations des muqueuses, M. Babès retrouve des microbes pyogènes et des bacilles saprogènes.

Au Congrès de 1891, la question des associations micro-

biennes dans la tuberculose a été mise en discussion. M. Babès a apporté de nouvelles recherches faites non plus sur des lésions d'enfants, mais sur des lésions tuberculeuses d'adultes ; presque toujours il a rencontré des micro-organismes associés au bacille de Koch. Pour lui, ainsi que pour M. Cornil, la grande majorité des abcès froids contient des microbes pyogènes et spécialement des streptocoques. MM. Verneuil et Baretta considèrent d'ailleurs cette invasion d'un abcès froid par des microbes habituellement pyogènes comme une heureuse complication au point de vue du malade. Quoi qu'il en soit, ainsi que l'a fait remarquer M. Hallopeau pour certaines lésions tuberculeuses cutanées, le bacille de Koch peut être le seul microbe présent dans un foyer purulent.

Nous savons, et Koch lui-même a insisté sur ce point, que le bacille tuberculeux est quelquefois pyogène. J'ai démontré que cette propriété était d'autant plus accentuée que le bacille était plus atténué. Le terrain, selon la remarque de M. Cornil, exerce aussi de l'influence. D'une façon générale tout microbe pathogène a d'autant plus de tendance à faire du pus qu'il est plus atténué et que l'organisme est plus résistant.

En résumé, les microbes habituellement pyogènes paraissent être fréquents dans les abcès froids ; ils ne sont point indispensables à leur production ; ils constituent une complication.

M. Leloir a cité des cas d'association de la tuberculose et de la syphilis. Enfin la grippe a semblé favoriser l'infection tuberculeuse.

Pour M. Babès, les associations engendrent des complications qui précipitent la mort, mais alors, il a surtout en vue les agents connus comme celui de la pneumonie, par exemple ; quant aux microbes saprogènes, il les regarde comme des parasites sur le compte desquels il reste muet.

Nous ne pouvons accepter cette distinction, car la barrière élevée entre le *saprogénisme* et le *pathogénisme* s'abaisse chaque

jour davantage, et nous nous apercevons de plus en plus qu'elle a peu de raisons d'être. Puisque nous pouvons enlever et restituer à un microbe pathogène ses propriétés virulentes, n'est-il pas tout naturel qu'un saprophyte puisse brusquement devenir un pathogène très dangereux? Il suffit pour cela que des conditions nouvelles et imprévues viennent s'établir dans les foyers microbiens. Ces microbes associés de la tuberculose doivent donc attirer notre attention, plus peut-être que M. Babès semble le croire; je vais vous citer un fait personnel qui vous le prouvera.

Je recherchais, il y a quelques années, les organismes des lésions caséeuses de la scrofulo-tuberculose, soit en inoculant, soit en cultivant ces dernières. Les cultures restèrent souvent stériles; j'obtins cependant deux ou trois fois de très courts bacilles, qui, examinés à des grossissements moyens, auraient très bien pu être pris pour des microcoques. L'inoculation de ces microbes dans le tissu conjonctif ne produisait ni lésions locales, ni lésions ganglionnaires de voisinage, ni lésions généralisées. Je persistai néanmoins dans mes recherches. Je fus plus heureux avec une dernière culture provenant d'un ganglion sous-lombaire caséeux développé sur un cobaye inoculé avec une scrofulide cutanée provenant du service de M. Poncet et dont l'histoire est relatée dans la thèse de M. Vallas. Ayant semé la matière caséeuse de ce ganglion, j'obtins de belles cultures du micro-organisme que je vais vous décrire, et à qui j'ai donné le nom de *Bacillus heminecrobiophilus*.

C'est un bacille aérobie et anaérobie, végétant rapidement dans le bouillon au voisinage de + 35°, fournissant sur la pomme de terre (fig. 11) et la gélatine (fig. 12) des colonies épaisses et jaunâtres qui prennent une teinte bleuâtre, violacée, par le vieillissement. Il est remarquablement polymorphe (Voyez fig. 13). Ainsi les cultures en bouillon présentent des bacilles épais et courts (1 à 4 μ), souvent articulés; pourtant

quelques individus sont presque arrondis; les cultures sur gélatine sont au contraire composées de bacilles plus longs (3 à 4 μ), avec condensation protoplasmique aux deux extrémités; tandis que les colonies provenant de la pomme de terre sont presque exclusivement composées d'individus courts semblables aux plus courts articles des cultures en bouillon. Transportés de la pomme de terre dans le bouillon, ces bacilles s'allongent sensiblement, et si leur atmosphère est formée d'acide carbonique, l'allongement devient énorme et peut atteindre 5 à 20 μ. La présence de l'air occasionne un raccourcissement immédiat.

J'inoculai ce microbe dans le tissu conjonctif du cobaye, du lapin, du chien et du mouton sans obtenir le moindre résultat; je l'inoculai dans le tissu conjonctif contusionné sans plus de succès; enfin j'en introduisis 3 centimètres cubes dans le système veineux d'un mouton sans arriver à donner à l'animal autre chose que des phénomènes généraux fugaces. Ces résultats semblaient affirmer que j'étais en présence d'un vulgaire

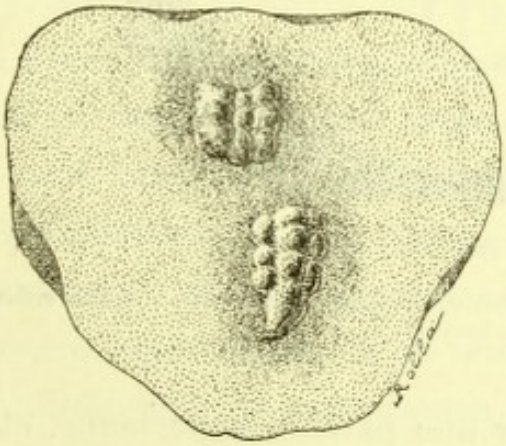

Fig. 11. — *B. Heminecrobiophilus;* culture sur pomme de terre.

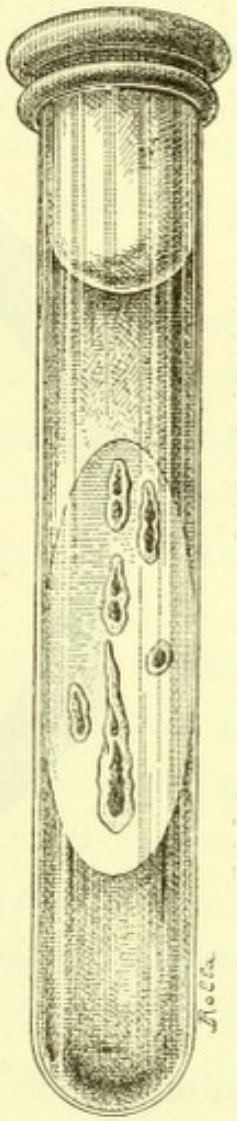

Fig. 12. — *B. Heminecrobiophilus;* culture sur gélatine.

saprophyte; vous allez voir qu'il n'en était rien; je n'avais pas encore découvert les conditions indispensables au développement des effets pathogènes du bacille.

J'eus l'heureuse idée de faire des inoculations dans un milieu privé de circulation sanguine, pour me placer dans des conditions identiques à celles que la tuberculose avait réalisées dans le ganglion du cobaye qui m'avait fourni la semence. Je savais par une expérience remarquable de M. Chauveau que le testicule du bélier

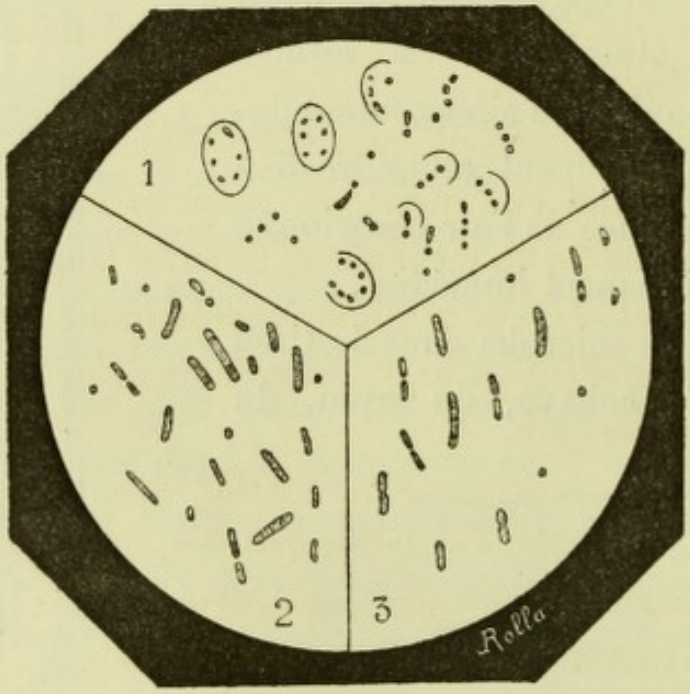

Fig. 13. — *B. Heminecrobiophilus.*

1, bac. cultivés sur la pomme de terre; 2, bac. cultivés sur de la gélatine; 3, bac. cultivés dans du bouillon.

est un organe de choix pour une pareille expérience, et je fis avec mon nouveau bacille, ce que nous avions fait, M. Chauveau et moi, avec celui de la septicémie gangréneuse. J'injectai un demi-centimètre cube de culture dans un testicule normal et un demi-centimètre cube dans le second testicule privé de circulation sanguine par le bistournage. Le hasard voulut que je fisse le même jour une inoculation dans un testicule bistourné depuis un certain temps et dans un autre, bistourné quelques minutes auparavant. Ensuite, j'ai multiplié les expé-

riences et varié les conditions ; voici les effets que j'ai constamment observés :

Le testicule sain subit parfois un gonflement éphémère, mais il ne perd jamais sa souplesse et ne provoque pas d'œdème autour de lui.

Le testicule récemment bistourné augmente rapidement de volume, se noie dans une atmosphère œdémateuse plus considérable que d'habitude et crépitante; la glande se ramollit ; des troubles généraux éclatent et la vie de l'animal est gravement compromise.

Dans un cas, le testicule mortifié s'élimina par fragments à travers des fistules et l'animal se remit peu à peu. Dans un autre, la destruction du testicule se fit en 36 heures et entraîna la mort du sujet. Le suc virulent inoculé immédiatement dans le tissu conjonctif d'un autre mouton ne produisit pas plus d'effets que la culture.

Si le testicule est privé de circulation sanguine depuis 4, 8 ou 15 jours, l'inoculation détermine des effets analogues aux précédents, mais beaucoup moins graves et sans influence néfaste sur la santé des sujets d'expérience. Pour étudier les altérations locales, il faut pratiquer l'ablation de l'organe à un moment donné; alors, en le divisant, on trouve l'albuginée œdémateuse et épaissie, les tubes séminifères isolables, grâce à la disssolution de la charpente conjonctive; on voit une sérosité claire, légèrement citrine, mélangée à des gaz, chargée de courts bacilles, s'échapper de l'incision. Quant aux tubes séminifères, leur contenu présente les altérations classiques qui suivent l'émasculation par torsion.

Enfin, si l'inoculation est faite dans un testicule dont la nécrobiose remonte à 5 ou 6 semaines au moins, les effets passent inaperçus.

En résumé, j'étais en présence d'un microbe inoffensif dans les tissus sains et dont les effets désorganisateurs se révèlent

dans les tissus nécrobiosés; cependant, comme ceux-ci se manifestent surtout au début de la nécrobiose, j'ai proposé d'appeler ce micro-organisme : *Bacillus heminecrobiophilus.*

Si l'on se souvient du lieu où ce microbe a été trouvé, et des lésions qu'il produit lorsque les tissus sont à un certain état de nécrose, on peut se demander s'il n'a pas de rapports avec le phénomène de la *caséification.* Dans l'affirmative, d'où viendrait-il? Serait-ce un microbe particulier introduit à la suite du bacille de Koch? Serait-ce une modification de ce dernier autant au point de vue morphologique qu'au point de vue pathogénique? Autant de questions qu'il m'est impossible de résoudre actuellement.

Je terminerai en vous indiquant les particularités remarquables des substances solubles fabriquées par le *bacillus heminecrobiophilus.*

Les phénomènes d'intoxication, pendant la fonte du testicule, sont parfois assez graves pour donner la mort en 2 ou 3 jours. On peut rendre très facilement ces malades à la santé. Il suffit pour cela de pratiquer l'ablation du testicule nécrobiosé.

Cette expérience réalise aussi complètement que possible le type d'une vaccination par les produits solubles de la vie microbienne, sécrétés dans le cours d'une maladie virulente. Ainsi, le microbe végète en abondance dans une poche accidentelle, faisant néanmoins partie intégrante de l'organisme, et il fabrique sur place des matières toxiques qui passent dans le sang, comme en témoignent les symptômes généraux que nous avons signalés. Ces poisons solubles se déversent pendant 15 ou 20 jours dans le système circulatoire. Enfin, à un moment donné, on supprime toute communication entre le foyer de sécrétion et l'organisme, et l'animal revient promptement à la santé.

Malgré ces conditions éminemment favorables à la production de l'immunité, je ne l'ai pas obtenue dans mes expériences.

En effet, si l'on anémie le second testicule, après l'ablation du testicule malade, et qu'on injecte à son intérieur le *bacillus heminecrobiophilus*, on constate qu'il est détruit aussi rapidement que le premier.

L'imprégnation du testicule sain par les produits solubles du bacille, pendant quinze ou vingt jours, ne lui a donc pas communiqué l'état de vacciné.

Si on injecte dans les veines le suc stérilisé et filtré d'un testicule réduit en pulpe par l'action du microbe ou le bouillon de culture du bacille à sa sortie du filtre de porcelaine, on trouble gravement les fonctions de l'organisme. Les substances solubles ainsi introduites sont pyrétiques et nauséeuses; elles sont enfin très toxiques, puisqu'elles tuent l'agneau à la dose de 1/2 centimètre cube par kilogramme de poids vif, l'agneau étant d'ailleurs de 2 à 6 fois plus sensible que le chien et le cobaye. Les bouillons de culture filtrés ont une puissance toxique 9 à 10 fois plus grande que l'extrait de testicule.

Les propriétés précédentes sont dues à une substance précipitable par l'alcool, dont les caractères la rapprochent d'une diastase.

Enfin, les effets locaux de l'inoculation de la culture filtrée sont analogues à ceux qui sont engendrés par la culture complète. Ces effets sont zymotiques; le testicule finit par contenir assez de gaz pour présenter une sonorité très nette à la percussion. Ces gaz ne renferment pas d'hydrogène et peu ou point d'oxygène; ils contiennent 16,80 p. 100 d'acide carbonique et probablement 83,20 p. 100 d'azote. Cette propriété zymotique, très curieuse dans une substance amorphe, appartient à la matière précipitée par l'alcool signalée plus haut.

DOUZIÈME LEÇON

HÉRÉDITÉ DE LA TUBERCULOSE

Fréquence. — Hérédo-contagion et hérédo-prédisposition. — Participation du père et de la mère. — Théories sur la création de l'hérédo-contagion et de l'hérédo-prédisposition.

L'hérédité de la tuberculose apparaît comme une question très simple de statistique et d'observation où la critique expérimentale trouvera peu à s'exercer. Cependant il n'en est rien. Elle a donné lieu à des appréciations diverses et il faut appeler à son aide toutes les ressources des sciences biologiques pour se faire une opinion sur ce point controversé.

Tout d'abord, que faut-il entendre par hérédité? ou plutôt quelle est l'étendue de son domaine? Quelques pathologistes la comprennent dans son acception la plus large. Dès qu'ils voient apparaître la tuberculose à un moment quelconque de la vie chez un descendant de parents tuberculeux, ils disent que cet accident est le fait de l'hérédité. Mais d'autres, serrant cette question de plus près, l'analysant en quelque sorte, ont distingué dans l'hérédité : 1° la transmission de la maladie elle-même par voie de génération; 2° la transmission de la prédisposition ou de l'aptitude à la contracter. M. Landouzy, par exemple, assimile le premier cas à une contagion directe, conceptionnelle, il lui donne le nom d'hérédo-tuberculose pour qu'il ne soit pas confondu avec la transmission de la prédisposition ou de l'aptitude. M. Jaccoud avait dit : « on naît tuberculisable et non tuberculisé », M. Landouzy serait très dis-

posé à dire : « on naît plutôt tuberculisé que tuberculisable » (1). Cohnheim, dans son grand discours sur la nature virulente de la tuberculose, comparant cette affection à la syphilis, avait également avancé qu'on devait naître tuberculisé, dans les cas héréditaires.

Voilà deux opinions diamétralement opposées. L'une conserve seulement l'hérédo-contagion et repousse l'hérédité par prédisposition ; l'autre, au contraire, place les rares exemples de tuberculisation directe du fœtus par la mère dans le domaine de la contagion ordinaire *post partum*, et ne parle que de la transmission de l'aptitude aux enfants de tuberculeux à contracter facilement la tuberculose.

Nous ne nous attacherons à aucune de ces deux manières de considérer l'hérédité, ou plutôt nous les adopterons toutes les deux, regardant comme du domaine de l'hérédité aussi bien les cas où le fœtus naît tuberculeux que ceux où il n'apporte dans la vie qu'une prédisposition à se laisser envahir par les microbes de la tuberculose. En effet, à moins de changer le sens du mot hérédité, nous ne pouvons pas plus méconnaître l'origine héréditaire des lésions tuberculeuses du fœtus que celle des conditions qui font d'un fils de tuberculeux un être essentiellement tuberculisable.

Ce second mode de l'hérédité de la tuberculose est assez difficile à démontrer par la simple observation, car il est masqué par les effets de la contagion *post partum* qui trouve journellement à s'exercer dans les familles de tuberculeux ;

(1) M. Landouzy est revenu longuement sur ce sujet dans un article remarquable publié dans la *Revue de médecine*, en 1891. Le lecteur trouvera dans ce travail des vues originales et intéressantes et l'expression de vœux importants pour arriver à diminuer les cas d'hérédo-tuberculose qui menacent la vigueur de la race.

M. Landouzy a également pris une grande part aux discussions qui ont eu lieu à ce sujet au Congrès de 1891 ; il a nettement affirmé sa croyance *actuelle* à la rareté de l'hérédo-tuberculose comparée à la fréquence de l'hérédo-prédisposition : la tuberculose conceptionnelle est possible, mais est une exception.

néanmoins, je vous donnerai dans un instant les preuves expérimentales de son existence.

J'admets donc, en résumé, que l'hérédité fait des sujets tuberculisés et d'autres tuberculisables.

L'hérédité, prise dans ce sens général, est-elle fréquente?

En pathologie humaine, des tuberculeux étant donnés, on ne peut compter parmi eux les victimes de l'hérédité qu'en faisant une enquête sur l'état de santé des ascendants. Beaucoup de statistiques ont été dressées, d'après ce mode d'investigation; elles ont fourni des chiffres très discordants. D'après les unes, 1/10 seulement des cas de tuberculose seraient la conséquence de l'hérédité, tandis que d'après les autres cette proportion s'élèverait à 1/6. La divergence est considérable et assez compréhensible, car de pareilles statistiques n'ont de valeur qu'autant qu'elles portent sur un grand nombre de cas disséminés sur une vaste étendue de territoire. Aussi accepterai-je, avec M. Hanot, les résultats de l'enquête, faite en 1875 et en 1879, dans tout le Schleswig-Holstein, par M. Bokendakler, qui fixent à 50 p. 100 le nombre des phtisiques ayant subi une influence de l'hérédité.

Dans une autre enquête entreprise en 1886, par une commission de la Société médicale des hôpitaux de Paris, M. Vallin, qui la dirigea, fait remarquer qu' « un certain nombre de cas pourraient bien n'être que l'effet de la contagion familiale ». Il est bien certain que l'enfant qui vit au milieu des causes multiples de contagion provenant de la cohabitation avec des parents tuberculeux a plus de chances de devenir tuberculeux qu'un enfant élevé dans un milieu sain, en laissant la prédisposition de côté.

Néanmoins, le chiffre élevé de 50 p. 100 cité plus haut nous est un garant que les descendants de tuberculeux sont plus tuberculisables que les autres.

Je conclus donc, non seulement que la tuberculose est une

affection héréditaire, mais que l'influence de l'hérédité est manifeste, par la simple observation, dans un très grand nombre de cas.

Entrons plus avant dans la question et demandons-nous quel est le mode le plus habituel sous lequel l'hérédité exerce son influence. Les victimes naissent-elles plus souvent tuberculisées ou plus souvent tuberculisables, et dans quelle proportion?

La réponse est difficile, car il suffit qu'un sujet issu de parents tuberculeux ait vécu quelques jours pour qu'il se soit trouvé en rapport avec des causes de contagion, résultant de la tuberculose des parents, de l'ingestion de lait de vache suspect, et qu'il ne puisse être placé avec certitude dans l'une ou l'autre des catégories. Pour répondre avec sûreté, il faudrait pouvoir chercher les lésions tuberculeuses chez l'enfant soit avant sa naissance, soit au moment même de sa naissance. En dehors de ces conditions, on n'est pas en droit d'affirmer la tuberculisation directe par les parents plutôt que la simple transmission de la prédisposition suivie immédiatement de la contagion *post partum*.

On peut avancer néanmoins que les tuberculisés sont rares, si l'on s'en rapporte aux faits recueillis chez l'homme et les animaux dans les conditions naturelles de la vie ou à la suite de l'intervention expérimentale.

L'espèce humaine nous fournit d'abord quelques exemples.

On sait que les femmes phtisiques ou les femmes saines, épouses de phtisiques, avortent fréquemment ou mettent au monde des enfants qui n'ont pas le développement moyen normal. L'autopsie de ces avortons a été rarement faite; il est donc difficile de savoir s'ils présentent en général des lésions tuberculeuses. Mais nous devons moins regretter cette lacune, depuis que MM. Landouzy et Martin déplaçant légèrement la question ont montré que ces fœtus peuvent renfermer des bacilles de Koch, sans être encore porteurs de lésions tu-

berculeuses. Voici leurs expériences au nombre de deux, et qui datent de 1883 : Dans la première, il s'agit d'un fœtus de 6 mois et demi, issu d'une phtisique, mort 6 heures après sa naissance et qui ne présentait aucune trace visible de tuberculose. L'inoculation des fragments de poumons tuberculisèrent le cobaye. La seconde est encore plus intéressante, car la tuberculisation du cobaye fut obtenue par l'inoculation du sang, du placenta et du poumon d'un fœtus de 5 mois pris directement dans l'utérus d'une femme morte de tuberculose miliaire et caséeuse.

A ces faits, nous ajouterons une observation récente (1890) due à MM. Birch-Hirschfeld et Schmorl. Avec le foie, la rate et le rein d'un fœtus extrait par opération césarienne immédiatement après la mort de la mère succombant à une tuberculose diffuse, on inocula un lapin et des cobayes dans le péritoine et on les tuberculisa d'une manière manifeste. L'examen microscopique avait permis de voir des bacilles de Koch dans le foie du fœtus et dans de petites masses jaunâtres du placenta.

Charrin et Kalt ont obtenu des résultats analogues.

Au Congrès de 1891, MM. Hutinel et Vignal ont conclu de nombreuses expériences que si la tuberculose fœtale existe, elle doit être bien rare, car ils ne l'ont jamais décelée soit par des examens microscopiques, soit par des inoculations.

Les exemples que nous fournit l'espèce humaine sont donc peu nombreux et permettent simplement de conclure à la possibilité de la présence du virus tuberculeux dans l'organisme de fœtus issus de mères tuberculeuses.

Ceux que nous offrent les animaux, et plus spécialement l'espèce bovine, sont peut-être plus concluants.

Un premier fait bien certain est que la tuberculose congénitale est très rare chez le veau, puisque les inspecteurs des abattoirs n'en constatent qu'un cas environ sur 1000 veaux sacrifiés. Mais un second fait, non moins certain, est que la

tuberculose congénitale existe chez le veau. Nous en connaissons plusieurs observations. M. Chauveau a rencontré des lésions tuberculeuses sur des fœtus de vache. M. Semmer a vu 5 fœtus tuberculeux, de 3, 6 et 8 mois, issus de mères dont la tuberculose fut constatée à l'autopsie. M. Jessen a publié le cas d'un fœtus de 3 mois, porteur de lésions tuberculeuses. M. Girard, de Reims, a également trouvé 3 fœtus de veaux tuberculeux. Enfin Johne a fait, en 1885, à l'abattoir de Chemnitz, des autopsies de fœtus de 8 mois, dont les lésions tuberculeuses contenaient le bacille de Koch.

Dernièrement (janvier 91), M. Csokor a fait connaître à la société império-royale des médecins de Vienne un nouvel exemple très étudié et indubitable de transmission de la tuberculose de la mère au fœtus. Il s'agissait d'une vache pleine, atteinte de tuberculose pulmonaire compliquée de lésions des séreuses. Le fœtus bien développé présenta, dans le ligament hépato-duodénal, six ganglions très tuméfiés sur la coupe desquels on distinguait des foyers caséeux et calcifiés. A la périphérie de ces ganglions, les vaisseaux lymphatiques superficiels étaient le siège de nombreux tubercules présentant des foyers caséeux et calcifiés et contenant des cellules géantes, épithélioïdes et rondes, ainsi que de nombreux bacilles. L'infection dans ce cas avait eu lieu probablement par la veine porte, puisque seuls les ganglions du ligament hépato-duodénal étaient atteints.

Ce fait démontre non seulement que le tubercule peut se développer complètement dans le fœtus, mais qu'il peut même y subir ses métamorphoses dégénératives.

L'étude attentive des fœtus provenant d'animaux tuberculeux nous fournit donc des exemples, très rares d'ailleurs, de tuberculisation directe pendant la vie utérine.

L'expérimentation n'a pas donné non plus de nombreux résultats positifs.

Les inoculations de MM. Landouzy et H. Martin, répétées par M. Nocard entre animaux, ne lui ont fourni que des résultats négatifs.

M. Galtier a tuberculisé neuf fois des femelles de cobayes, au début de la gestation, et n'a jamais obtenu la tuberculose des jeunes, bien que pendant la durée de la gestation, qui est d'un mois, la tuberculose ait eu le temps de faire des ravages considérables chez les mères. Il a également infecté une lapine pleine, dont les 8 petits naquirent parfaitement sains. Mais un autre essai fut plus heureux ; sur 5 petits d'une lapine tuberculisée au 15e jour de la gestation, 3 présentèrent des lésions tuberculeuses. En 1890, le même expérimentateur a fait de nouvelles tentatives au nombre de 19 ; dans 15, les résultats ont été absolument négatifs, bien que la matière inoculée fût abondante et obtenue par trituration des organes des fœtus ; dans les 4 autres, il a obtenu la preuve non douteuse de la contagion intra-utérine. M. Galtier n'a donc réalisé que quelques expériences positives sur un grand nombre d'essais.

J'ai eu personnellement l'occasion d'observer un cas de tuberculose congénitale : 2 cobayes tuberculeux ayant mis au monde 4 petits, un de ces derniers était tuberculisé.

M. Solles, de Bordeaux, a communiqué, au congrès de 1888, un exemple très curieux d'hérédo-contagion tuberculeuse. Il s'agissait d'un jeune cobaye issu d'une mère tuberculeuse et d'un cobaye rendu tuberculeux par l'inoculation d'un produit scrofuleux, qui présenta deux jours après sa naissance de l'ostéopériostite tuberculeuse de la joue.

En somme, l'infection utérine est rare, à moins que l'on admette que le germe déposé chez le jeune sujet, pendant le développement fœtal, ne produise que tardivement des lésions tuberculeuses. Si on laisse de côté cette explication par la contagion à long terme, on est bien obligé de reconnaître que la prédisposition à devenir facilement tuberculeux se transmet plus

souvent des parents aux enfants que la tuberculose elle-même.

Cette transmission de l'aptitude a peut-être été directement observée par M. Solles ; car cet auteur a obtenu en un temps très court, un mois, une généralisation complète de la tuberculose inoculée, sur une portée de cobayes qui étaient nés d'un père tuberculeux et d'une mère saine.

A ceux qui admettaient la transmission de la prédisposition, on pouvait objecter que leur affirmation ne reposait que sur des statistiques plus ou moins bien faites. Cette objection a perdu aujourd'hui la plus grande partie de sa valeur, vu que la médecine expérimentale nous fournit des arguments très sérieux. Je vous ai déjà dit que M. J. Courmont, guidé par l'hypothèse que j'avais faite au congrès de 1888 pour éclairer certains points obscurs de la propagation de la tuberculose, a introduit un nouveau fait en bactériologie, le jour où il a découvert, précisément dans les cultures d'un bacille tuberculeux, des produits solubles favorisants fabriqués par ce micro-organisme. Les animaux imprégnés de cultures filtrées, c'est-à-dire des produits solubles contenus dans ces cultures, deviennent tellement sensibles à l'action du virus, qu'un cobaye, dont l'organisme est ainsi préparé, inoculé dans le tissu conjonctif avec des lésions tuberculeuses ou une culture, meurt 16 fois plus vite environ qu'un témoin inoculé de la même façon, bien que rien dans son état général ne pût faire soupçonner la facilité avec laquelle il se laisserait infecter. M. J. Courmont a constaté la conservation de cette prédisposition 20 jours après l'imprégnation, sans aucune diminution appréciable ; c'est dire que le phénomène n'est pas passager. Dès lors, rien de plus rationnel que d'expliquer la prédisposition des enfants issus d'une mère tuberculeuse, à contracter la tuberculose. Les bacilles, contenus dans la lésion maternelle, sécrètent continuellement des produits solubles prédisposants, qui, déversés dans le torrent circulatoire, imprègnent le fœtus pendant toute la durée de la gestation. L'enfant vient

alors au monde dans un état analogue à celui des animaux préparés par M. J. Courmont, c'est-à-dire sans lésions, sans tare apparente, avec un bon état général, et cependant, si bien imprégné de produits solubles prédisposants, que son organisme offrira un terrain spécialement apte à se laisser infecter à la première occasion.

Il est fort possible que les bacilles de Koch, contenus dans les lésions tuberculeuses humaines, fabriquent également des substances solubles prédisposantes ; l'hypothèse en tous cas n'est pas irrationnelle.

L'hérédité, par transmission de la prédisposition, est donc aussi certaine que l'hérédité par contagion interne ; elle est même sans aucun doute beaucoup plus fréquente que cette dernière ; mais il est impossible de savoir dans quelle proportion.

L'hérédité de la tuberculose étant bien établie, nous allons chercher la part qui revient aux deux ascendants.

Dans l'enquête dont je vous ai déjà parlé plus haut, M. Vallin dit : « L'enfant a beaucoup de chances de devenir tuberculeux quand la mère, à l'époque de la conception, était déjà tuberculeuse ; quand le père seul était phtisique, les enfants restent très souvent indemnes. » En d'autres termes, M. Vallin affirme que la transmission maternelle est plus fréquente que la transmission paternelle, fait mis en doute plusieurs fois.

M. Leudet, de Rouen, a donné des chiffres qui corroborent l'opinion de M. Vallin : sur 88 familles étudiées à ce point de vue, la tuberculose aurait été transmise 57 fois par la mère, 21 fois seulement par le père, 4 fois par la grand'mère et 1 fois par le grand'père. Cette statistique est assez étendue pour qu'on en puisse accepter les résultats.

La transmission est naturellement bien plus fréquente lorsque les deux ascendants sont tuberculeux, car il est bien difficile au descendant d'échapper à la fois aux deux influences.

M. Bang raconte qu'un vétérinaire du Jutland a suivi le sort de 24 veaux issus de père et mère tuberculeux, et a fait sur leur compte les observations suivantes : 10 sujets tués pendant la première semaine présentèrent des tubercules, 5 sacrifiés vers la sixième semaine et dont l'apparence était florissante furent également trouvés porteurs de tubercules; quant aux 9 derniers, 6 furent tués pendant leur jeunesse, la tuberculose ayant été diagnostiquée de leur vivant et 3 devinrent tuberculeux après avoir vêlé une fois.

Les deux ascendants peuvent en somme avoir une part active dans la transmission de la tuberculose à leurs enfants, soit par hérédo-contagion, soit par hérédo-prédisposition, la mère ayant, comme on devait s'y attendre, une influence plus néfaste que le père.

J'essaierai, en terminant, de vous donner une explication du mécanisme de ces différents modes de l'hérédité et par là je vous donnerai une nouvelle preuve de l'exactitude des déductions précédentes.

Je commencerai par l'hérédo-contagion et plus spécialement par l'influence maternelle. On peut expliquer celle-ci de deux façons : par infection de l'ovule ou par infection du fœtus.

Je ne connais pas de démonstration directe de l'infection de l'œuf par le bacille de Koch, mais d'autres maladies virulentes, comme le choléra des poules (Straus), nous offrent des exemples certains d'infection ovulaire. Or les conditions de dissémination de tous les microbes sont les mêmes; nous savons que le bacille de Koch circule dans le sang et dans la lymphe; nous devons donc admettre qu'il peut pénétrer dans l'ovule avant la fécondation. M. Pasteur n'a-t-il pas démontré la présence dans l'œuf des vers à soie du parasite de la pébrine qui envahira plus tard les individus? A plus forte raison la chose est-elle admissible pour un bacille.

L'infection du fœtus pendant la gestation est également fort

compréhensible. Les bacilles de Koch existent dans le sang, donc ils peuvent à certains moments traverser le placenta et pénétrer dans l'organisme du fœtus. Le passage des bacilles à travers le placenta a été bien démontré pour d'autres maladies virulentes, comme le sang de rate, le charbon symptomatique, la variole; ainsi on a trouvé des tumeurs charbonneuses chez des fœtus (MM. Arloing, Cornevin et Thomas); des fœtus ont contracté la variole dont leur mère était atteinte et sont venus au monde avec des pustules cicatrisées. M. Malvoz doute de la possibilité du passage des bacilles à travers le placenta chez les mères tuberculeuses, parce que, dit-il, une altération de cet organe en est la condition préalable et indispensable. Cela est évident et la meilleure preuve de cette nécessité est la rareté des cas de contagion maternelle directe. Mais on ne saurait nier les faits; il faut simplement les énoncer autrement et dire que le placenta des mères tuberculeuses est assez souvent altéré pour qu'il laisse passer des bacilles tuberculeux dans le sang du fœtus.

L'influence paternelle ne peut se comprendre que si les agents virulents sont émis avec le sperme et introduits dans l'œuf à côté des spermatozoïdes, attendu que ceux-ci, ayant la signification d'un noyau, ne peuvent contenir de bacilles.

M. Landouzy s'appuyant sur des faits cliniques et expérimentaux ne doute pas de la présence des agents virulents dans le sperme, à côté des spermatozoïdes. En collaboration avec M. H. Martin, il a tuberculisé des cobayes non seulement avec du suc testiculaire, dont la virulence aurait pu provenir du sang qui lui est inévitablement associé, mais avec du sperme puisé directement dans les vésicules séminales de cobayes tuberculeux.

Jani, en 1886, constatait la présence des bacilles de la tuberculose dans l'appareil génital sain de malades porteurs de lésions pulmonaires chroniques.

Les bacilles, chez les tuberculeux, peuvent dès lors sortir avec

le sperme des testicules sains, comme ils peuvent se trouver dans le lait des mamelles saines. Ce fait n'a rien qui doive nous étonner, puisque nous admettons la syphilis congénitale d'origine paternelle et la virulence de la salive des rabiques. Au surplus, pourquoi serait-il plus difficile aux microbes de traverser des épithéliums sains de dedans en dehors que de les traverser de dehors en dedans comme dans la tuberculisation par ingestion ?

On a bien prétendu que dans ces cas le fœtus était toujours infecté par la mère, dont les voies génitales profondes seraient préalablement contaminées ; mais c'est une hypothèse dont nous n'avons nul besoin et qui complique le mécanisme de l'infection, puisqu'elle implique quand même la présence du virus dans le sperme du père.

L'explication que je viens de vous donner du mécanisme de l'hérédo-contagion paternelle concorde d'ailleurs parfaitement avec sa rareté, soit absolue, soit relative à l'hérédo-contagion maternelle. Tandis que le fœtus n'est exposé qu'une fois à la contagion paternelle, il l'est à chaque instant et pendant de longs mois à la contagion maternelle. Par conséquent, si le sperme du père commençait par tuberculiser l'utérus, les chances de tuberculisation de l'enfant deviendraient égales dans les deux cas, puisque la mère serait toujours le point de départ de la tuberculose fœtale.

L'hérédo-contagion paternelle et maternelle s'explique aussi bien qu'elle se constate.

Heureusement, conclurai-je, les bacilles sont rares dans le sang, ils y trouvent des causes de destruction et, de plus, ils ne réussissent à franchir le placenta que lorsque cette barrière est altérée.

J'arrive à la création de l'hérédo-prédisposition. Remarquez d'abord que l'infection tuberculeuse prédispose généralement à une seconde atteinte, ou à la généralisation d'un foyer cir-

conscrit. La prédisposition finit par exister dans toutes les cellules de l'animal tuberculeux ainsi préparé, aussi bien dans l'ovule femelle que dans l'ovule mâle. L'ovule d'une femme tuberculeuse sera donc plus apte à contracter la tuberculose que celui d'une femme saine. Toutes les cellules de l'embryon et du fœtus, provenant d'un ovule prédisposé, posséderont les mêmes propriétés que leur cellule génératrice; de sorte que l'enfant en venant au monde sera entièrement composé de cellules aptes à contracter facilement l'infection tuberculeuse. Ce simple raisonnement suffit à expliquer l'hérédo-prédisposition d'origine maternelle.

La communication de l'hérédo-prédisposition par le père tuberculeux s'interprète aussi aisément, si on veut bien se rappeler les phénomènes de la fécondation de l'ovule et les phénomènes consécutifs de la prolifération.

Les phénomènes intimes de la fécondation ainsi que la division nucléaire qui en résulte ont été bien étudiés par les naturalistes. Je fais passer sous vos yeux les belles figures qui accompagnent le travail de M. Guignard (*Bulletin de la Société botanique*, 1890) et qui vous montrent la succession des transformations nucléaires, depuis la fécondation de l'ovule jusqu'à la constitution de l'embryon chez le Lilium Martagon. Sans vouloir m'engager bien avant dans cette question, je mets en relief: la conjugaison des nucléi mâle et femelle, la division des filaments chromatiques et leur résolution en un nombre égal de pièces d'origine mâle et femelle au niveau de l'équateur de l'ovule, la migration, en nombre égal, des filaments de chaque espèce vers les pôles pour la formation des noyaux centraux des cellules de deuxième génération. Ces phénomènes sont identiques chez les animaux; ils ont été bien observés chez les invertébrés (oursins, étoiles de mer, ascarides) notamment par MM. Van Beneden et H. Fol.

Nous sommes donc bien obligés d'admettre que chaque

cellule de deuxième génération chez l'embryon, et conséquemment toutes celles du fœtus, sont formées d'un nombre égal d'éléments nucléaires mâles et d'éléments nucléaires femelles. Le spermatozoïde, qui est un nucléus mâle, se confond avec le nucléus femelle et entre pour une part dans la constitution de toutes les cellules de l'embryon.

Par suite, si le sujet qui a fourni les spermatozoïdes présentait au moment de la fécondation une aptitude spéciale à contracter la tuberculose, chaque cellule de l'embryon héritera de cette prédisposition.

Telle est l'explication que l'on peut donner de la transmission de l'hérédo-prédisposition d'origine paternelle. On comprend facilement que la prédisposition soit alors moins intense que la prédisposition d'origine maternelle puisque, dans le second cas, la mère intervient non seulement par le nucléus mais encore par le protoplasma de l'ovule.

Cette explication ne nous serait pas d'un grand secours, si nous ne pouvions dire comment chaque cellule du père ou de la mère peut acquérir la prédisposition; mais je vous ai démontré, il n'y a qu'un instant, que les bacilles de la tuberculose sécrétaient des produits solubles favorisants, qui, déversés dans le système circulatoire, vont imprégner tout l'organisme et le préparer à l'implantation du virus tuberculeux; je vous en reparlerai plus en détail lorsque nous étudierons la tuberculose de M. J. Courmont; je veux simplement aujourd'hui vous énoncer le fait, en vous faisant remarquer qu'il explique non seulement l'aptitude des organismes dérivant des ovules mâle et femelle à contracter facilement la tuberculose, mais encore la fréquence, ou mieux l'intensité plus considérable de l'hérédo-prédisposition d'origine maternelle, puisque le fœtus issu d'une mère tuberculeuse sera composé de cellules prédisposées d'abord par leur provenance et ensuite par l'action des

produits solubles favorisants qui les imprègneront pendant toute la durée de la gestation.

En définitive, sous des termes et à l'aide de faits et de raisonnements un peu différents, nous arrivons aux mêmes conclusions que M. Landouzy. La tuberculose et la prédisposition à la contracter peuvent être communiquées par les ascendants à partir des premières heures de la conception. On devine les terribles conséquences de ce double fait. Il mérite donc d'attirer l'attention des médecins et de la société.

TREIZIÈME LEÇON

SCROFULE ET TUBERCULOSE. — ESSAI DE DIFFÉRENCIATION EXPÉRIMENTALE

Évolution des idées sur cette question. — Introduction de l'anatomie pathologique et de l'expérimentation dans son étude. — Distinction à établir entre ces deux formes; de l'inoculation comme moyen de distinction. — La scrofule est une tuberculose atténuée.

Les rapports de la scrofule et de la tuberculose ont éprouvé des vicissitudes nombreuses et variées.

Jadis, aux beaux jours de la diathèse, ces deux affections étaient complètement séparées. On n'attribuait point à la scrofule la gravité et les caractères de la tuberculose. On la regardait comme une maladie superficielle ou plus exactement comme une diathèse se manifestant par des symptômes divers qui, dans tous les cas, ne compromettaient pas directement la vie du malade. Aujourd'hui, on admet volontiers que la scrofule doit disparaître des cadres nosographiques, et qu'elle n'est qu'une modalité de la tuberculose. La radiation est même accomplie dans plusieurs ouvrages.

Ce changement d'idées ne s'est pas fait sans hésitations, sans fluctuations et sans efforts. L'observation clinique avait surtout accumulé des différences entre ces deux états morbides. Effectivement, si les scrofuleux deviennent souvent phtisiques, on a rarement vu un phtisique devenir scrofuleux; de plus, la phtisie ne procède pas nécessairement de la scrofule, puisque beaucoup de scrofuleux arrivent au terme de leur existence sans avoir présenté de généralisation tuberculeuse. Enfin, on saisissait mal la relation pouvant exister entre cer-

taines altérations superficielles de la peau et des muqueuses regardées comme incontestablement scrofuleuses et les lésions tuberculo-caséeuses.

Dès lors que conclure? Les plus résolus se prononcèrent pour la séparation radicale. Ils conservaient à la scrofule les adénites, les ostéites, ostéo-arthrites, les abcès froids, le lupus, et admettaient de plus des *phtisies scrofuleuses*, plus lentes, plus torpides, moins fébriles que les phtisies tuberculeuses. C'était l'opinion d'Hérard en 1867, de Bazin, etc.

Cependant, bien qu'il fût facile d'établir entre la scrofule et la tuberculose plus de différences que d'analogies, en se plaçant au point de vue clinique, les esprits ne cessèrent d'être obsédés par la superposition si fréquente de ces deux affections, manifestée par des altérations lymphatiques et osseuses, surtout chez les enfants et les jeunes gens. Aussi chercha-t-on des éléments plus sûrs de détermination, en dehors de la clinique, au fur et à mesure que les progrès de la science permirent de les entrevoir. Le résultat fut, je vous l'ai déjà dit, l'absorption de la scrofule par la tuberculose.

Ce changement dans les esprits eut trois causes principales : 1° l'intervention de l'histologie dans l'étude des lésions scrofuleuses et tuberculeuses ; 2° la transmission possible de ces deux affections par voie d'inoculation ; 3° la découverte du bacille de Koch.

Les travaux histologiques, qui succédèrent à ceux de Virchow, ont nettement établi, un peu schématiquement peut-être, la caractéristique du tubercule. Ils ont décidé que toute lésion au sein de laquelle on retrouverait une édification semblable à celle du tubercule de la phtisie serait *ipso facto* rangée dans la tuberculose. Ce fut le sort d'un certain nombre d'affections qu'on considérait comme scrofuleuses. M. Grancher appela même *Scrofulôme* le tubercule embryonnaire ou primordial, base des lésions tuberculeuses ou scrofuleuses.

Schüppel, Rindfleisch, Thaon, Grancher, Cornil entreprirent l'étude des adénites strumeuses, et tous en assimilèrent les altérations à celles de la tuberculose, sauf M. Cornil qui admit une distinction superficielle.

C'était le complément des belles recherches de M. Grancher et de Thaon sur l'anatomie pathologique de la pneumonie caséeuse.

M. Lannelongue étudia les abcès froids sous-cutanés et reconnut qu'ils sont formés, avant le ramollissement, de productions initiales ayant les caractères du tubercule.

MM. Ranvier, Volkmann, Kiener examinèrent les altérations osseuses et y virent toujours de petites masses indubitablement tuberculeuses.

C'est dans les fongosités articulaires que Köster avait puisé sa description du tubercule type. Volkmann, Cornil, Lannelongue, Chandelux confirmèrent la nature tuberculeuse des arthrites fongueuses, bien que la tumeur blanche soit peut-être, de toutes les formes de tuberculose locale, celle qui reste le plus souvent bénigne, au point de vue de la généralisation.

Friedlander, Lang, Doyon et Besnier, Grancher, Leloir, Larroque, etc., constatèrent la nature tuberculeuse du lupus.

Cet édifice péniblement élevé en faveur de la nature tuberculeuse de la scrofule se trouva fortement ébranlé par les études histologiques des pseudo-tubercules faites par M. H. Martin et M. Laulanié. La structure folliculeuse des lésions de la scrofule était intéressante, mais ne pouvait suffire à identifier les deux affections. Force fut donc d'attendre un caractère plus décisif.

Lorsque M. Villemin eut démontré la transmission expérimentale de la tuberculose, on rangea dans cette affection toutes les lésions tuberculiformes ou caséeuses qui reproduisaient du tubercule par inoculation. C'est ce que Cohnheim exprima en disant : « Tout ce qui, transmis expérimentale-

ment, fait éclater la tuberculose appartient à cette maladie ; tout ce qui, transmis de la même manière, ne provoque pas la tuberculose n'appartient pas à la tuberculose. »

Qu'obtint-on en appliquant cet aphorisme à l'étude des lésions scrofuleuses?

Dès 1868, M. Villemin ayant inoculé deux fois au lapin de la matière caséeuse d'adénite obtint un résultat positif et un résultat négatif. Un ganglion cervical d'enfant mort de rougeole, sans autres lésions tuberculeuses, tuberculisa le lapin, tandis que du suc de ganglions strumeux pris sur un jeune homme de vingt-trois ans ne fut pas infectant pour cet animal.

M. H. Martin inocula une fois une adénite scrofuleuse et obtint un résultat positif; M. Colas, de Lille, eut trois succès sur trois tentatives semblables.

Les fongosités des tumeurs blanches, des fistules et ulcères tuberculeux, les gommes périostiques, scrofuleuses, inoculées par Kiener, Hueter, H. Martin tuberculisèrent les animaux.

Schüller, contrairemennt à Kiener, produisit des tuberculoses locales et générales en inoculant du lupus.

Enfin, M. Grancher, qui avait déjà pris position dans la question et l'avait résolue par l'histologie pathologique dans le sens de la nature tuberculeuse de la scrofule, inocula comparativement toutes les lésions dites scrofuleuses, y compris le pus de l'impétigo, et recueillit des lésions tuberculeuses avec toutes ces lésions, sauf avec le pus de l'impétigo.

M. Grancher conclut que, de même que les formes histologiques *rudimentaires* sont identiques dans la scrofule et la tuberculose, la matière scrofuleuse est identique à la matière tuberculeuse au point de vue de l'inoculation, et il n'hésita pas à faire rentrer les adénites, les lésions articulaires et osseuses dans la tuberculose, espérant que le lupus et les lésions cutanées y rentreraient bientôt. *Cependant*, dit-il, *il convient de conserver*

le terme de scrofule pour désigner les affections tuberculeuses les plus légères, ordinairement curables.

M. Bouchard ne garda dans la scrofule que les conjonctivites tenaces, les érosions faciles des narines et certaines manifestations cutanées.

C'est à la suite des travaux précédents, sur des malades exempts de lésions viscérales, qu'apparut le terme de *Tuberculoses locales*, auquel M. Bouveret voudrait substituer celui de *Tuberculoses localisées.*

On avait reconnu successivement que les lésions scrofuleuses sont constituées par des tubercules et qu'elles sont capables de reproduire des tubercules par inoculation. Contiendraient-elles le bacille de Koch ?

Koch lui-même, et à son exemple plusieurs observateurs, ont cherché des bacilles dans les tuberculoses locales, jadis regardées comme scrofuleuses, et les y ont trouvés identiques à ceux des lésions généralisées. Mais tous sont d'accord pour constater l'extrême rareté des bacilles dans les lésions scrofuleuses ; il faut pratiquer de nombreuses coupes en séries pour en déceler la présence.

La structure histologique, les résultats de l'inoculation, la présence des bacilles de Koch plaident donc en faveur de l'identité de la scrofule et de la tuberculose et font de la *tuberculo-scrofule* une même maladie infectieuse, relevant de la même cause, ayant une plus ou moins grande tendance à se généraliser, suivant le nombre ou la qualité des bacilles présents et peut-être aussi suivant le degré de résistance du terrain infecté.

Il semblait donc que la question était définitivement réglée et que ces conclusions étaient solidement assises. Cependant quelques objections demeurèrent sans réponse.

Comment attribuer la scrofule à la résistance du terrain, puisque l'expérience démontre que le terrain scrofuleux est excellent à l'évolution de la tuberculose? Fallait-il alors ad-

mettre dans tous ces cas une préparation du terrain par le microbe lui-même! Mais certains scrofuleux vivent très longtemps et meurent sans généralisation tuberculeuse. Enfin, on est obligé de tenir compte de la différence établie entre la marche et la curabilité de ces deux affections par plusieurs siècles d'observation.

Il doit donc exister entre la scrofule et la tuberculose non pas une différence de nature, puisque la médecine expérimentale nous démontre le contraire, mais une différence dans le pouvoir infectant du virus. Le virus scrofuleux doit être un virus tuberculeux modifié. La quantité des bacilles et la résistance éventuelle du terrain ne constituent pas une explication suffisante.

Ces réflexions m'ont été suggérées, en 1883, à la suite des faits suivants dont je fus témoin. Croyant à cette époque à l'unité des affections scrofulo-tuberculeuses, je prenais indistinctement, sur des lésions tuberculeuses ou sur des lésions scrofuleuses, la matière à inoculer pour obtenir la tuberculose expérimentale. J'avais donc une première fois inoculé trois *lapins* avec le produit d'un raclage qu'avait fait subir M. L. Tripier à une adénite cervicale ulcérée, chez une jeune fille, et j'avais obtenu trois résultats négatifs.

Une seconde fois, j'inoculai plusieurs lapins et plusieurs cobayes avec le produit d'une adénite non ulcérée, énucléée sur une dame, et mes résultats furent positifs sur tous les animaux des deux espèces.

Je pris alors des renseignements sur les deux malades qui m'avaient fourni la matière inoculée et j'appris que la première se portait bien, comme au moment du raclage, tandis que la seconde était morte de tuberculose aiguë, quelques jours après l'opération. L'idée me vint immédiatement que le premier cas était de la scrofule, telle que les cliniciens l'admettaient autrefois, et le second, de la tuberculose simulant la scrofule, et ensuite que la lésion scrofuleuse n'était pas capable de tuberculiser

le lapin, résultat contradictoire avec ceux qu'avaient obtenus les autres expérimentateurs.

J'examinai alors avec soin les expériences de mes prédécesseurs, et je m'aperçus bien vite qu'elles péchaient de plusieurs côtés, sans parler de certains faits négatifs, qui étaient en désaccord complet avec les déductions absolues qu'on a voulu en tirer.

Par exemple, comment ne pas être frappé de la variété des conditions dans lesquelles elles ont été faites? Ainsi, les inoculations ont été poursuivies indistinctement sur le lapin, le cobaye, le chien, sans que l'on se soit demandé si ces animaux sont des réactifs aussi sensibles les uns que les autres. En outre, elles ont été effectuées avec des lésions très diverses, tels que tubercules pulmonaires, méningés ou osseux, ganglions strumeux du cou, fongosités articulaires, lupus, etc., etc. sans qu'on s'en soit préoccupé dans l'interprétation des résultats.

Nous savons que l'expérimentation doit être soumise à des règles plus précises.

La réceptivité des espèces animales n'est la même ni pour tous les virus ni pour un virus donné. Il faut se préoccuper beaucoup de l'influence du terrain animé, sur lequel on implante les microbes pathogènes.

Il est non moins important de considérer l'origine du virus, et de ne point comparer entre elles des expériences faites avec des contages dont la nature et l'activité ne seraient pas aussi semblables que possible.

Enfin, il faut encore tenir compte du mode d'introduction.

Je décidai alors d'inoculer des lésions scrofuleuses, mais avec une discipline sévère, et voici quel fut mon plan : inoculer comparativement et de plusieurs manières sur le cobaye et sur le lapin des lésions incontestablement tuberculeuses et incontestablement scrofuleuses, cliniquement parlant; sacrifier les ani-

maux au bout d'un laps de temps égal ; comparer les lésions obtenues.

Avant d'aller plus loin, je tiens à faire remarquer que le cobaye et le lapin sont loin d'offrir le même degré de réceptivité à la tuberculose humaine. Plusieurs auteurs ont déjà remarqué l'extrême sensibilité de l'organisme du cobaye au virus tuberculeux humain ; mais personne n'a assez insisté, à mon avis, sur la faible réceptivité relative du lapin. Si on inocule simultanément sous la peau deux groupes de lapins et de cobayes avec des doses proportionnelles de virus tuberculeux et qu'on sacrifie les animaux au bout de deux mois, tous les cobayes offriront des signes nombreux et étendus d'infection générale ; parmi les lapins, quelques-uns échapperont aux suites de l'inoculation, les autres présenteront des lésions moins nombreuses que les cobayes et parfois un seul tubercule pulmonaire. Loin donc de devenir tuberculeux à propos de tout, comme on l'a dit quelquefois, le lapin oppose, au contraire, une résistance assez grande au virus de la tuberculose humaine.

Je décidai donc de prendre le lapin et le cobaye pour criterium des différences probables entre la scrofule et la tuberculose.

J'empruntai le virus tuberculeux au poumon ou aux séreuses et le virus scrofuleux à des adénites strumeuses du cou diagnostiquées comme telles par des chirurgiens compétents (MM. Aubert, Cordier, Horand de l'hospice de l'Antiquaille, à Lyon).

Je fis ainsi 4 séries d'expériences comparatives sur plusieurs lapins et cobayes, en inoculant la matière virulente 3 fois dans le tissu conjonctif et 1 fois dans le péritoine. Les animaux sacrifiés au bout de deux mois me donnèrent tous des résultats concordants : la tuberculose proprement dite infectait lapins et cobayes, la scrofule n'infectait que les cobayes et laissait les

lapins indemnes. Devant ces résultats, deux déductions se présentaient à l'esprit : ou la scrofule est spécifiquement distincte de la tuberculose, ou la scrofule est simplement une tuberculose atténuée qui ne peut forcer la résistance du lapin.

La première hypothèse est à peu près inadmissible. Je me crois autorisé, au contraire, à affirmer la seconde, pour des raisons que je vous exposerai dans un instant.

Quoi qu'il en soit de l'explication, la différence était pour moi de toute évidence; j'avais en main un moyen expérimental de diagnostiquer la scrofule et de la distinguer de la tuberculose. Je fus d'ailleurs encouragé dans cette interprétation par le fait suivant. En 1885, M. Cordier extirpa un paquet de ganglions axillaires sur un enfant strumeux qui n'avait présenté jusque-là que des kératites et de l'impétigo du cuir chevelu, et me le fit parvenir comme une lésion scrofuleuse typique. Je pratiquai des inoculations et fus fort étonné de constater au bout de deux mois une tuberculose bien nette chez les lapins aussi bien que chez les cobayes. Demandant alors des nouvelles du jeune malade, j'appris de M. Cordier qu'il avait succombé peu après l'opération à une méningite tuberculeuse. L'autopsie avait en outre décelé des masses tuberculeuses dans le foie, le péritoine, les ganglions bronchiques et le cervelet. L'expérimentation m'avait révélé une tuberculose dissimulée sous la scrofule, à un moment où la clinique croyait encore à une scrofule typique.

J'entrepris alors de nombreuses expériences pour voir si je pourrais me servir du lapin comme réactif, non seulement de la scrofule bien caractérisée, mais encore des degrés plus ou moins élevés de la virulence des véritables lésions tuberculeuses, car si la scrofule est le degré le plus atténué de cette virulence, il doit y avoir des intermédiaires entre la scrofule et la plus virulente des tuberculoses.

Vous comprenez l'importance de cette recherche. Tous les

chirurgiens vous diront que les opérations faites sur les tuberculeux ont des résultats très différents, qu'il paraît y avoir des tuberculoses malignes et des tuberculoses bénignes ; posséder un moyen expérimental certain de faire le diagnostic de ces deux ordres de lésions, ou plutôt pouvoir affirmer à l'avance le pronostic, serait un immense progrès pour la chirurgie des affections tuberculeuses. J'entrepris donc d'inoculer des lésions tuberculeuses ou scrofuleuses provenant d'un assez grand nombre de malades qui seraient surveillés pendant longtemps, pour que les résultats opératoires puissent être utilement comparés aux résultats expérimentaux. Ce travail a été conduit à bien, grâce à l'obligeance de MM. Ollier, L. Tripier et Poncet. J'ai condensé ces expériences et l'observation des malades dans le tableau ci-joint, p. 157.

Vous voyez, Messieurs, que d'une façon générale le diagnostic expérimental s'est montré le plus souvent d'accord avec la marche de la tuberculose chez les opérés, l'infection des lapins coïncidant presque toujours avec une généralisation ou une persistance de la tuberculose chez les porteurs des lésions inoculées.

Dans le présent tableau, ne figurent pas 4 cas de scrofulo-tuberculose cutanée du service de M. Poncet, qui n'ont jamais pu infecter le lapin, bien que deux des 4 personnes présentassent de la tuberculose pulmonaire, ce qui tendrait à faire admettre des phtisies scrofuleuses, c'est-à-dire des phtisies dont le virus n'est pas plus infectant que celui des lésions cutanées.

Je me résume : la tuberculose typique infecte le cobaye et le lapin, la scrofule typique n'infecte que le cobaye en l'espace de deux mois par inoculation sous-cutanée ; donc il y a une différence entre ces deux affections. Cette différence se retrouve généralement dans les *tuberculoses* dites *locales*, mais non toujours, car quelques-unes infectent le cobaye et le lapin. Elles répon-

Tableau des cas de tuberculoses chirurgicales soumis au critérium expérimental.

	AFFECTIONS.	DIAGNOSTIC expérimental.	SUITES.
1	1884. — Fongosités de l'art. tibio-tarsienne.	Tuberculose.	Inconnues.
2	1884. — Tuberculose de la conjonctive.	Tuberculose.	Tuberculose.
3	1884. — Tumeur blanche.	Scrofule.	Inconnues.
4	1884. — Arthrite supp. du coude.	Tuberculose.	1886. — État assez bon; travaille.
5	1884. — Fongosités du poignet.	Tuberculose.	Réouverture de la fistule, en 1885; en septembre 1886 le malade allait bien.
6	1884. — Abcès froid présacré.	Tuberculose.	Mort tuberculeux en 1885.
7	1884. — Ostéo-arthrite du cou-de-pied.	Tuberculose.	1886. — Revient des bains de mer où il a séjourné 13 mois; suppure toujours.
8	1884. — Fongosit. du coude.	Scrofule.	1886. — Allait très bien.
9	1884. — Pus de coxalgie.	Tuberculose.	1886. — Encore une fistule, — pourtant état général assez bon.
10	1884. — Fongosités du poignet.	Tuberculose.	1885 (juillet). — Suppure toujours et dépérit. — On le perd de vue.
11	1884. — Fongosités tibio-tarsiennes.	Scrofule.	A présenté une petite hémoptysie à l'hôpital en 1885. — Va assez bien.
12	1885. — Résection du coude.	Tuberculose.	1886. — Suppure toujours; état général assez bon.
13	1884. — Granulations d'une gaine synoviale.	Scrofule.	Inconnues.
14	1884. — Ostéite juxta-ép. de l'humérus.	Scrofule.	Perdu de vue; a quitté rapidement l'hôpital.
15	1884. — Ostéo-arthrite du coude.	Tuberculose	Pas de nouvelles.
16	1885. — Ostéo-arthrite du coude.	Scrofule.	1886. — Entièrement cicatrisé; allait bien; état général bon.
17	1885. — Ostéo-arthrite tub. du genou.	Scrofule.	Perdu de vue.
18	1885. — Ostéo-arthrite métatarso-phalangienne.	Scrofule.	Perdu de vue.

TOTAL : 18 cas. { Scrofule..... 8 / Tuberculose... 10 } 12 cas avec renseignements.

4 scrofuleux sur 8 ont été perdus de vue, ce qui permet de supposer qu'ils étaient satisfaits du résultat opératoire; 2 allaient bien; 2 douteux.

Sur 10 tuberculeux : 2 sont morts; 4 suppuraient encore 15 à 18 mois après l'opération; 1 était dans un état assez bon et travaillait; 2 n'ont plus donné de leurs nouvelles.

Le résultat opératoire a été certainement plus satisfaisant chez les malades dont les lésions s'étaient montrées peu infectantes chez le lapin.

dent en partie au pronostic des chirurgiens et aux résultats opératoires (1).

Mais en quoi consiste cette différence? Est-elle complète et spécifique?

Je vous ai déjà répondu non, et j'ai admis que la scrofule était de la tuberculose dont la virulence, considérablement atténuée, ne pouvait forcer la résistance de l'organisme du lapin à l'infection tuberculeuse. Il faut maintenant le démontrer.

La culture des microbes des lésions scrofuleuses était intéressante à tenter; mais j'ai toujours échoué, même après le passage des lésions humaines sur les cobayes, sauf dans le cas qui m'a fourni mon *bacillus heminecrobiophilus*. Ce dernier ne tuberculisant pas les animaux, je le laisse complètement de côté. Le résultat de mes tentatives de cultures ne m'a donc rien appris si ce n'est que les bacilles de Koch doivent, comme on l'a toujours dit, être très rares dans les lésions scrofuleuses.

J'ai ensuite essayé de renforcer la virulence des lésions scrofuleuses en les faisant passer plusieurs fois par le cobaye, mais je n'y ai pas réussi, tandis que j'ai relevé la virulence de certaines tuberculoses locales par ce moyen et suis parvenu ensuite à tuberculiser le lapin. J'ai donc été obligé de conclure que les adénites scrofuleuses résultaient d'une tuberculose atténuée, et, de plus, que cette atténuation était profonde et persistante.

Conséquemment, placé dans des conditions que nous ne connaissons encore pas, le bacille de Koch peut se transformer en une variété quasi-fixe, former une sorte de race dont la viru-

(1) Au Congrès de 1891, M. Hallopeau a parlé de lupus tuberculeux qui n'infectent même pas le cobaye par la voie sous-cutanée ; il s'agit d'une variété de tuberculose encore plus atténuée que la scrofule ordinaire.

M. Leloir a cité plusieurs cas de lupus, n'infectant ni le lapin ni le cobaye par la voie sous-cutanée, mais pouvant néanmoins tuberculiser ces deux animaux, le premier par la chambre antérieure de l'œil, le second par le péritoine. Il n'y a là rien qui m'étonne. J'ai parlé des inoculations dans le tissu conjonctif sous-cutané, voilà tout.

lence est diminuée, à ce point qu'elle ne peut forcer la résistance du lapin, même après avoir passé par le cobaye. J'ai encore conclu que j'avais surpris cette transformation en voie d'évolution, puisque j'avais rencontré des tuberculoses locales n'infectant plus le lapin, et dont l'atténuation non encore fixée pouvait disparaître par un passage sur le cobaye.

Avant de vous fournir la preuve expérimentale, indubitable, et que j'eus d'ailleurs plus tard, que la scrofule est une tuberculose atténuée, je vais répondre à quelques objections opposées à ma manière de voir.

Au début, je n'ai pas été bien compris. Plusieurs auteurs ont cru que j'avais admis dès le principe une différence spécifique entre la scrofule et la tuberculose; par exemple, Ève, de Londres. Cet auteur a publié en 1887 le résultat de ses recherches expérimentales, et a combattu ma prétendue hypothèse d'une différence spécifique des deux affections. Ses expériences ont été ainsi instituées : 5 lapins et 5 cobayes ont reçu par trois voies différentes l'inoculation de 10 glandes malades, prises sur 10 sujets différents : sous la peau, dans le péritoine ou dans la chambre antérieure de l'œil. Chaque glande a donc été inoculée à un seul animal, soit un lapin, soit un cobaye. Tous les cobayes et 4 lapins sont devenus tuberculeux.

Malheureusement Ève n'a pas compris qu'il était précisément intéressant de savoir si la glande qui a tuberculisé un cobaye aurait tuberculisé les lapins. Une comparaison rationnelle était impossible, puisque chaque glande n'a été inoculée qu'à un seul animal et encore tantôt par une voie, tantôt par une autre. Il y a trop de glandes et pas assez d'animaux. En un mot, ces expériences pèchent par la méthode. Enfin la critique des miennes est non avenue, puisque l'auteur cherche à démontrer la fausseté d'une opinion que je n'ai pas.

M. Nocard ne m'a pas imputé d'idées fausses. Il sait que j'ai voulu simplement mettre une différence en relief par l'intro-

duction du virus dans des terrains inégalement résistants. Toutefois, il pense que cette différence tient uniquement à la plus faible réceptivité du lapin et à la rareté des bacilles de Koch dans les lésions scrofuleuses; en un mot, il n'admet pas de relation directe entre l'atténuation du virus tuberculeux et la scrofule.

Son opinion repose sur une seule expérience. Un lapin et un cobaye, inoculés avec des lésions scrofuleuses, ont présenté tous deux des lésions tuberculeuses; mais tandis que le cobaye mourait au bout de 3 mois avec une belle généralisation tuberculeuse, le lapin, sacrifié 9 mois après l'inoculation, ne présentait qu'une tuberculisation discrète, qui, ajoute M. Nocard, aurait fini par triompher. Le lapin se tuberculiserait donc à la longue par l'inoculation de lésions scrofuleuses; le terme de deux mois ne serait pas suffisant pour constater l'infection.

M. Nocard a, de plus, inoculé le suc d'un des ganglions du cobaye, qui ne contenait que peu de bacilles, à un lapin et à un autre cobaye; le lapin mourut 9 mois après avec de beaux tubercules, ne contenant que de rares bacilles. Un lapin, inoculé avec du pus du 2e cobaye, mourut 4 mois après et enfin un 4e lapin, inoculé avec les lésions de la rate du 3e, mourut au bout d'un mois. Les lésions tuberculeuses de ces lapins, en même temps qu'elles apparaissaient plus rapidement, étaient graduellement moins massives, plus fines, plus nombreuses, plus riches en bacilles.

En somme, M. Nocard a épousé les idées allemandes sur la scrofule et n'admet d'autre différence entre cette dernière et la tuberculose que celle qui résulte de la rareté des bacilles; il me concède néanmoins que le lapin peut servir de réactif pour faire ressortir la différence.

Cette divergence entre M. Nocard et moi mérite cependant d'être discutée.

D'abord, M. Nocard n'ayant fait qu'une seule expérience a

pu tomber sur un cas de tuberculose dissimulée, à apparence scrofuleuse, comme cela est arrivé à moi-même. J'admets pourtant qu'il s'est bien servi d'une lésion scrofuleuse typique. Peut-il conclure de ce qu'il a vu que nos résultats différents tiennent au nombre des bacilles? Théoriquement, non; car si la question du nombre prédominait, le cobaye inoculé en même temps que le lapin, avec la même lésion scrofuleuse, devrait s'infecter plus lentement qu'un animal inoculé avec de la tuberculose viscérale; or, le cobaye se tuberculise dans les délais habituels.

Expérimentalement, j'ai pu établir que très vraisemblablement la scrofule tient ses caractères de l'atténuation du virus tuberculeux.

Mes expériences remontent à 1888, c'est-à-dire à une époque où on croyait peu, je ne sais trop pourquoi, à la possibilité d'atténuer le bacille de Koch. M. Straus a démontré depuis que le suc gastrique opérait cette atténuation et M. Daremberg a vu par hasard, en 1888, qu'une culture de tuberculose (aviaire) qu'il possédait ne tuberculisait plus que les jeunes lapins et était sans effets sur les adultes.

J'ai pris un virus tuberculeux homogène, je l'ai divisé en deux parts; j'ai dilué graduellement l'une; j'ai chauffé l'autre pendant plus ou moins longtemps à une température qui atténue généralement tous les bacilles; puis j'ai inoculé l'une et l'autre à plusieurs animaux et j'ai comparé les résultats au bout d'un laps de temps égal. Si la scrofule est une tuberculose engendrée par un petit nombre de bacilles, elle sera reproduite par la matière diluée, me disais-je; si au contraire elle est une tuberculose atténuée, la matière chauffée présentera peut-être une virulence suffisamment affaiblie pour ne pouvoir tuberculiser que le lapin.

Le suc de tubercules humains dont je me suis servi a donc été divisé en deux parts égales. La première, diluée au 20e,

au 40e et au 100e, a été inoculée à 2 cobayes et à 2 lapins par titre de dilution, c'est-à-dire à 12 animaux, sous la peau de la cuisse; la seconde, chauffée à 60° pendant 15, 30, 40 et 60 minutes, a été inoculée à 16 animaux, 8 lapins et 8 cobayes, 2 de chaque espèce pour chaque durée d'exposition à la chaleur, soit en tout 28 animaux.

Beaucoup de cobayes sont morts tuberculeux au bout de 2 mois et 4 mois et demi après l'inoculation; j'ai sacrifié tous les lapins et les cobayes qui avaient survécu.

Voici les résultats : avec le virus dilué, la tuberculose s'est généralisée 3 fois, elle est restée dans les ganglions 5 fois, elle a échoué 4 fois; avec le virus chauffé, elle s'est généralisée 2 fois, elle est restée dans les ganglions 5 fois, elle a échoué 9 fois.

Présentés en bloc, ils n'indiquent pas une grande différence entre l'influence du chauffage et celle de la dilution, sinon un plus grand nombre d'échecs après le chauffage ; mais examinés méthodiquement, en distinguant entre les animaux, ils sont des plus instructifs. Je vais en constituer un tableau, dans lequel + représentera les cas où la tuberculose s'est généralisée, ± ceux où elle n'a pas dépassé le point d'inoculation (lapin) ou les ganglions sous-lombaires (cobaye), 0 les insuccès, et ? les animaux morts prématurément et accidentellement qui ne pouvaient donner aucun résultat intéressant.

DILUTION		CHAUFFAGE A 60°	
Au 20° :		*Pendant* 15 *minutes :*	
1er cobaye +	1er lapin ?	1er cobaye +	1er lapin 0
2e cobaye ±	2e lapin +	2e cobaye +	2e lapin 0
Au 40° :		*Pendant* 30 *minutes :*	
1er cobaye 0	1er lapin +	1er cobaye 0	1er lapin 0
2e cobaye ±	2e lapin ±	2e cobaye ±	2e lapin 0
Au 100° :		*Pendant* 40 *minutes :*	
1er cobaye ±	1er lapin ?	1er cobaye ±	1er lapin ?
2e cobaye ±	2e lapin 0	2e cobaye ±	2e lapin 0
		Pendant 60 *minutes :*	
		1er cobaye ±	1er lapin 0
		2e cobaye ±	2e lapin 0

Ce tableau démontre que la dilution a eu son effet habituel, c'est-à-dire a disséminé au hasard les cas positifs et les cas négatifs ; moins de lapins que de cobayes sont devenus tuberculeux, parce que le lapin est moins tuberculisable que le cobaye, ce que nous savions déjà.

La seconde colonne du tableau nous offre des résultats plus intéressants ; aucun des lapins n'a été infecté même localement, tandis que tous les cobayes, sauf un, ont eu des signes plus ou moins manifestes de tuberculose.

Donc, en diluant le virus, c'est-à-dire en raréfiant les bacilles de la matière tuberculeuse, je n'ai pu reproduire artificiellement les effets de la scrofule, tandis qu'en atténuant le virus tuberculeux par un chauffage à 60° pendant 15 minutes ou plus, j'ai obtenu une matière dont les effets sont identiques à ceux de la scrofule, c'est-à-dire un virus qui tuberculise le cobaye sans pouvoir infecter le lapin par la voie sous-cutanée. L'atténuation était réelle, puisque sur le cobaye la tuberculose ne s'est généralisée qu'une fois sur 8.

Je crois être en droit de conclure de cette expérience, rapprochée de celles que je vous ai déjà exposées, que la scrofule est une affection virulente identique, quant à son origine, à

la tuberculose, mais formant une variété de celle-ci dans laquelle le virus tuberculeux est atténué et fixé dans sa virulence de manière à constituer une sorte de race.

A la notion de la quantité du virus, je substitue donc ici celle de la qualité.

J'avouerai sans peine que cette question n'est qu'ébauchée, qu'elle nous réserve encore des surprises, et qu'il serait bon d'expérimenter encore sur une large échelle.

Néanmoins, j'affirme dès aujourd'hui que le diagnostic expérimental de la scrofule est presque toujours confirmé par l'observation subséquente des malades qui fournissent le virus. Toutes les fois qu'une lésion humaine ne pourra tuberculiser le lapin par le tissu conjonctif, elle aura bien peu de chances de se généraliser sur son porteur. Par conséquent, ce mode de diagnostic expérimental devrait entrer dans la pratique des cliniques chirurgicales où il serait d'un grand secours tant pour établir le pronostic que pour décider la nature du traitement. On ne fera d'ailleurs qu'appliquer à la tuberculose de l'espèce humaine ce qui se fait depuis longtemps en médecine vétérinaire pour le diagnostic de la morve latente.

QUATORZIÈME LEÇON

SCROFULE ET TUBERCULOSE. — ESSAI DE DIFFÉRENCIATION EXPÉRIMENTALE (*Suite et fin*)

Production d'emblée de tuberculoses chirurgicales, avec un virus atténué. — Expériences de MM. Courmont et Dor. — Synthèse des faits analysés dans la précédente leçon.

Je crois vous avoir démontré, par des expériences probantes, que les lésions de la tuberculose humaine, dites locales, recèlent un virus moins énergique que les lésions viscérales. Vous m'avez vu faire l'analyse de cette question au moyen de l'inoculation comparée à des animaux d'espèces différentes qui révèle, à n'en pouvoir douter, la faible virulence des tuberculoses chirurgicales. Je veux aujourd'hui vous fournir la preuve synthétique que la virulence des tuberculoses localisées réside dans la qualité des bacilles producteurs. Effectivement, il est possible de faire d'emblée, par l'inoculation aux animaux, une affection tuberculeuse locale, chirurgicale en un mot, à l'exclusion de toute lésion viscérale, si l'on a soin de se servir d'un virus atténué. On peut en somme reproduire expérimentalement les faits que la clinique place sous vos yeux. C'est avec la plus vive satisfaction que j'ai vu sortir de mon laboratoire cette démonstration complémentaire des idées que je soutiens depuis quelques années.

Avant les expériences auxquelles je viens de faire allusion, on avait bien constaté quelquefois, sur des animaux inoculés, des lésions tuberculeuses localisées, mais la signification de ces observations n'avait pas, comme vous allez pouvoir en

juger, un grand intérêt quant à l'origine de la scrofule.

En 1878, Max Schüller a obtenu des tuberculoses localisées chez des animaux infectés, en traumatisant une jointure. C'était simplement démontrer l'influence du traumatisme sur la localisation d'une maladie infectieuse depuis longtemps admise.

En 1889, M. Bouchard a rapporté l'histoire d'un lapin inoculé avec de la tuberculose, qui offrit à l'autopsie une association de lésions viscérales et articulaires : les poumons, la rate, le foie, les ganglions et plusieurs grandes articulations étaient le siège de tubercules. C'était un cas d'arthrite compliquant une tuberculose classique viscérale.

Dernièrement, en 1891, MM. Cadiot, Gilbert et Roger ont montré un lapin vivant qui présentait tous les signes des arthrites fongueuses; cet animal appartenait à un lot de lapins inoculés, dont plusieurs étaient déjà morts avec de la tuberculose viscérale.

Au point de vue qui nous occupe, bien plus intéressantes sont les expériences de MM. Courmont et Dor; car elles ont démontré la possibilité de produire artificiellement sur le lapin, sans traumatisme préalable, des arthrites tuberculeuses, primitives, non compliquées de tuberculose viscérale. Il suffit pour cela de se servir d'un virus très atténué et d'observer les animaux pendant assez longtemps. MM. Courmont et Dor ont fait à ce sujet deux communications à la Société de Biologie, le 22 novembre 1890 et le 21 février 1891; ils ont publié leur travail définitif dans les Annales de l'Œuvre de la tuberculose, en 1891.

Les 5 lapins dont je vais vous faire l'histoire se décomposaient ainsi : 3 témoins et 2 vaccinés, l'un de ces derniers n'ayant reçu aucune influence bienfaisante de la vaccination, l'autre n'ayant subi qu'un retard dans l'évolution de ses arthrites.

MM. Courmont et Dor, dans un but spécial, avaient inoculé cinq lapins dans le système veineux, du 31 mars au 27 avril 1890, avec des doses, variant de 4 gouttes à 1/2 centimètre cube, d'une culture de bacilles tuberculeux aviaires *extrêmement atténués*. Trois de ces animaux étaient âgés de quatre mois et pesaient de 1000 à 1125 grammes ; les deux autres étaient âgés de huit mois environ et pesaient de 1700 à 1900 grammes.

Jusqu'au mois d'août, les 5 lapins ont grandi régulièrement ; leur poids s'est élevé jusqu'à 2 et 3 kilogrammes. Pendant toute cette période de quatre ou cinq mois, on n'a noté aucun symptôme de tuberculose. Mais, à partir du 1er septembre, tous commencèrent à maigrir et, dès cette époque, trois d'entre eux présentèrent des symptômes manifestes d'arthrites multiples. La même constatation fut faite sur les deux autres le 20 septembre.

Du 20 septembre au 14 novembre, quatre moururent dans un état de maigreur considérable ; le cinquième fut sacrifié le 10 novembre, en très bon état encore, afin d'étudier la constitution des lésions au début.

Chacun de ces lapins offrait plusieurs arthrites fongueuses :

N° 1 : Genou gauche, coude gauche, épaule droite.

N° 2 : Genou droit, coude gauche, articulation tibio-tarsienne droite.

N° 3 : Genou droit, les deux coudes, articulation tibio-tarsienne gauche.

N° 4 : Genou droit.

N° 5 : Coude gauche. Articulation tibio-tarsienne droite.

Soit, en tout, 13 arthrites sur 5 animaux.

Le genou et le coude étaient les articulations les plus malades ; la hanche est toujours restée indemne.

Les symptômes locaux présentés par ces animaux pendant leur vie étaient les suivants : gonflement considérable de l'ar-

ticulation malade, masses molles périarticulaires, faisant saillie sous la peau et donnant une sensation de fausse fluctuation; mouvements normaux conservés, sans grande douleur; mouvements latéraux assez étendus, mais quand on les provoquait, ils s'accompagnaient de douleur et de craquements donnant l'impression très nette que les cartilages étaient en partie détruits.

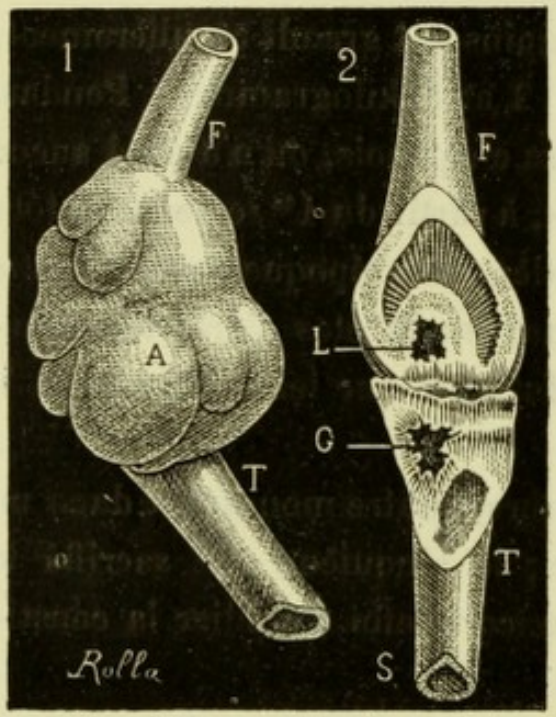

Fig. 14. — Tumeur blanche expérimentale du lapin, d'après MM. Courmont et Dor (réduite de 1/3).

1, tumeur blanche du genou dépouillée des parties molles avoisinantes : A, tumeur fongueuse ; F, fémur ; T, tibia ; 2, genou, les parties molles ont été enlevées et les os sectionnés obliquement : F, fémur ; T, tibia ; L, cavité tuberculeuse du fémur ; G, cavité tuberculeuse du tibia.

L'autopsie ne put déceler chez aucun des 5 lapins la moindre trace de tuberculose viscérale ; tous les organes étaient absolument sains.

Quant aux arthrites, diagnostiquées sur le vivant, elles présentaient, ainsi que l'ont affirmé MM. Ollier et L. Tripier, et comme vous allez vous en rendre compte, de superbes types de tumeurs blanches absolument comparables aux arthrites fongueuses de l'homme. La peau et les masses musculaires environnantes étaient intactes. Après l'ablation de ces dernières, l'articulation apparaissait volumineuse, noyée dans une tumeur unissant comme un manchon les deux extrémités osseuses (Voyez fig. 14). Cette tumeur molle et blanche était constituée par dix ou douze poches adhérentes entre elles: les unes pleines de caséum, véritablement fluctuantes; les autres pleines de fongosités, présentant de la fausse fluctuation ; d'autres enfin remplies de grains riziformes donnant une sensation de froissement. Le contenu était donc variable : ca-

séum, pus, fongosités, grains riziformes. Les grains riziformes, qui ont été rencontrés dans deux cas, étaient identiques à ceux qu'on observe chez l'homme; quelques-uns étaient libres; d'autres étaient encore appendus à la synoviale par un pédicule comme de véritables polypes fongueux.

La paroi des poches n'était autre que la synoviale notablement épaissie; la surface interne était très vasculaire et recouverte des franges typiques des synovites fongueuses. Tandis que les poches les plus volumineuses appartenaient à la synoviale articulaire, quelques autres formaient un petit manchon fongueux indépendant autour d'un tendon. Ces dernières s'étaient nettement formées aux dépens de synoviales tendineuses.

Les cartilages articulaires étaient presque complètement détruits; en tout cas, dépolis, vascularisés, recouverts de bourgeons charnus et se détachant très facilement de l'os.

Les extrémités osseuses frappaient d'abord par l'augmentation de leur volume; elles présentaient à la section un certain nombre de petites cavités tuberculeuses remplies de caséum, ou complètement closes ou communiquant avec l'articulation (Voyez fig. 14). La paroi de ces cavités était formée par du tissu osseux éburné, entouré de couches de nouvelle formation.

Le lapin qui avait été sacrifié au début de son affection a donné lieu à une constatation intéressante; trois des articulations, qui paraissaient saines au premier abord, présentaient des lésions tuberculeuses synoviales en l'absence de toute lésion osseuse. Le début des tumeurs blanches expérimentales avait donc eu lieu par la synoviale.

Les préparations histologiques ont montré des bacilles tuberculeux dans le caséum, dans les fongosités et dans les tubercules intra-osseux; de plus, elles ont mis en évidence des tubercules typiques et même quelques petits séquestres.

Aucun de ces lapins n'a présenté la moindre trace de tuber-

culose viscérale; ils étaient en somme uniquement atteints de lésions chirurgicales.

En résumé, vous le voyez, MM. Courmont et Dor ont reproduit expérimentalement, sans traumatisme préalable, des lésions tuberculeuses locales comparables en tout point à celles qu'on rencontre chez l'homme. Malgré la longue incubation de l'infection, ces lésions étaient restées obstinément localisées au système locomoteur.

La culture de bacilles tuberculeux aviaires employée par ces expérimentateurs était considérablement atténuée. La simple observation des cinq lapins précédents suffirait à le démontrer, car l'inoculation intraveineuse d'un demi-centimètre cube de culture ordinaire aurait tué ces animaux dans le premier mois, avec des lésions viscérales du type Yersin. Mais je vais vous en donner d'autres preuves.

Introduite sous la peau, chez le lapin et le cobaye, *à n'importe quelle dose*, cette culture était incapable d'engendrer la tuberculose; il fallait, pour obtenir des lésions viscérales, injecter de 3 à 6 centimètres cubes dans le péritoine de ces animaux.

Après son passage pendant sept mois dans l'organisme des lapins porteurs des tumeurs blanches, le virus tuberculeux subit une exaltation et l'inoculation ne donna plus lieu aux mêmes phénomènes.

Avec les cultures obtenues en ensemençant le caséum des tumeurs blanches, on fit des expériences qui démontrèrent l'accroissement de la virulence.

Ainsi l'inoculation intra-veineuse chez le lapin tua cet animal en treize jours avec les lésions viscérales qui ont été signalées par M. Yersin (1); l'inoculation sous-cutanée à des lapins et à

(1) Le bacille tuberculeux *aviaire* peut donc, suivant son degré de virulence, produire *par inoculation intra-veineuse chez le lapin* soit le type Yersin, soit de *véritables tubercules* si la survie est suffisante. La barrière qu'on a voulu élever à ce point de vue entre la tuberculose aviaire et la tuberculose humaine n'a

des cobayes produisit chez ces derniers les lésions tuberculeuses classiques de Villemin étendues aux ganglions, à la rate, au foie, aux poumons (1).

Après leur passage par le lapin, les bacilles tuberculeux atténués avaient donc récupéré la propriété de tuer rapidement le lapin par inoculation intra-veineuse, et de produire chez le cobaye par l'inoculation sous-cutanée les lésions classiques de la tuberculose expérimentale. Néanmoins, les lapins inoculés sous la peau résistèrent complètement; de sorte que, au point où en était la virulence des cultures, le cobaye et le lapin se comportaient vis-à-vis d'elles comme vis-à-vis des tuberculoses chirurgicales humaines. Par conséquent, bien que les bacilles soient d'origine aviaire, ils ont agi comme des bacilles de tuberculose humaine atténuée. Ils ont trouvé chez le cobaye un terrain d'évolution plus propice que chez le lapin. Je reviendrai sur cette particularité à propos de la tuberculose aviaire qui est pour moi une simple race de la tuberculose bacillaire de Koch.

Les fongosités inoculées par la voie sous-cutanée se comportèrent de la même manière, c'est-à-dire ne tuberculisèrent que les cobayes à l'exclusion des lapins.

En résumé, la culture primitive était atténuée, puisque, incapable de produire des lésions tuberculeuses viscérales chez le lapin ou le cobaye, qu'elle soit introduite par la voie veineuse ou par la voie sous-cutanée, elle a pu, après un passage prolongé sur le lapin, produire les lésions viscérales classiques chez ces animaux.

MM. Courmont et Dor ont donc, comme je vous le disais au début de cette leçon, fait la preuve synthétique de mon affir-

donc pas de raison d'être. D'ailleurs, MM. Courmont et Dor sont même arrivés à produire de véritables généralisations tuberculeuses chez le lapin par l'inoculation intra-veineuse de bacilles aviaires. Voir les leçons sur la tuberculose aviaire.

(1) Le cobaye est donc *tuberculisable* par la voie sous-cutanée avec des *bacilles aviaires*, contrairement à ce qu'on a prétendu.

mation que les tuberculoses locales primitives sont dues à un virus plus atténué que les tuberculoses viscérales.

Au mois de février 1891, MM. Grancher, H. Martin et Ledoux-Lebard nous ont appris que des cultures de bacilles tuberculeux aviaires volontairement atténuées avaient donné entre leurs mains des tuberculoses expérimentales fréquemment compliquées de lésions locales. L'inoculation de doses très minimes de virus actif leur a donné des résultats analogues.

Après toutes les expériences que je viens de résumer, je pense avoir le droit de conclure que les tuberculoses locales primitives sont le plus souvent l'œuvre de bacilles atténués, avant ou après leur introduction dans l'organisme. Si les bacilles sont atténués avant leur inoculation, on peut assister à l'éclosion directe de tuberculoses locales primitives; si le virus s'atténue dans les lésions viscérales, on peut assister à l'éclosion de tuberculoses locales secondaires, ce qui est plus rare.

Réciproquement, sous des influences que nous ne connaissons pas encore, le virus peut s'exalter dans une lésion locale et devenir apte à envahir les viscères. Ce dernier cas se rencontre assez souvent en clinique, et ce sont des faits bien connus de cet ordre que rapportait encore Haller, de Kiel, à l'assemblée des naturalistes allemands à Heidelberg, en 1889, lorsqu'il disait avoir vu des lésions ganglionnaires, muqueuses, testiculaires, se généraliser.

D'ailleurs, toutes les fois qu'il s'agit de l'atténuation d'un virus, on peut être certain qu'il existe toute une gamme de degrés dans son activité. Il faut donc s'attendre à trouver des tuberculoses locales plus ou moins virulentes : les unes (et c'est la grande majorité) dues à des bacilles très atténués représenteront le type des lésions scrofuleuses; les autres, renfermant des bacilles moins atténués, auront une plus grande tendance à la généralisation.

En résumé, les lésions scrofuleuses résultent des bacilles les moins virulents, les lésions viscérales contiennent au contraire des bacilles très virulents, et les lésions tuberculeuses locales primitives reconnaissent pour cause des bacilles dont la virulence comprend tous les degrés intermédiaires à ces deux extrêmes.

QUINZIÈME LEÇON

TUBERCULOSE AVIAIRE

Historique. — Premières recherches de MM. Arloing et L. Tripier. — Observations de MM. Larcher, Ribbert, Cornil et Méguin, Nocard, etc. — Principaux caractères assignés aux lésions de la tuberculose aviaire. — Tentatives d'inoculation pour rechercher la parenté de la tuberculose aviaire avec la tuberculose humaine : Straus et Wurtz, Rivolta, Cadiot, Gilbert et Roger, etc.

Je tiens à vous entretenir d'une façon toute particulière de la tuberculose des gallinacés. La maladie revêt, en effet, chez ces animaux des allures toutes spéciales tant au point de vue des bacilles qui engendrent les lésions qu'à celui de la structure de ces lésions elles-mêmes, sans parler de l'intérêt que nous avons à savoir si les volailles tuberculeuses peuvent être une source de contagion pour l'homme. Enfin nous devons examiner et discuter avec soin les nombreux travaux qui ont paru récemment sur cette question et dont la plupart tendraient à séparer complètement la tuberculose aviaire de la tuberculose humaine ou bovine, et à restreindre par conséquent à la première tous les résultats obtenus par les expérimentateurs qui se sont servis pour leurs études de cultures de bacilles aviaires.

L'histoire de la tuberculose aviaire peut se diviser en deux périodes bien distinctes, la première allant de 1873 à 1890 pendant laquelle on découvre cette affection et on la rattache à la tuberculose bacillaire de Koch, la seconde s'étendant de 1890 à l'heure actuelle, entièrement occupée par des travaux mettant plutôt en évidence les différences qui séparent la tuberculose aviaire de cette dernière. Je crois que nous touchons à

l'aurore d'une troisième période qui verra la tuberculose aviaire prendre place dans le même cadre que la tuberculose humaine ou bovine.

La première période a été inaugurée par les expériences que nous avons faites, M. L. Tripier et moi, en 1873. Je ne dirai pas que nous avons découvert cette maladie, car elle avait été certainement déjà vue, mais, pour la première fois, nous avons attiré l'attention sur elle et démontré sa nature virulente en la propageant par ingestion.

Le 19 décembre 1871, nous eûmes l'occasion d'observer un premier cas sur le poulet. Un de ces volatiles, destiné à l'alimentation, se trouva porteur de nombreuses granulations jaunâtres dans le foie et de quatre tumeurs, grosses comme des noisettes, fixées sur l'intestin grêle et le cæcum; enfin une cinquième tumeur grosse comme un petit œuf était appendue à l'origine du cæcum. L'histologie nous démontra que ces lésions avaient de grandes analogies avec celles de la pommelière; cependant, comme la tuberculose des volailles n'était décrite nulle part, nous hésitâmes à conclure en faveur de cette affection plutôt qu'en faveur de la leucémie. Penchant davantage vers la tuberculose, et nous trouvant en pleine période de discussion sur la tuberculisation par ingestion, nous réduisîmes en pâtée les lésions du poulet et nous les fîmes ingérer à un coq. Au bout de soixante-quinze jours, cet animal mourut, très maigre, avec un fin semis tuberculeux dans le foie; l'histologie nous montra que nous avions encore affaire à des lésions tuberculeuses.

Le deuxième cas que j'étudiai avec M. L. Tripier date du 7 mai 1873. Un poulet, provenant de la même ferme que le précédent, soupçonné de tuberculose à la suite d'un amaigrissement considérable, nous fut livré. Il présentait des lésions intestinales identiques à celles que nous avions déjà constatées une première fois; des lésions hépatiques coïncidant avec une

hypertrophie de l'organe, des masses caséeuses dans le poumon droit et des granulations jaunâtres, crétacées, dans le tissu conjonctif. Nous suivîmes la même marche qu'en 1871, et nous fîmes ingérer ces lésions à un autre poulet, à de jeunes moineaux et à de jeunes serins ; trente-cinq à cinquante jours plus tard, tous ces oiseaux mouraient avec des tubercules dans la rate et dans le foie. Nous reproduisons ici une granulation tuberculeuse développée dans le foie d'un serin soumis à l'ingestion (fig. 15).

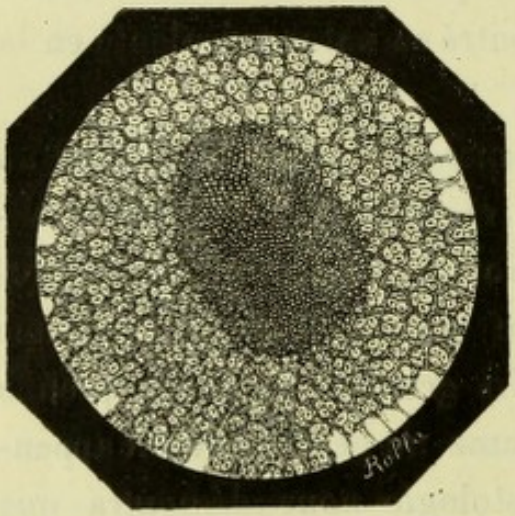

Fig. 15. — Tubercule du foie du serin, développé à la suite de l'ingestion de lésions tuberculeuses de poulet, d'après MM. Arloing et L. Tripier.

Nous pensions bien à ce moment avoir observé la tuberculose du coq et confirmé les expériences de M. Chauveau sur la tuberculisation par ingestion, lorsque certaines lésions que présentait le deuxième poulet vinrent nous égarer. Celui-ci portait dans l'œsophage des kystes ovifères d'helminthes ; des fragments de nématodes se voyaient même nettement dans les coupes de cet organe. Y avait-il une relation entre ces kystes et les granulations tuberculeuses viscérales ? Nous fûmes assez perplexes pour vouloir recourir aux lumières de M. Balbiani, qui crut apercevoir dans les pièces que nous lui envoyâmes la plupart des formes et des états d'évolution de la *Gregarina falciformis*. Cette constatation nous empêcha de conclure formellement en faveur de la tuberculose. Nous nous contentâmes de dire que nous avions observé une maladie parasitaire du poulet, à localisation presque entièrement viscérale, offrant, par la forme de ses lésions, de grandes analogies avec la tuberculose ou même la leucémie, et se transmettant en tous

cas, par la voie digestive, aux animaux de même espèce.

Vous voyez combien, obsédés par une apparence, nous avons été près de la vérité sans oser la regarder en face ; les œufs de nématodes et la grégarine de M. Balbiani ont retardé de dix ans la découverte de la tuberculose des Gallinacés. Nous avons eu le tort de ne pas examiner avec soin toutes les hypothèses plausibles et capables d'expliquer la présence de ces œufs de nématodes dans l'œsophage du poulet, et surtout de ne pas tenir assez compte de la transmission de la maladie par ingestion.

Quelque temps après, M. Larcher rencontra chez le poulet des lésions analogues à celles que nous avions décrites ; toutefois la question sommeilla jusqu'à la découverte de Koch.

En 1883, Ribbert trouve de nombreux bacilles dans les tubercules hépatiques et spléniques d'une poule et reproduit des lésions tuberculeuses en inoculant une poule saine dans le péritoine. La même année, M. Babès voit des bacilles dans des tubercules de poule et prétend même qu'ils se colorent plus facilement que ceux de l'homme. En 1884, M. Koch confirme ces faits dans son grand travail.

L'année suivante, paraît, dans le journal de Ch. Robin, un mémoire de MM. Cornil et Mégnin ; ces auteurs, ayant observé une série de poules et de faisans tuberculeux, ont constaté la présence des bacilles dans les lésions et ont tuberculisé des poules par inoculation ; l'inoculation au cobaye a donné un résultat douteux.

En 1885 encore, M. Nocard voit des bacilles dans les tubercules des gallinacés et les cultive sur du sérum additionné de sucre ; il infecte le lapin et le cobaye avec ses cultures.

A partir de cette expérience, l'existence de la tuberculose des gallinacés ne fait plus de doutes. Les travaux de Cagny, Böllinger, Cadiot, Pauly, Zürn, Reimann, etc., complètent la question et l'enrichissent de détails intéressants.

Les lésions tuberculeuses des gallinacés offrent quelques

particularités curieuses. Elles sont habituellement cantonnées dans la cavité abdominale, et n'envahissent que rarement les poumons. Moulé rapporte trente-huit observations de Reimann, où les lésions étaient réparties de la manière suivante:

Rate et foie	dans	14 cas.
Intestin	»	12 —
Foie et intestin	»	6 —
Intestins et poumons	»	6 —
Poumons	»	4 —

Elles ont un aspect granuleux, une teinte jaunâtre, rappelant les lésions de la pommelière. Leur développement dans le foie ou dans les poumons n'offre rien de particulier, tandis qu'il est tout à fait spécial dans l'intestin. Le point de départ de l'édification tuberculeuse siège dans la muqueuse qui est souvent ulcérée. La lésion grossit et vient saillir sous le péritoine. Quelquefois elle atteint un tel développement qu'elle occupe presque toute la cavité abdominale; dans ce cas, elle déplace les organes et se montre reliée à l'intestin par un véritable pédicule. Je vous ai montré dans mon laboratoire une tumeur tuberculeuse, ainsi appendue à l'intestin, qui pesait plus de 600 grammes (voyez fig. 16 et 17).

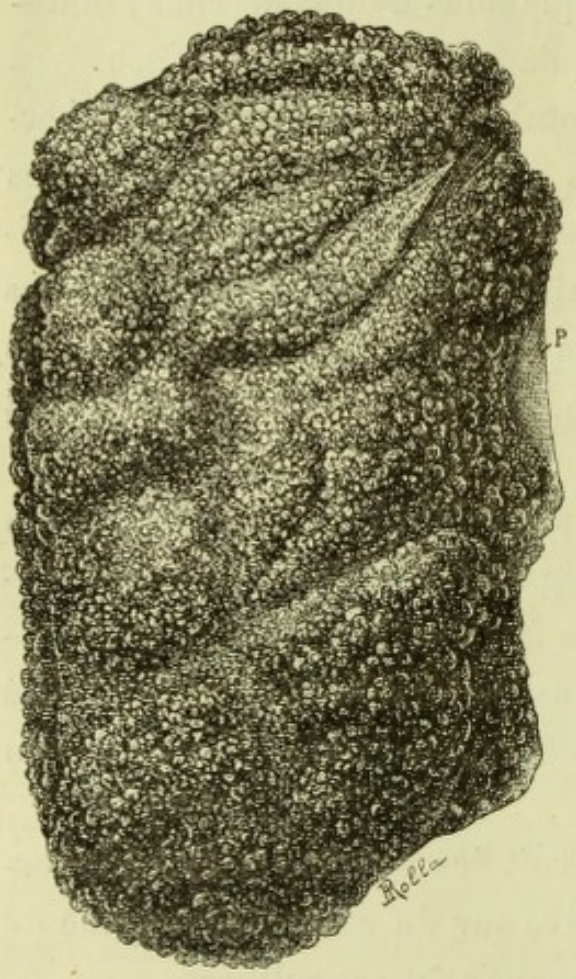

Fig. 16. — Surface d'une masse tuberculeuse appendue à l'intestin d'une poule (1/3 de la grandeur naturelle).

Ces lésions se calcifient fréquemment. Elles sont généralement pauvres en cellules géantes. Les bacilles occupent de

grosses cellules à noyau unique ou des leucocytes dans les vaisseaux, puis, lorsque l'évolution tuberculeuse est plus avancée, non seulement les vaisseaux plus ou moins altérés du tubercule, mais aussi les fissures de la matière caséeuse. Dans les masses calcifiées, les bacilles forment des amas dans les fentes jusqu'aux bords de la préparation où ils sont entraînés par les manipulations. On est frappé, lorsqu'on examine des coupes colorées de ces tubercules, par l'abondance et le fourmillement des bacilles qui sont partout, dans presque toutes les cellules où ils forment de superbes masses rayonnantes. Ces détails sont assez difficiles à exposer, mais ils sont très nettement rendus dans les figures publiées par MM. Cornil et Mégnin, figures reproduites dans l'ouvrage de MM. Cornil et Babès.

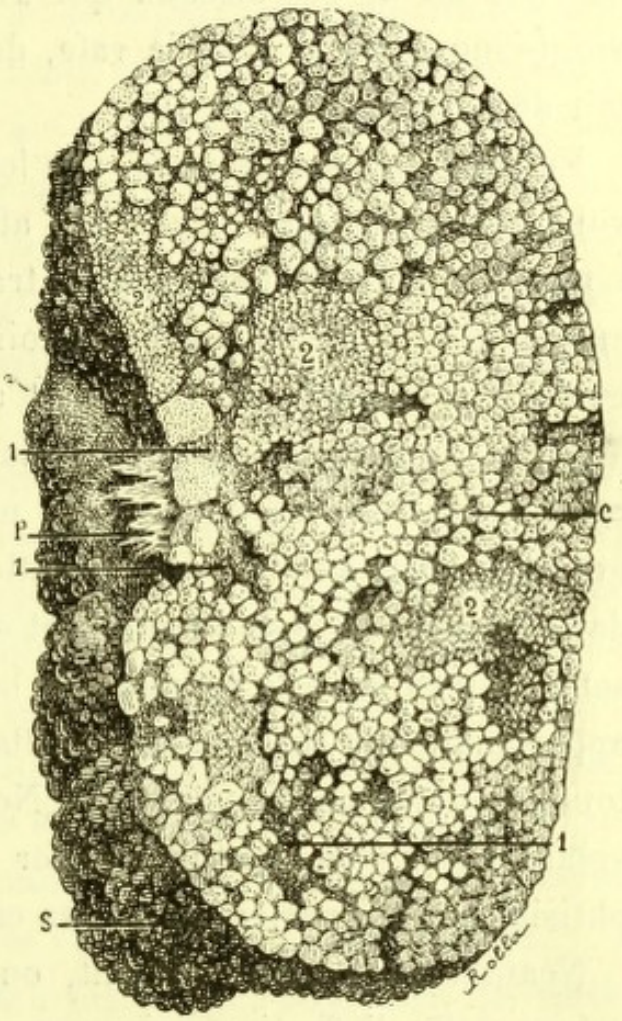

Fig. 17. — Coupe médiane à travers la masse tuberculeuse de la figure 16 (1/3 de la grandeur naturelle).

Il arrive souvent que le foie, au lieu de présenter des tubercules, est simplement hypertrophié et pâle, comme s'il était en voie d'infiltration graisseuse. M. Moulé a montré que la pulpe dans les points les plus pâles renferme des milliers de bacilles. Vous comprenez combien il est important, au point de l'hygiène alimentaire, de ne pas confondre des volailles tuberculeuses avec des volailles à foie gras; la distinction est

généralement facile, les volailles tuberculeuses offrant une maigreur qui contraste avec l'aspect du foie.

M. Nocard a reproduit expérimentalement ces altérations du foie, en injectant quelques gouttes d'une culture de bacilles tuberculeux dans les veines d'un coq. Il a montré au Congrès de 1888 un de ces oiseaux qui avait perdu 650 grammes en vingt-cinq jours et dont la rate, décuplée de volume, fourmillait de bacilles non sporulés.

En 1888, on savait donc, par les travaux dont je viens de vous entretenir, qu'il existe une affection tuberculeuse des oiseaux, que cette maladie peut se transmettre par ingestion aux animaux de la même famille (Arloing et L. Tripier) et, par inoculation à la poule, au cobaye et au lapin (Ribbert, Cornil et Mégnin, Nocard), donc à des mammifères. Koch lui-même reconnaissait à cette date que le micro-organisme producteur des tubercules aviaires était identique à celui qu'il avait décrit dans les tubercules de l'homme et du bœuf. On admettait donc sans conteste à cette époque que la tuberculose des gallinacés appartenait à la tuberculose bacillaire de Koch, et il y avait tout lieu de supposer avec Johne, Nocard, Cagny..., etc., que les volailles pouvaient se tuberculiser en ingérant des crachats de phtisiques, sans parler des autres causes de contagion possible.

Néanmoins, chemin faisant, on avait noté quelques différences entre l'affection qui nous occupe et la tuberculose humaine; par exemple, la rareté des lésions pulmonaires, leur pauvreté en cellules géantes, l'abondance des bacilles dans les cellules, la forme courbée et allongée de ceux-ci ainsi que la facilité avec laquelle ils se colorent. Ces différences, qui n'avaient pas même sérieusement attiré l'attention des expérimentateurs, se présentèrent vivement à leur esprit à la suite de la communication de MM. Straus et Wurtz au congrès de la tuberculose, en 1888.

Les résultats obtenus étaient les suivants : Trois poules

nourries pendant sept mois, à l'hôpital Saint-Antoine, avec des pâtées mélangées à des crachats de phtisiques s'étaient conservées en bonne santé et, sacrifiées, furent trouvées complètement indemnes de toute tuberculose. Les bacilles de Koch n'existaient en aucun point de leurs organes et l'inoculation dans le péritoine du cobaye de différents fragments de ces animaux ne donna que des résultats négatifs. Trois autres poules furent présentées vivantes au Congrès par M. Straus ; l'une était soumise au régine des crachats de phtisiques depuis six mois ; une deuxième, depuis sept mois ; une troisième, depuis un an ; cette dernière avait ingéré 50 kilogrammes de crachats. Toutes trois étaient en parfaite santé et l'autopsie ne révéla ni lésions ni bacilles.

Vous comprenez l'effet que produisit le résultat de cette expérience sur l'esprit des membres du congrès. On était à la veille d'un revirement complet dans les idées régnantes sur la tuberculose aviaire. Rivolta, en 1889, donna le premier le signal de ce revirement. Des expériences variées lui avaient montré des différences capitales dans la façon dont se comportent la tuberculose aviaire et la tuberculose humaine inoculées parallèlement à plusieurs espèces animales. Il conclut nettement à la distinction des virus de ces deux maladies.

Ce travail ne fit pas grand bruit, jusqu'au moment où Koch parut ruiner les idées unicistes en se prononçant nettement pour la séparation du virus tuberculeux aviaire et du virus tuberculeux humain. L'auteur de la découverte du bacille de la tuberculose n'avait pas été peu étonné en constatant que certaines cultures de bacilles tuberculeux, qui lui étaient parvenues de différents côtés, étaient plus luxuriantes que les siennes et composées de bacilles plus longs, se colorant plus facilement bien que présentant la réaction caractéristique aux matières colorantes. Il chercha à modifier ses cultures par la chaleur, la lumière et des changements dans la matière nutritive,

de manière à leur communiquer les caractères des précédentes ; mais il ne put parvenir à identifier les bacilles. Le hasard lui donna la clef du problème, le jour où, ayant fait des cultures avec des lésions tuberculeuses de poules, il obtint des colonies semblables à celles qu'on lui avait envoyées.

A ce moment, Mafucci, de Gênes, publia un travail dont je vous parlerai dans un instant, et qui concluait comme celui de Rivolta à la séparation de la tuberculose aviaire d'avec la tuberculose humaine. Aussi, Koch n'hésita-t-il pas, le 4 août 1890, au Congrès de Berlin, « à considérer les bacilles de la tuberculose des poules comme une espèce distincte mais très proche des bacilles de la vraie tuberculose. »

De semblables paroles tombant d'une bouche aussi autorisée firent naître toute une série de travaux tendant à bien établir les caractères spéciaux de la tuberculose des oiseaux. Il arriva ce que l'on voit toujours se produire en pareil cas ; on mit autant d'efforts à mettre en évidence les différences les plus minimes séparant la tuberculose aviaire de la tuberculose humaine qu'on en avait mis auparavant à accumuler les ressemblances. On alla sans mesure d'un extrême à l'autre et on fit trop bon marché, selon moi, de beaucoup de faits antérieurs bien constatés.

On chercha à établir des différences absolues là où elles n'étaient que relatives. C'est ainsi qu'on affirma que tout bacille présentant les réactions colorantes du bacille de Koch, mais capable de végéter dans le bouillon, glycériné ou non, était sûrement d'origine aviaire. Outre que ce fait ne serait pas un caractère suffisant pour différencier deux espèces, je vous rappellerai que M. Koch lui-même a répondu par avance à une telle différenciation, dès 1884. Il suffit de se reporter à son grand travail sur l'*étiologie de la tuberculose* pour voir qu'il avait déjà à cette époque cultivé en bouillon (non glycériné) le bacille de la tuberculose humaine et bovine. Il est vrai

qu'il faut quelques précautions pour arriver à un pareil résultat. M. Koch recommande de se servir comme semence d'une parcelle de culture sur sérum finement broyée et comme milieu d'un bouillon étalé en couche très mince. Il ajoute ensuite que les bouillons fabriqués avec les viandes les plus diverses sont propices à la végétation du bacille tuberculeux. Vous voyez donc qu'on peut accorder aux bacilles tuberculeux aviaires une plus grande facilité à végéter dans les milieux liquides, mais qu'on ne peut *a priori* attribuer l'origine aviaire à tout bacille tuberculeux qui se cultive en bouillon. Le caractère différentiel existe, seulement il ne doit pas être mis au premier rang. On est d'ailleurs d'accord à l'heure actuelle pour admettre que le bacille tuberculeux de provenance humaine végète en milieux liquides, moins abondamment que le bacille aviaire.

On fit ressortir avec complaisance que le bacille aviaire était plus long et se colorait plus facilement que le bacille humain, qu'il végétait à + 43°, température à laquelle le bacille humain ne se développe pas.

Cela est vrai ; je vous ai montré des cultures obtenues par MM. Courmont et Dor dans de l'eau glycérinée, contenant quelques individus extrêmement longs ; mais une telle différence ne dépasse pas les limites admises dans la variabilité des formes microbiennes d'autant plus que, dans d'autres cultures en milieux liquides, ces expérimentateurs ont observé uniquement des individus courts, la semence ayant été la même dans les deux cas (voy. fig. 18, p. 184). C'est ainsi que M. Rœser a fait dans mon laboratoire avec le bacille typhique des expériences confirmant pleinement celles de beaucoup d'auteurs, spécialement Charrin et Guignard, qui ont vu avant lui combien la forme est facile à modifier par l'influence du milieu ou des agents extérieurs. Il a constaté que le bacille typhique peut s'allonger énormément si on le cultive à de hautes températures. Je vous le répète, les variations de longueur sont des

caractères peu importants pour la différenciation des microbes; quant à la limite de température, c'est une propriété des plus variables et conséquemment d'une importance secondaire pour caractériser une espèce. Vous savez qu'en chauffant légèrement un échantillon de *B. coli communis*, M. Rodet a pu abaisser la limite de température de végétation de ce microbe, au point de la rendre égale à celle du B. d'Eberth; dès lors deux races d'une même espèce peuvent avoir des échelles différentes de températures eugénésiques.

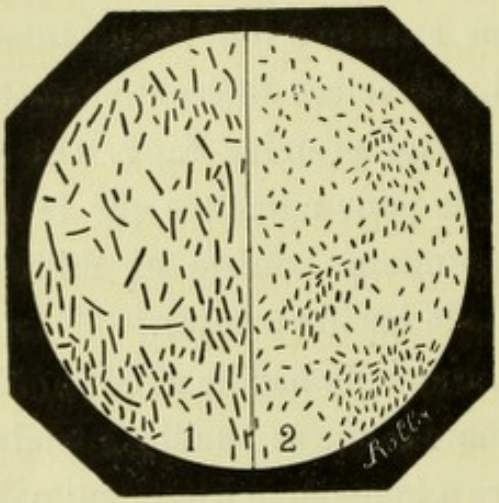

Fig. 18. — Cultures liquides de bacilles tuberculeux aviaires provenant d'une même souche, d'après MM. Courmont et Dor. Gr. = 450 D.

1, culture à formes longues; 2, culture à formes courtes.

MM. Straus et Gamaléïa, au Congrès de 1891, ont rappelé ces caractères différentiels des cultures, en insistant surtout sur les limites supérieures de température (+ 41° pour le bacille humain et + 43° pour le bacille aviaire) et sur l'aspect macroscopique des cultures; les cultures aviaires étant grasses et luxuriantes, tandis que les cultures humaines sont écailleuses, sèches, peu abondantes. Il n'y a pas là de différences primordiales. D'ailleurs, dans la même séance, M. Grancher ne disait-il pas avoir vu des cultures du bacille humain grasses et des cultures du bacille aviaire écailleuses?

On attribua une grande importance à l'organisation de la lésion, à la structure du tubercule. MM. Cadiot, Gilbert et Roger ont fait une étude histologique très complète. Le tubercule du poulet offre à son centre une matière granuleuse qui se colore en jaune par le picrocarminate d'ammoniaque; cette petite masse est entourée d'une ceinture de cellules épithé-

lioïdes, puis d'un cercle externe de tissu conjonctif. C'est donc une lésion à dégénérescence vitreuse, celle-ci pouvant d'ailleurs envahir les cellules éphithélioïdes à tel point que le tubercule est alors constitué par une masse homogène enkystée dans du tissu conjonctif.

Un tubercule ainsi constitué est certainement différent des tubercules ordinaires, pourtant sommes-nous en présence d'un fait pouvant caractériser une espèce? J'estime que non et je n'en veux pour preuve que la structure du tubercule du faisan étudié également par MM. Cadiot, Gilbert et Roger.

Chez les faisans, le centre du tubercule est formé par des cellules épithélioïdes ; un anneau de tissu conjonctif entoure cet amas et est lui-même circonscrit par une nouvelle couche de cellules épithélioïdes enfermées dans un autre cercle de tissu conjonctif; le tubercule du faisan est constitué par une série de cercles concentriques alternatifs de cellules épithélioïdes et de tissu conjonctif. A la longue, les cellules du centre sont résorbées; le tissu conjonctif prend leur place, laissant quelquefois un petit orifice central qui fait ressembler la coupe d'un tubercule à celle d'un vaisseau. S'il se produit une dégénérescence, elle appartient au type amyloïde.

Vous voyez combien les tubercules du poulet et du faisan, c'est-à-dire de deux gallinacés, bien que produits par un même bacille, le bacille tuberculeux aviaire, peuvent différer l'un de l'autre. Pourquoi s'étonner dès lors de trouver des dissemblances entre les tubercules des mammifères et ceux des oiseaux, et comment vouloir faire d'un caractère anatomo-pathologique aussi variable un critérium important pour séparer deux espèces bacillaires ?

En somme, la tuberculose aviaire se distingue par plusieurs côtés de la tuberculose humaine et bovine, mais aucune des différences sus-indiquées ne me paraît suffisante pour justifier une séparation tranchée.

Cette question de l'unité ou de la pluralité des tuberculoses bacillaires de Koch est des plus importantes; elle intéresse l'hygiéniste au même titre que le savant. L'homme, le bœuf, l'oiseau peuvent devenir tuberculeux. L'identité de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine est une vérité bien démontrée depuis les expériences de M. Chauveau. Le bœuf peut contaminer l'homme, comme ce dernier peut être la cause d'une tuberculose bovine, et je vous dirai dans quelques leçons les conséquences qu'entraîne la certitude d'une semblable possibilité, quant aux mesures législatives à prendre pour assurer la prophylaxie de la tuberculose.

Doit-il en être de même pour la tuberculose aviaire, faut-il proscrire rigoureusement de l'alimentation les volailles tuberculeuses? Je vous ai dit que le foie des poules infectées est souvent hypertrophié et prend l'aspect d'un foie gras, que cet organe fourmille alors de bacilles; les conserves de foie gras qui sont composées avec de pareils éléments sont, suivant l'expression de M. Nocard, de véritables purées de bacilles. Il s'agit de savoir si oui ou non de pareilles préparations peuvent engendrer la tuberculose chez l'homme. Aussi, loin de me contenter d'énumérer simplement toutes les observations contradictoires des expérimentateurs qui se sont récemment occupés de cette question, je m'efforcerai dans la prochaine leçon de les grouper suivant leur importance et d'en faire une critique sévère, afin de bien fixer vos idées sur ce sujet.

SEIZIÈME LEÇON

TUBERCULOSE AVIAIRE (*suite et fin*).

Expériences récentes sur la parenté de la tuberculose aviaire et de la tuberculose humaine. — Inoculation de la tuberculose aviaire aux oiseaux. — Inoculation de la tuberculose des mammifères aux oiseaux. — Inoculation de la tuberculose aviaire aux mammifères. — Travaux de MM. Straus et Gamaléia, Courmont et Dor, Cadiot, Gilbert et Roger. — Conclusion.

Je vous ai montré, dans la leçon précédente, la tuberculose aviaire rattachée d'abord au bacille découvert par Koch dans les lésions humaines, puis, à la suite de recherches récentes, regardée comme une affection à part, comme une tuberculose bacillaire distincte de la tuberculose de l'homme. Vous avez vu avec moi combien sont peu accusés les caractères différentiels tirés de la morphologie, du mode de végétation ou de coloration des bacilles; il me reste à vous entretenir des expériences qui nous engageraient à distinguer les deux tuberculoses surtout d'après leur mode de généralisation chez les diverses espèces animales. Là se trouvera le véritable caractère spécifique, si tant est qu'il existe. Je considère cette seconde partie de la question comme bien plus importante que la première.

Le travail qui a le plus contribué à schématiser les différences qui séparent le bacille tuberculeux aviaire du bacille tuberculeux des mammifères est celui de MM. Straus et Gamaléïa dont je vous ai déjà dit un mot.

Ces expérimentateurs sont ceux qui ont affirmé le plus catégoriquement la dualité des deux tuberculoses; ils vont plus loin que M. Koch, ils estiment que les bacilles aviaires et les

bacilles de Koch constituent « deux espèces tout à fait différentes ». Leurs conclusions sont pour ainsi dire le résumé et le couronnement de la seconde période de l'histoire de la tuberculose aviaire, du règne de la dualité. Dans leurs affirmations, il n'y a pas place, comme dans celle de M. Koch, pour une dissertation théorique sur les termes de races ou de variétés voisines ; les deux bacilles sont « tout à fait différents ». Outre les caractères différentiels tirés de la morphologie et de la biologie des deux bacilles, dont je vous ai déjà entretenus, MM. Straus et Gamaléïa ont cherché à creuser un fossé entre le mode d'action pathogène de ces deux microbes sur plusieurs espèces animales. Pour eux : le bacille humain produit toujours chez le cobaye, le lapin et le chien une généralisation tuberculeuse semblable aux lésions obtenues par M. Villemin, tandis que, quelle que soit la voie d'introduction, il n'a aucune action pathogène sur l'organisme des Gallinacés qui sont « absolument réfractaires » à ses effets; au contraire, le bacille aviaire engendre une belle généralisation chez les Gallinacés et ne produit « jamais de tubercules apparents » chez le cobaye, le chien ou le lapin, à moins que ce dernier animal ait été inoculé dans la chambre antérieure de l'œil.

Vous le voyez, les différences établies par MM. Straus et Gamaléïa sont bien tranchées, et je n'hésite pas à affirmer que si tous les faits cadraient avec les conclusions de ces auteurs, il faudrait absolument séparer le bacille humain du bacille aviaire. Mais, comme je vous le disais en terminant la précédente leçon, je ne me contenterai pas de vous énumérer les travaux des divers auteurs, leurs contradictions, apparentes tout au moins, obscurciraient vos idées et feraient osciller vos convictions ; je les discuterai, car je vous le répète, c'est la seule chance que nous ayons de mettre en relief un caractère important de différenciation.

Je diviserai en trois groupes principaux les expériences qui

ont eu pour but l'étude comparative de l'inoculabilité de la tuberculose aviaire à plusieurs espèces animales. Le premier groupe comprendra *les inoculations de la tuberculose des oiseaux aux oiseaux.*

La tuberculose aviaire se transmet facilement aux gallinacés ; j'ai même démontré avec M. L. Tripier qu'elle est transmissible au serin par la voie digestive. Les inoculations réussissent toujours, que l'on ait employé la voie sous-cutanée, veineuse, péritonéale ou intestinale ; tous les auteurs sont unanimes sur ce point. Quel que soit le mode d'introduction du virus, les lésions sont à peu près exclusivement cantonnées dans l'abdomen. Je vous ai montré les superbes altérations tuberculeuses que MM. Courmont et Dor ont obtenues en tuberculisant la poule au moyen d'une culture d'origine aviaire, par inoculation sous-cutanée et par ingestion. Ces pièces méritent de nous arrêter un instant à cause de certaines particularités intéressantes qu'elles ont offertes. Il s'agit de trois poules qui ont été sacrifiées ou sont mortes trois mois après l'inoculation ; les deux premières avaient reçu le virus dans la cuisse, la troisième avait ingéré quelques centimètres cubes de la même culture liquide. Les deux premières moururent dans un état de maigreur considérable : leur crête était pâle et flasque, les muscles pectoraux notamment avaient à peu près disparu. Le point inoculé était le siège d'une induration manifeste présentant à la coupe une surface jaunâtre, assez dure, non caséeuse. Le tissu conjonctif lâche sous-cutané fourmillait de petits tubercules blanchâtres et crétacés analogues à ceux que M. Léon Tripier et moi avions déjà observés en 1873. Dans l'abdomen, on se trouvait en présence d'un foie énorme pesant 100 grammes, par conséquent cinq fois plus environ qu'un foie normal, et recouvrant toute la masse intestinale ; cet organe était rempli d'un semis très serré de fines granulations tuberculeuses blanchâtres. Les coupes histologiques montraient de nombreux tubercules tranchant brusque-

ment sur le fond normal du foie, par une ligne de contour très nette; ces masses tuberculeuses étaient presque entièrement formées de tissu embryonnaire; au sein de ce dernier se détachaient quatre ou cinq cellules géantes qui fourmillaient littéralement de bacilles (voy. fig. 19). La rate était dans le même état et hypertrophiée au point d'avoir acquis le volume d'une noix. L'intestin était sain. Les deux poumons étaient parsemés de

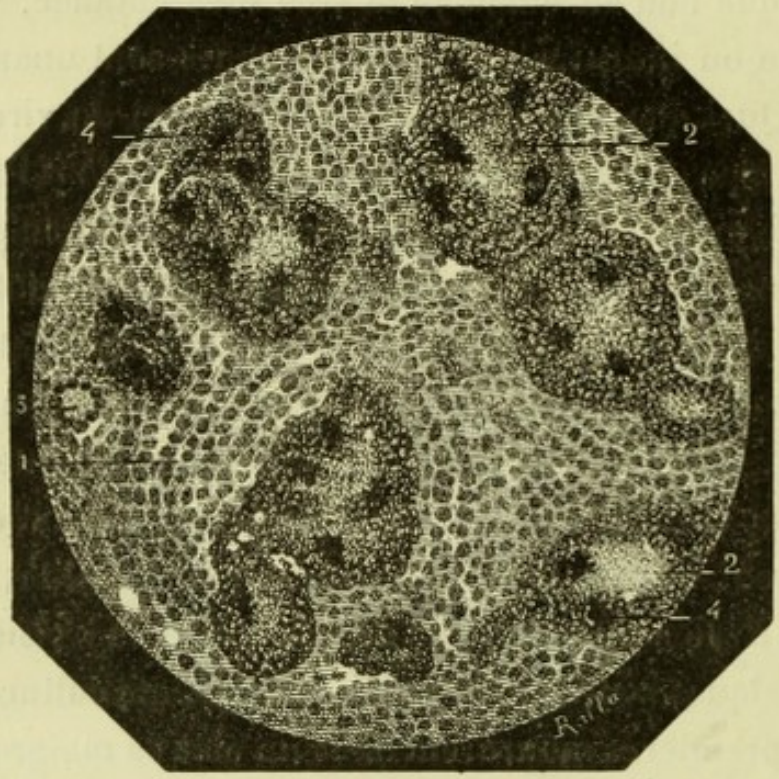

Fig. 19. — Coupe d'un foie tuberculeux provenant d'une poule morte en trois mois à la suite d'une inoculation sous-cutanée de bacilles aviaires, d'après MM. Courmont et Dor. Gr. = 70 D.

1, tissu normal; 2, tubercules; 3, tubercule jeune; 4, amas bacillaires occupant les cellules géantes des tubercules.

nombreuses granulations grises transparentes, offrant au microscope des amas bacillaires considérables.

Il n'y a rien jusqu'à présent qui n'ait été vu par les expérimentateurs sur des poules inoculées avec de la tuberculose aviaire, sauf peut-être l'abondance des granulations pulmonaires.

Mais MM. Courmont et Dor ont constaté de plus la présence d'ostéites tuberculeuses qui méritent une mention spéciale.

Une des poules avait offert, pendant le dernier mois de sa

vie, une boiterie des plus manifestes du membre abdominal droit attribuée d'abord à l'induration du point inoculé. Pendant l'autopsie, le fémur de ce membre se rompit sans effort au niveau du col. Les deux fémurs, sains en apparence sauf la fracture spontanée dont je viens de vous parler, étaient remplis par une moelle rouge sombre ayant la consistance d'une gelée légèrement ramollie et dans laquelle étaient inclus une grande quantité de petits tubercules durs et s'énucléant avec la plus grande facilité sur la pointe du bistouri (voyez fig. 20). La moelle n'était pas adhérente au tissu osseux et pouvait s'extraire en un bloc moulé sur le canal médullaire. Les coupes faites à travers les épiphyses ont montré que les tubercules étaient restés cantonnés dans la moelle diaphysaire, sauf quelques cellules géantes qu'on rencontrait dans la moelle des lacunes voisines de la diaphyse. Il est bien certain néanmoins que le tissu osseux du fémur qui s'est rompu spontanément était altéré. La moelle diaphysaire vers les extrémités supérieures des deux tibias était le siège d'altérations semblables. Les articulations de la hanche et du genou étaient saines; il n'y avait donc pas d'arthrite ; le début avait été franchement osseux. Les os des ailes étaient sains; on ne remarquait pas un seul point de congestion.

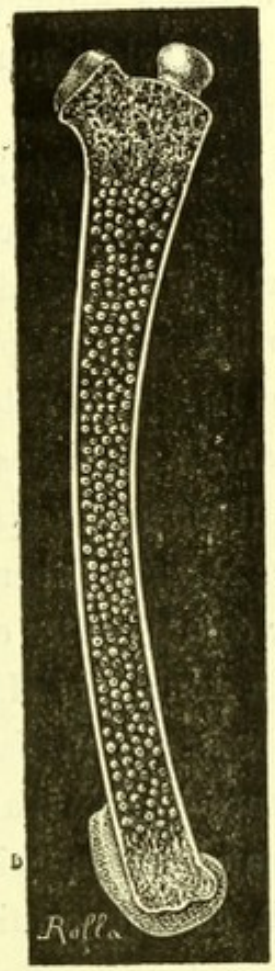

Fig. 20. — Fémur tuberculeux d'une poule morte en trois mois à la suite d'une inoculation sous-cutanée de bacilles aviaires ; d'après MM. Courmont et Dor. Les tubercules sont cantonnés dans la moelle diaphysaire. Grandeur naturelle.

La deuxième poule, bien qu'elle n'eut présenté aucune boiterie pendant sa vie, ni aucune fracture pendant l'autopsie, offrait des lésions osseuses identiques et semblablement distribuées, c'est-

à-dire occupant toute la longueur des deux fémurs et seulement les extrémités supérieures des deux tibias. Il semble donc que la moelle osseuse des poules est un terrain très favorable à l'infection tuberculeuse; mais on peut croire que les tubercules, confinés à l'intérieur de l'os, ont passé souvent inaperçus.

Avec le foie tuberculeux de la première poule, une autre fut inoculée à la cuisse; trois mois après, celle-ci n'était pas morte; elle possédait au contraire un assez bon état général; sacrifiée, elle ne présenta que quelques tubercules disséminés dans le foie, la rate et l'intestin; son état n'était en rien comparable à celui des deux poules précédentes. L'inoculation de la tuberculose aviaire en série sur la poule a donc paru atténuer le virus tuberculeux entre les mains de MM. Courmont et Dor comme entre celles de MM. Cadiot, Gilbert et Roger.

La poule que MM. Courmont et Dor avaient rendue tuberculeuse en lui faisant ingérer 20 centimètres cubes d'une culture liquide n'avait pas sensiblement maigri. Elle fut sacrifiée au bout de trois mois. Le tissu conjonctif lâche sous-cutané était comme celui des précédentes le siège de granulations tuberculeuses calcifiées. Mais le foie et la rate étaient à peine hypertrophiés et ne présentaient pas de tubercules à l'œil nu. L'intestin était parsemé d'un abondant piqueté hémorrhagique qui était une véritable éruption tuberculeuse. Les os étaient sains; les poumons contenaient un assez grand nombre de granulations grises. Le poumon chez cet animal avait donc été atteint avant le foie et la rate, ce qui vous prouve que l'infection tuberculeuse n'a pas chez les poules une marche invariable.

Notez que la voie digestive a été inférieure à la voie sous-cutanée dans les expériences de MM. Courmont et Dor et que l'inoculation en série a paru difficile. Rappelez-vous que sur les quatre poules précédentes, deux ont dû être sacrifiées au bout de trois mois. Il ne faudra donc pas attacher grande impor-

tance à la survie ou à la mort lorsque je vous parlerai des tentatives d'inoculation de la tuberculose des mammifères à la poule.

En somme, tous les expérimentateurs qui ont essayé de propager la tuberculose aviaire sur des poules par n'importe quelle voie ont parfaitement réussi.

Le second groupe d'expériences ayant trait à la propagation de la tuberculose aviaire comprendra les tentatives qui ont été faites pour *infecter des oiseaux avec la tuberculose des mammifères*.

D'une façon générale, qu'il s'agisse de tuberculose humaine ou bovine, et quel que soit le mode d'introduction employé les résultats ont été médiocres. Ni Villemin, ni Colin et Raynal, ni Biffi et Verga, ni Maffucci, ni Straus et Wurtz, ni H. Martin, ni Gotti, ni Rivolta, n'ont réussi à produire une véritable généralisation tuberculeuse chez la poule. Néanmoins, quelques-uns de ces auteurs ont fait des observations intéressantes. Ainsi, Rivolta a trouvé sur des poules inoculées deux mois auparavant dans le péritoine, la matière virulente enkystée, greffée sur une anse intestinale; inoculée à des cobayes, elle infecta ces animaux. Le virus s'était donc conservé intact dans l'organisme de la poule. H. Martin ayant injecté dans le péritoine de fortes doses de matière tuberculeuse a constaté que le sang des poules inoculées était encore infectant pour des mammifères au bout de plusieurs mois; sept mois après l'inoculation, le sang tuberculisait un cobaye sur quatre. L'organisme de la poule est donc un séjour parfaitement habitable pour le bacille de Koch humain. Les phagocytes de la poule n'arrivent pas à le détruire. Vous vous rappelez que MM. Straus et Gamaleïa regardent la poule « comme absolument réfractaire » à la tuberculose des mammifères.

A côté de ces faits négatifs, au point de vue de la généralisation chez la poule de la tuberculose des mammifères, on peut

citer quelques faits positifs. M. Koch lui-même ayant inoculé six poules, quatre pigeons, et deux moineaux avec une culture pure de tuberculose de singe a obtenu sur trois poules, c'est-à-dire sur la moitié des inoculées, une généralisation tuberculeuse occupant l'intestin et le foie. Le fait observé subsiste malgré le changement survenu dans les idées théoriques de M. Koch.

MM. Nocard, Johne, Cagny, ont cité des faits remarquables de contagion sur des poules à la suite de l'ingestion de crachats de phtisiques, faits pratiques qu'il est impossible de rejeter complètement bien qu'ils n'aient pas la rigueur et la valeur des faits expérimentaux.

Enfin, MM. Courmont et Dor, ayant inoculé plusieurs poules avec du virus tuberculeux tant d'origine humaine que d'origine bovine, ont eu des résultats nettement positifs.

C'est ainsi que deux poules inoculées dans la cuisse, l'une avec des lésions humaines, l'autre avec une culture de provenance humaine, et sacrifiées au bout de trois mois, ont présenté une induration au point inoculé semblable à celle que ces expérimentateurs avaient obtenue avec des cultures aviaires. Le tissu conjonctif sous-cutané était parsemé de nombreuses granulations. Le foie et la rate étaient légèrement hypertrophiés et paraissaient sains en apparence. Néanmoins un examen attentif décela à la surface de ces organes un semis de fines granulations tuberculeuses qui, examinées au microscope, furent reconnues pour des tubercules bacillifères. Les os étaient sains, et l'état général de ces animaux assez bon.

Ces deux gallinacés étaient loin en somme de ressembler, quant à la généralisation de leurs lésions, à ceux qui sont infectés avec de la tuberculose aviaire (preuve que leur tuberculose n'était pas spontanée et antérieure à l'inoculation); mais ils présentaient néanmoins des lésions tuberculeuses manifestes.

Une autre poule fut inoculée à la cuisse avec les tubercules hépatiques de la première, c'est-à-dire de celle qui avait été infectée avec du tubercule pulmonaire humain ; sacrifiée au bout de trois mois, elle présenta de belles lésions tuberculeuses qui étaient en somme le résultat d'un deuxième passage de la tuberculose humaine sur l'organisme de la poule.

Le foie contenait une dizaine de gros tubercules faisant saillie à la surface (voy. fig. 21). L'anatomie pathologique microscopique de ces tubercules hépatiques montrait un centre vitreux se colorant en jaune par le picro-carminate d'ammo-

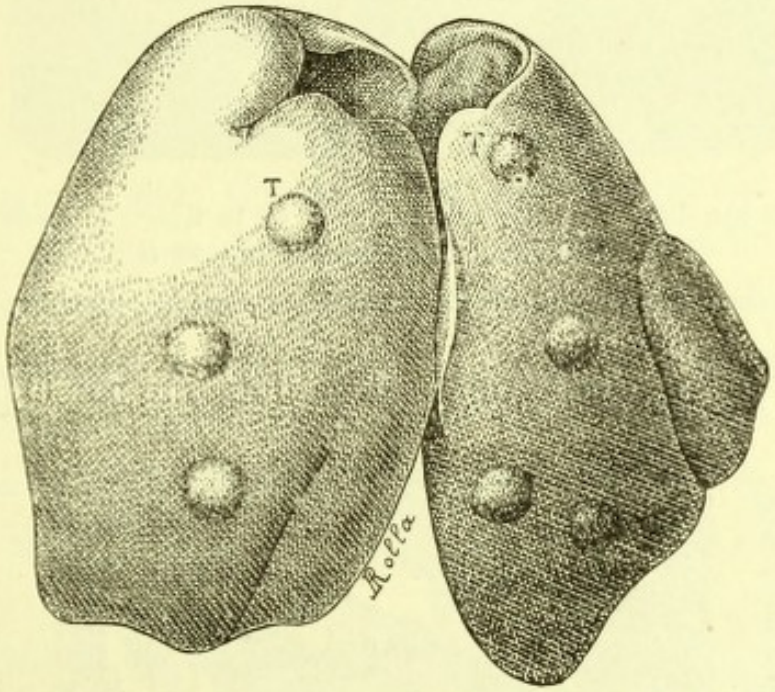

Fig. 21. — Tubercules (T) dans le foie d'une poule inoculée à la cuisse avec de la tuberculose humaine trois mois auparavant (2e passage), d'après MM. Courmont et Dor (grandeur naturelle).

niaque, une zone épithélioïde avec quelques cellules géantes et une zone périphérique embryonnaire (voy. fig. 22 et 23).

La rate offrait trois grosses masses tuberculeuses (voy. fig. 24) ; l'intestin et son revêtement péritonéal étaient parsemés de fines granulations tuberculeuses (voy. fig. 25). Tous ces tubercules contenaient des bacilles caractéristiques. Vous voyez qu'on peut obtenir une série de poules tuberculeuses par l'inoculation sous-cutanée de lésions humaines.

Comparez la poule précédente, qui constitue en somme un

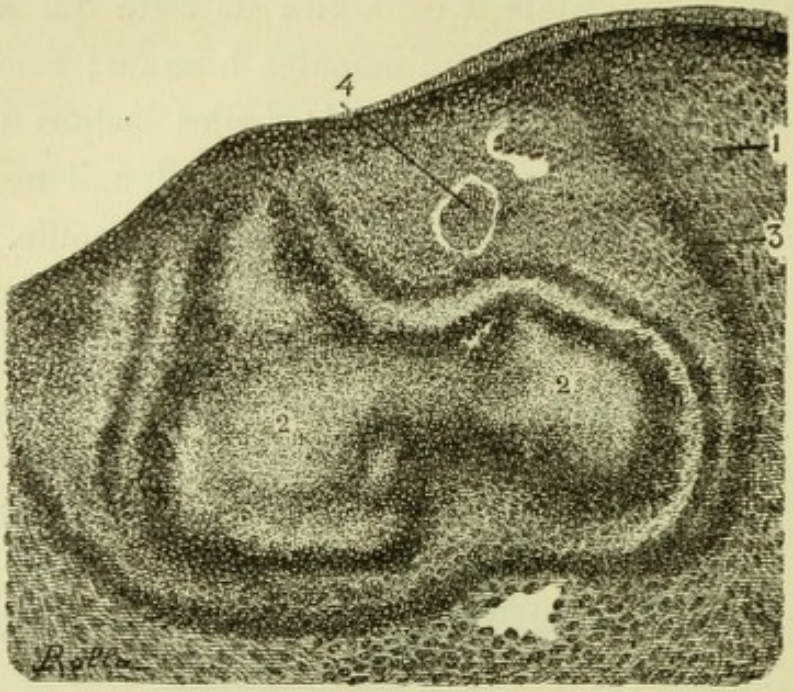

Fig. 22. — Coupe dans un tubercule du foie de la figure précédente, d'après MM. Courmont et Dor. Gross. 30 D.

1, tissu hépatique ; 2, centre vitreux du tubercule ; 3, zone embryonnaire ; 4, une cellule géante.

deuxième passage de la tuberculose humaine par la poule, à la

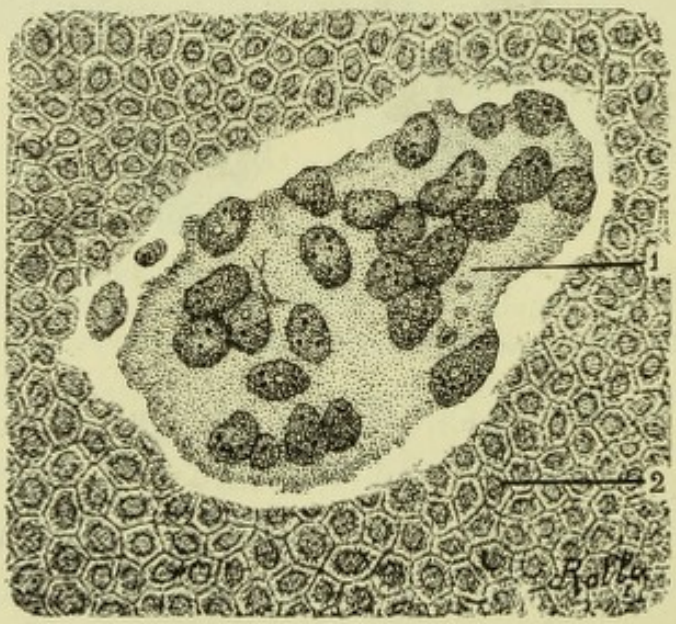

Fig. 23. — Cellule géante de la figure précédente, d'après MM. Courmont et Dor. Gross. 600 D.

1, cellule géante ; 2, cellules épithélioïdes.

poule identique de la série aviaire décrite plus haut, vous ver-

rez que la tuberculose humaine est aussi généralisée à ce deuxième passage que l'était la tuberculose aviaire.

MM. Courmont et Dor ont également tenté l'infection de la poule par ingestion de poumons tuberculeux soit de l'homme soit du bœuf. Ces deux séries ont donné des résultats positifs ; la tuberculose bien que peu généralisée se manifestait par des lésions très nettes ; c'est ainsi qu'une poule qui avait ingéré 150 grammes de poumon humain tuberculeux présentait dans le poumon au bout de cinq mois une grosse masse très dure, tuberculeuse, fourmillant de bacilles.

Fig. 24. — Rate tuberculeuse de la même poule (2e passage de tuberculose humaine) d'après MM. Courmont et Dor (grandeur naturelle)

En somme, MM. Courmont et Dor n'ont jamais infecté de poules avec la tuberculose tant humaine que bovine, sans trouver à l'autopsie des tubercules peuplés de bacilles. La généralisation est évidemment moins étendue dans ces cas que dans ceux du premier groupe, mais elle est indéniable.

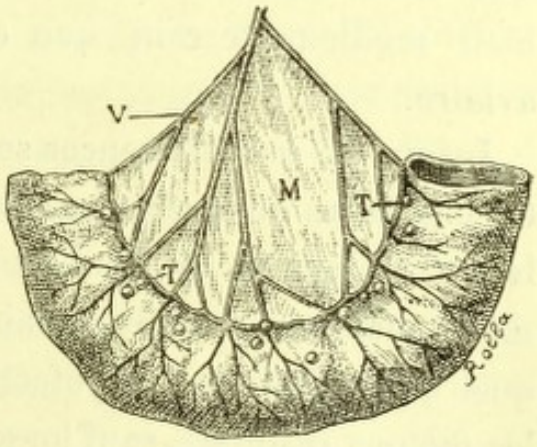

Fig. 25. — Tubercules de l'intestin chez la même (2e passage de tuberculose humaine), d'après MM. Courmont et Dor (grandeur naturelle).

M, mésentère ; V, vaisseaux ; T, tubercules.

MM. Cadiot, Gilbert et Roger sont arrivés aux mêmes conclusions que MM. Courmont et Dor ; ils ont pu tuberculiser cinq poules sur quarante inoculations avec des bacilles de mammifères.

Ces résultats positifs sont peu nombreux, mais incontestables ; je me refuse à les expliquer par la préexistence d'une tuberculose spontanée sur les poules inoculées.

Je conclurai donc pour ce second groupe d'expériences que

la tuberculose des mammifères rencontre de grandes difficultés à se généraliser dans l'organisme des oiseaux, mais que ces difficultés ne sont pas toujours insurmontables; on peut obtenir quelquefois une généralisation complète.

Le troisième groupe comprendra *les tentatives d'inoculation aux mammifères de la tuberculose aviaire.*

Les résultats obtenus ne sont négatifs pour personne, mais tout le monde admet que l'action pathogène du bacille aviaire serait bien différente de celle du bacille humain.

Déjà Gotti (1887), Cornil et Mégnin, Rivolta (1889), Cadiot, Gilbert et Roger (1890), expérimentant sur le veau, le porcelet, le cobaye et le lapin n'avaient pas observé sur ces animaux les effets qu'ils constataient habituellement en se servant de tuberculose humaine. Le veau et le porc (mais on ne compte que deux expériences sur ces animaux) ont donné des résultats négatifs. Quant au lapin, qui est moins sensible que le cobaye à la tuberculose humaine ou bovine, il serait au contraire un bien meilleur terrain que cet animal pour la tuberculose aviaire.

Jusque là, les différences sont assez vagues; MM. Straus et Gamaleïa les ont précisées et schématisées. Pour eux, l'inoculation au cobaye de bacilles aviaires amène fréquemment la mort, mais ne produit jamais de tubercules macroscopiques quel que soit le mode d'infection; l'inoculation au lapin donne les mêmes résultats, sauf lorsqu'elle a été faite dans la chambre antérieure de l'œil; il peut alors se produire quelques rares tubercules. Lorsque l'inoculation est faite dans le sang, l'infection se développe sous le type Yersin, qui est spécial à la tuberculose aviaire.

Le bacille des Mammifères, inoculé dans toutes les conditions précédentes, tue toujours avec une généralisation tuberculeuse manifeste.

Les expérimentateurs qui se sont occupés de cette question

sont loin d'arriver aux mêmes conclusions que MM. Straus et Gamaleïa.

Tout d'abord, vous vous rappelez que MM. Courmont et Dor ont produit chez le lapin, par inoculation intra-veineuse de bacilles aviaires atténués, des tumeurs blanches avec tubercules très nets ; c'était bien là une lésion tuberculeuse macroscopique, chronique, ne ressemblant en rien au type Yersin. On peut donc, en se plaçant dans certaines conditions, obtenir de véritables tubercules chez le lapin par inoculation intra-veineuse de bacilles aviaires.

MM. Grancher et Ledoux-Lebard ont constaté des faits analogues en inoculant de très petites doses de virus aviaire actif. En un mot, dès que le lapin survit à l'infection aiguë du type Yersin, il est atteint d'une forme chronique qui est caractérisée par des tubercules identiques à ceux qu'engendrent les bacilles humains.

De véritables généralisations tuberculeuses, aussi intenses qu'il est possible de les concevoir, ont, en outre, été obtenues par MM. Courmont et Dor. Sur 52 lapins inoculés par ces expérimentateurs, dans le système veineux, avec des doses de cultures aviaires variant de 1 demi-centimètre cube à 2^{cc},5, 15 animaux chez lesquels la survie avait été plus considérable, sont morts avec une éruption tuberculeuse confluente qui avait envahi tous les organes : poumons, plèvres, péricarde, reins, péritoine, rate.

Vous voyez que l'inoculation intra-veineuse de bacilles aviaires chez le lapin peut engendrer des lésions qui ne se distinguent pas des lésions de la tuberculose humaine.

MM. Courmont et Dor ont également inoculé 12 lapins par la voie péritonéale ; ces 12 animanx ont présenté des lésions tuberculeuses classiques généralisées.

Le cobaye a également servi de terrain expérimental à MM. Courmont et Dor. Les bacilles aviaires atténués, ceux qui

produisaient des tumeurs blanches chez le lapin, restaient sans effet dans le tissu conjonctif, mais, inoculés dans le péritoine, ils ont engendré une éruption tuberculeuse chez 4 cobayes. Des bacilles provenant de la même souche, mais devenus plus virulents à la suite de leur passage dans l'organisme du lapin, inoculés sous la peau de la cuisse à 48 cobayes, ont tué ces animaux en trois mois environ; 42, soit 7/8 présentaient à l'autopsie une tuberculose généralisée absolument semblable à la tuberculose humaine propagée sur le cobaye: ganglions caséeux, rate énorme farcie de tubercules, nombreux tubercules dans le foie et les poumons. 6 seulement n'offraient pas de lésions visibles.

MM. Courmont et Dor ont donc fait de nombreuses autopsies de cobayes dont les lésions tuberculeuses aviaires ne pouvaient se distinguer des lésions tuberculeuses obtenues dans les mêmes conditions avec des bacilles d'origine humaine ou bovine.

MM. Cadiot, Gilbert et Roger ont inoculé 27 cobayes avec des lésions tuberculeuses *spontanées* de 11 Gallinacés : 13 n'ont pas présenté de lésions; 5 avaient un abcès caséeux local; 7, une tuberculose viscérale discrète et 2, une véritable généralisation tuberculeuse; un tiers des cobayes inoculés a donc été trouvé porteur de tubercules macroscopiques. Sur les 27 cobayes, 10 seulement étaient morts de l'inoculation. Ces auteurs ont, en définitive, obtenu d'assez nombreux résultats positifs sur le cobaye, moins constants cependant que ceux de MM. Courmont et Dor.

Nous pouvons donc conclure, d'après les faits expérimentaux sus-indiqués, qu'on peut, comme le dit M. Grancher, obtenir avec des cultures de bacilles aviaires toutes les tuberculoses que l'on veut.

Comment expliquer de pareilles divergences entre les auteurs qui ont inoculé la tuberculose aviaire aux Mammifères? Car

je ne mets pas en doute la réalité des observations négatives de MM. Straus et Gamaleïa.

MM. Courmont et Dor pensent, et vraisemblablement avec raison, que la cause de ces résultats contradictoires réside dans les conditions particulières où se trouvent les bacilles aviaires inoculés. Pour eux, les bacilles qui ont subi récemment l'influence du milieu aviaire ont les plus grandes difficultés à produire des tubercules chez les Mammifères. Au contraire, ceux qui sont soustraits depuis longtemps à cette influence modificatrice, ceux qui appartiennent à une génération éloignée de la souche aviaire ont récupéré le pouvoir de tuberculiser les Mammifères. En effet, MM. Courmont et Dor, se servant de cultures aviaires toutes de même souche, n'ayant pas passé par la poule depuis 5 ans au moins, ont produit comme je vous l'ai dit, avec la plus grande facilité, des généralisations tuberculeuses chez le lapin, mais surtout chez le cobaye lorsqu'on les a inoculées sous la peau. Ces mêmes cultures inoculées à la poule engendraient également une tuberculose généralisée. Avec le foie d'une de ces poules, qui fourmillait de tubercules et de bacilles, et dont la coupe est représentée figure 19, 4 cobayes et 4 lapins ont été inoculés sous la peau de la cuisse : *aucun d'eux n'a présenté de tubercules;* seul, un cobaye était porteur d'un abcès caséeux et de ganglions inguinaux tuméfiés. *Il avait donc suffi d'un seul passage par la poule, pour faire perdre à ces bacilles la propriété de tuberculiser les Mammifères, propriété qu'ils avaient progressivement récupérée en plusieurs années hors du milieu aviaire.*

Comment s'étonner dès lors que les expérimentateurs qui se sont servis de lésions aviaires ou de bacilles aviaires récemment isolés aient pu aller jusqu'à nier la possibilité de tuberculiser des Mammifères avec de la tuberculose aviaire?

MM. Cadiot, Gilbert et Roger ont également constaté une modification du pouvoir tuberculisant des bacilles aviaires, mais

en sens inverse. Des lésions tuberculeuses de poule ayant passé trois fois par le cobaye ne pouvaient plus tuberculiser la poule; *le milieu organique du cobaye avait donc suffisamment modifié les aptitudes de bacilles provenant directement de la poule pour les rendre inoffensifs chez ce dernier animal.* Ne nous étonnons donc plus que les lésions tuberculeuses de Mammifères soient peu infectantes pour les Gallinacés.

Et maintenant, messieurs, que vous avez la preuve expérimentale des profondes modifications imprimées au bacille tuberculeux aviaire par son passage dans tel ou tel organisme, j'espère vous voir admettre sans répugnance avec M. Grancher, avec MM. Courmont et Dor, MM. Cadiot, Gilbert et Roger, non pas l'identité absolue des bacilles tuberculeux de Koch (tout ce que je viens de dire plaide contre une identification complète), mais que *le bacille aviaire et le bacille des Mammifères ne sont que deux races plus ou moins modifiées de la même espèce microbienne, le bacille de Koch.*

Il n'y a rien là qui dépasse les notions admises en microbiologie; d'autres virus, tels que ceux de la rage et du rouget entre les mains de M. Pasteur, ont présenté des adaptations aussi remarquables.

En résumé, la plupart des expérimentateurs et M. Koch lui-même tendent à admettre actuellement que la tuberculose des poules est produite par un bacille *spécifiquement différent* de celui de la tuberculose humaine et bovine.

Bien qu'il ne me répugne nullement de multiplier les espèces de microbes tuberculeux, je pense, au contraire, que la tuberculose aviaire est spécifiquement semblable à la tuberculose humaine et bovine, mais qu'elle présente, *par suite d'une sorte d'adaptation acquise dans l'organisme de la poule,* des particularités remarquables. J'estime que les différences qui séparent les bacilles aviaires des bacilles humains, au point de vue de leur forme, de leur végétabilité ou de leur façon

de se comporter vis-à-vis divers organismes, sont d'importance secondaire et ne suffisent pas à en faire deux espèces distinctes; autrement dit, que le bacille de la tuberculose aviaire est une simple variété bien fixée ou mieux une *race* du bacille tuberculeux de Koch.

Les recherches de MM. Cadiot, Gilbert et Roger et de MM. Courmont et Dor ont largement contribué à me procurer cette conviction ; il ne me paraît donc pas nécessaire, pour savoir si la tuberculose des gallinacés est contagieuse pour l'homme, d'attendre « le jour où on aura trouvé cette espèce de bacille chez l'homme, ou quand, après une longue série de recherches, on aura toujours constaté son absence (Koch) ».

DIX-SEPTIÈME LEÇON

TUBERCULOSES MICROBIENNES AUTRES QUE LA TUBERCULOSE BACILLAIRE DE KOCH

Tuberculose zoogléique (Malassez et Vignal; Chantemesse; Nocard; Charrin et Roger; Dor; Grancher et Ledoux-Lebard). — Observation de MM. Morat et Doyon.

Je vous ai déjà démontré, en étudiant l'édification tuberculeuse, que des parasites volumineux (œufs de strongle, cysticerques, champignons, etc.) pouvaient être l'occasion de lésions tuberculeuses, que des corps inertes pouvaient arriver au même résultat.

Reprenant et développant une idée introduite dans la science par M. Villemin, M. H. Martin montra que ces lésions tuberculiformes diffèrent des tubercules proprement dits de la phtisie par leur inaptitude à se reproduire en série par voie d'inoculation, en d'autres termes, qu'elles ne sont pas infectantes.

La découverte du bacille de Koch vint enfin dévoiler la cause de la virulence et de la contagiosité du tubercule de la phtisie.

Dès lors, on regarda avec raison les tuberculoses parasitaires comme de fausses tuberculoses, des *pseudo-tuberculoses*; mais on admit du même coup, avec trop de précipitation, que tous les tubercules transmissibles devaient être rattachés au bacille de Koch, de telle sorte qu'actuellement encore la plupart des personnes qui prononcent le mot de tuberculose ont dans l'esprit la maladie du bacille de Koch.

Je vous ai dit un jour, dans ces leçons, que, grâce aux progrès accomplis depuis la découverte de M. Koch, le mot de

tuberculose ne devait plus conserver son ancienne signification spéciale, qu'il ne devait plus avoir qu'un sens général analogue au nom de genre en botanique ou en zoologie. L'adjonction d'un qualificatif simple ou double, correspondant à ceux qui désignent les espèces d'un genre, éclairera le lecteur sur l'espèce de tuberculose dont on voudra parler. Englober, comme on le fait aujourd'hui, dans le terme commode de pseudo-tuberculoses, et les tuberculoses non réinoculables en série, et toutes celles qui, microbiennes, ne sont pas produites par le bacille de Koch, c'est comparer des choses dissemblables, c'est faire une confusion et partir d'une idée fausse. Ce n'est pas parce que le bacille de Koch est plus fréquent que les autres microbes tuberculeux ou qu'il a été découvert avant eux, qu'il faut lui concéder le monopole des véritables tubercules.

En effet, le tubercule est le produit d'une réaction inflammatoire des éléments en présence d'une irritation de moyenne intensité. Les observations faites dans ces dernières années ont établi que l'irritation tuberculigène n'était pas l'apanage exclusif du bacille de Koch, que d'autres microbes (déjà très nombreux à l'heure actuelle) jouissent de la même propriété. Bien plus, certains microbes ne la possèdent qu'à un état particulier de leur activité, de telle sorte qu'elle pourrait leur être contestée, si on les étudiait à une autre période de leur vie.

Il y a donc des pseudo-tuberculoses et des tuberculoses microbiennes; la tuberculose bacillaire de Koch est une de ces dernières.

Au point de vue de la nomenclature, MM. Grancher et Ledoux-Lebard pensent qu'il faut, jusqu'à nouvel ordre, désigner les tuberculoses par le nom des observateurs qui les ont étudiées. Je crois qu'il faut intercaler, entre « tuberculose » et le nom de l'auteur, le nom générique du microbe; c'est-à-dire, par exemple, tuberculose *bacillaire* de Koch, etc. Le nom du

microbe devrait aussi comprendre les mêmes éléments légèrement transposés; tels seraient *Bacillus tuberculosis Kochi*, *Bacillus tuberculosis Courmonti*, etc.

Quels sont les faits particuliers qui justifient les propositions précédentes?

A cette heure, on a déjà décrit plusieurs microbes tuberculigènes. Vu la brièveté de plusieurs de ces observations, les conditions différentes où elles ont été notées, il est très difficile, pour ne pas dire impossible, de faire un classement définitif de tous ces matériaux, de dire combien nous connaissons d'espèces microbiennes capables d'engendrer les tubercules. Des travaux comparatifs ultérieurs sont absolument indispensables pour jeter du jour sur cette question.

Pour le moment je me contenterai de vous décrire les principales tuberculoses microbiennes en les groupant provisoirement d'après leurs analogies apparentes. Je négligerai les pseudo-tuberculoses.

En voici le tableau :

Tubercules :

- Non réinoculables en série : *Pseudo-tuberculoses*.
- Réinoculables en série : *Tuberculoses microbiennes*.
  - 1° *T. bacillaire de Koch.*
  - 2°
    - *T. zooglœique* de Malassez et Vignal, Nocard Eberth, Chantemesse, Grancher et Ledoux-Lebard.
    - *T. bacillaire* de Charrin et Roger.
    - *T. strepto-bacillaire* de Dor.
  - 3°
    - *T. bacillaire* de Courmont.
    - *T. coccienne* (?) de Toussaint.
  - 4°
    - *T. bacillaire* de Preisz et Guinard, de Mosny et Mégnin, de Leroy, de Pfeiffer.

On appelle *Tuberculose zooglœique* une maladie tuberculigène dont les lésions sont caractérisées par la présence de petits amas microbiens irréguliers, rappelant ce que les botanistes appellent des zooglœes, et tenant lieu et place des bacilles de Koch. Ces microbes condensés en zooglœes (la zooglœe n'est qu'une forme de végétation qui peut être commune à

plusieurs espèces; ce n'est pas une espèce microbienne) se cultivent et les cultures reproduisent la maladie par inoculation.

La tuberculose zooglœique fut découverte en 1883 par MM. Malassez et Vignal, dans un nodule tuberculeux sous-cutané de l'avant-bras, chez un enfant de quatre ans, mort de méningite tuberculeuse.

J'appelle votre attention sur ce fait que le premier exemple de tuberculose zoogléique provient de l'homme.

MM. Malassez et Vignal étudiaient le degré de fréquence des bacilles de Koch dans les lésions tuberculeuses. Ils cherchèrent vainement des bacilles dans ce nodule, bien que l'inoculation de cette lésion dans le péritoine du cobaye eut amené la tuberculisation de l'animal. Mais, autre particularité remarquable, les cobayes étaient morts en six à dix jours avec une généralisation tuberculeuse très étendue; les poumons étaient farcis de tubercules. Or vous savez que, chez le cobaye, la tuberculose bacillaire de Koch ne se propage aux poumons que deux mois après l'inoculation. Les lésions des cobayes ne contenaient pas de bacilles de Koch; leur centre était occupé par des microcoques en zooglœes, difficiles à voir et à colorer, simulant des cellules géantes. Par le procédé d'Ehrlich, on ne colorait pas ces zooglœes; après tâtonnements, MM. Malassez et Vignal réussirent en faisant passer les préparations dans deux bains successifs : le premier bain est un mélange de bleu de méthylène et d'eau saturée d'huile d'aniline; le second est le mélange décolorant suivant :

Solution de carbonate de soude à 2 p. 100.....	2 vol.
Alcool absolu.....	1 —

Dans les préparations de ces auteurs, les zooglœes sont nettement colorées en bleu.

Ces amas sont bien microbiens et ne sont pas des cellules géantes. Il est possible, en effet, de voir nettement les microbes

qui les constituent en écrasant une bonne préparation bien colorée; on les aperçoit alors sous forme de cocci légèrement allongés disposés en séries longitudinales, formant ainsi de longs streptocoques enroulés les uns dans les autres et agglutinés par une substance unissante visqueuse.

MM. Malassez et Vignal ont d'ailleurs cultivé ces zooglœes et obtenu des inoculations positives en série avec les cultures pures. Mais au delà du deuxième passage, les zooglœes présentèrent de la tendance à se fragmenter, à devenir diffuses, et finirent presque par disparaître dans les lésions anciennes. Vers le cinquième passage, les zooglœes furent remplacées par des microcoques isolés et par un bacille réagissant aux matières colorantes comme le bacille de Koch. Après hésitations, MM. Malassez et Vignal conclurent, pour expliquer la présence de ce bacille, à une infection secondaire qui a bien dû réellement exister, puisque les autres auteurs qui ont étudié la tuberculose zooglœique n'ont vu de bacille de Koch à aucune période de leurs inoculations.

En 1885, M. Nocard a retrouvé dans les poumons de volailles, qui s'infectaient toutes dans un poulailler des environs de Laval, des tubercules, au sein desquels les bacilles de Koch étaient absents et remplacés par des amas zooglœiques semblables à ceux de MM. Malassez et Vignal.

La même année, Eberth constata : 1° dans les organes d'un cobaye, spontanément tuberculeux, des nodules où les bacilles de Koch cédaient la place à des microcoques difficiles à colorer; 2° dans les viscères et jusque dans la moelle osseuse d'un lapin, des nodules sans cellules géantes, sans bacilles de Koch, contenant seulement des bacilles deux fois plus larges que le précédent, disposés en chaînettes ou en zooglœes.

En 1887, M. Chantemesse reçut de M. Terrier des bourres de coton à travers lesquelles avait filtré l'air d'une salle habitée par des phtisiques. Il inséra ces fragments dans le péritoine

de quelques cobayes et fit l'autopsie de ces animaux qui moururent un mois et demi plus tard. Les ganglions mésentériques, la rate, le foie, les poumons présentèrent des tubercules à centre caséeux et difficile à conserver dans les coupes. Ces tubercules ne contenaient pas de bacilles de Koch, mais des masses homogènes de microbes en grains, colorables surtout par la méthode de Malassez et Vignal. M. Chantemesse en conclut qu'il s'était trouvé en présence de la tuberculose zoogléique. Son travail est accompagné de figures démonstratives.

En 1888, MM. Grancher et Ledoux-Lebard inoculèrent à un cobaye 1 centimètre cube du liquide qui sortait d'un filtre chargé avec de la terre du jardin de l'Hôpital des enfants sur lequel on avait jeté de l'eau et des cultures de bacilles de Koch. Le cobaye mourut au bout de six jours avec une tuberculisation miliaire de la rate et du foie. L'examen histologique dénota une tuberculose zoogléique. Les inoculations en série transmirent la maladie avec ses mêmes caractères et confirmèrent les observations de MM. Malassez et Vignal; au quatrième passage, les granulations tuberculeuses ne renfermaient plus de zooglœes ; à leur place, on voyait des microcoques ou de courts bacilles disséminés, en chapelets brefs ou en faibles amas. Jamais les bacilles de Koch n'ont apparu.

Ils ont de plus étudié les cultures avec grand soin; les microcoques poussaient sur la gélatine, la gélatine glycérinée, mieux sur l'agar-agar avec ou sans sucre ou sur le sérum, lentement sur la pomme de terre et le bouillon ; ils étaient aérobies; leur température optima était + 20°; à + 37° ils végétaient difficilement. Leur étude morphologique révéla un polymorphisme considérable.

Quant aux lésions, MM. Grancher et Ledoux-Lebard ont fait une constatation importante : le microbe ne donnait pas toujours des tubercules, il produisait parfois une simple infiltration microbienne accompagnée d'une réaction de dégéné-

rescence dans les éléments qui se trouvaient au contact.

MM. Charrin et Roger ont fait connaître un autre exemple de tuberculose zoogléique avant MM. Grancher et Ledoux-Lebard ; si je l'ai réservé, c'est parce que le nom de tuberculose bacillaire donné par eux à l'affection qu'ils ont étudiée semble la faire différer de la tuberculose zoogléique. Il s'agit d'un cobaye mort avec des granulations tuberculeuses hépatiques et spléniques dépourvues de bacilles de Koch, mais contenant un petit bacille qui poussait bien et rapidement sur tous les milieux non glycérinés. L'inoculation de cultures pures tue le lapin en treize jours avec une généralisation typique, tuberculise également le cobaye et la souris, mais n'a aucun effet sur le chien, le chat ou l'âne.

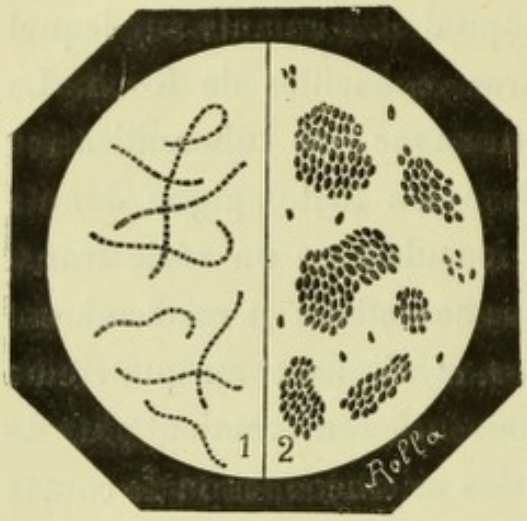

Fig. 26. — Cultures du streptobacille tuberculeux de M. Dor.

1, culture en bouillon ; 2, culture sur gélatine.

Sur ces entrefaites, M. Dor, ayant eu l'occasion de voir périr des lapins avec des lésions tuberculeuses dépourvues de bacilles de Koch, tira de ces lésions et cultiva dans le bouillon un petit bacille disposé en chaînettes qu'il appela streptobacille (voyez fig. 26). Ce microbe ne poussait pas sur les milieux glycérinés. M. Dor ne put tout d'abord reproduire la maladie en inoculant des cultures, mais y parvint sur le lapin au bout de quelques générations. La figure ci-jointe faite par M. Dor lui-même reproduit exactement celle de MM. Malassez et Vignal ; la culture se présente sous forme de chaînettes d'articles légèrement allongés.

Enfin, MM. Nocard et Masselin ont encore reproduit des lésions tuberculeuses zooglœiques en inoculant le produit du jetage d'une vache soupçonnée à tort de tuberculose, comme on l'a

vu plus tard, lorsqu'elle fut sacrifiée. Il est probable que des zooglées tuberculeuses s'étaient trouvées fortuitement mêlées au jetage. Dans tous les cas, il est impossible de dire que ces auteurs se sont trouvés en présence de la tuberculose zoogléique du bœuf.

Tout récemment M. Ledoux-Lebard a publié un travail sur la tuberculisation de cobayes par ingestion de fortes doses de ses cultures personnelles ou de celles de MM. Charrin et Roger, qu'il juge d'ailleurs identiques. Les cobayes meurent le plus souvent. Les uns succombent rapidement, en quinze jours, avec des lésions granuliqnes de l'intestin et du foie, de la tuberculose ganglionnaire, les autres résistent plus longtemps (forme lente) et présentent alors des nodules caséeux ganglionnaires et hépatiques. Après avoir fait l'histologie de ces lésions, M. Ledoux-Lebard conclut que, sauf la différence du microbe producteur, il y a analogie complète entre la tuberculose de Koch et la tuberculose zoogléique engendrées par ingestion chez le cobaye.

MM. Morat et Doyon ont observé à Lyon, au mois de janvier 1891, chez le cobaye une affection tuberculiforme tout à fait particulière et qui peut être rapprochée des précédentes. A l'autopsie d'un cobaye mort accidentellement, ils trouvèrent des lésions variées : d'abord d'énormes ganglions mésentériques bourrés d'une matière puriforme, caséeuse; puis des masses caséeuses dans les deux poumons et un semis abondant de fines granulations blanchâtres sur le foie et la rate.

Ces lésions ne rappelaient qu'imparfaitement celles provoquées chez le cobaye par l'invasion et le développement du bacille de Koch. MM. Morat et Doyon pensèrent se trouver en présence d'une forme particulière d'infection purulente ou d'une tuberculose zoogléique. Dans le but d'élucider la question, ils ensemencèrent le sang et les granulations du foie.

Les cultures en bouillon furent fertiles et permirent de constater la présence d'un *coccus* très petit, disposé généralement en *diplocoques* ou chaînettes courtes. Souvent même les cocci étaient accumulés en amas, de telle sorte que le nom de staphylocoque paraît leur convenir autant que celui de streptocoque. Ce coccus ne poussait pas sur la gélatine à la température du laboratoire. Dans le bouillon, il perdait le pouvoir végétatif au bout d'un mois.

On pratiqua à la cuisse trois séries d'inoculations, deux avec 5 à 15 gouttes des cultures jeunes provenant soit du sang, soit des granulations, et une troisième, en insérant simplement sous la peau des cobayes un fragment de tubercule. Pendant près de trois mois, les expériences furent continuées. Les animaux inoculés mouraient dans un temps qui variait de huit à quinze jours. Au début, la mort survenait assez régulièrement le septième jour. A l'autopsie, on trouvait les lésions suivantes : au point d'inoculation, un œdème assez accentué entourant des masses caséeuses, puriformes ; les ganglions voisins très tuméfiés ; le foie et la rate principalement étaient parsemés d'abondantes granulations jaunâtres ; les poumons contenaient quelques rares granulations grisâtres. Au bout de trois ou quatre passages à travers le cobaye, le virus a paru s'atténuer un peu ; les animaux survivaient à l'inoculation de dix à quinze jours ; mais les lésions constatées à l'autopsie étaient plus confluentes. On trouvait alors les poumons farcis également de granulations jaunâtres, caséeuses ; on a même constaté la péritonite et la péricardite, sur ces animaux.

MM. Morat et Doyon ont ensuite inoculé des lapins. Ces animaux succombaient toujours au bout de quarante-huit heures. A l'autopsie, ils ne présentaient aucune lésion. Dans le sang, on retrouvait le microorganisme inoculé, mais en très petite quantité.

Au surplus, le sang s'est toujours montré pauvre en microbes ;

il en fallait, en général, une quantité assez notable pour obtenir des cultures fertiles.

De nombreuses coupes microscopiques ont été faites dans les lésions; mais l'examen n'a pas permis d'affirmer la nature tuberculeuse de celles-ci. On n'y trouvait que des cellules ou des leucocytes infiltrés entre les éléments normaux des organes, simulant à la rigueur un tubercule jeune. MM. Morat et Doyon n'ont jamais constaté de formations plus caractéristiques que ces amas de cellules embryonnaires. Jamais ils n'ont trouvé de cellules géantes.

Il se sont alors préoccupés de rechercher le microorganisme pathogène dans les coupes par le procédé de MM. Malassez et Vignal, supposant qu'il s'agissait d'une tuberculose zoogléique. Ils ont rencontré des amas considérables de cocci retenant bien la matière colorante.

Enfin, MM. Morat et Doyon recherchèrent les effets des produits sécrétés par les microbes sur l'infection ultérieure par ce même agent. Leurs essais ont été variés tant sur le cobaye que sur le lapin, et jamais ils n'ont constaté d'effets vaccinants ou favorisants en introduisant les cultures filtrées dans la voie sanguine.

En définitive, il fut impossible à MM. Morat et Doyon de se prononcer sur la nature des lésions qu'ils avaient observées. Peut-être ont-ils vu une forme de tuberculose zoogléique, peut-être est-ce une simple infiltration cellulaire d'origine microbienne ?

Il m'a paru intéressant de vous signaler, à propos des tuberculoses zoogléiques, cette observation qui pourra servir de point de départ à de nouvelles recherches.

Tels sont les exemples que j'ai réunis pour former un premier groupe de tuberculoses microbiennes autres que celles de Koch. Il faut maintenant en faire une étude synthétique pour justifier leur rapprochement.

M. Chantemesse estime qu'il s'est trouvé en présence de la tuberculose zoogléique de MM. Malassez et Vignal. M. Grancher trouve la sienne semblable aux deux précédentes et à celle de M. Nocard; il étudie celle de MM. Charrin et Roger et la trouve encore identique. Quant à celle de M. Dor, elle se rapproche beaucoup de la forme décrite par MM. Malassez et Vignal, Roger. Enfin, M. Nocard, à l'occasion d'une épidémie de tuberculose qui ravageait le clapier de M. Rossignol, à Melun, a fait une étude comparative, par cultures et inoculations, du microbe qu'il venait de trouver, de celui de MM. Charrin et Roger et de celui de M. Dor, et conclut à l'identité de ces différents microbes et des lésions qu'ils occasionnent, et aussi à leur identité avec les zooglées de MM. Malassez et Vignal. Je puis donc bien, jusqu'à nouvel ordre, ranger dans un même groupe toutes ces tuberculoses microbiennes, puisqu'elles paraissent n'être que différentes manifestations d'une même maladie et d'un même microbe.

Je laisse de côté le cas de MM. Morat et Doyon, dont la place est encore indécise en pathologie expérimentale.

Jusqu'à présent la tuberculose zoogléique a été rencontrée plus souvent chez les animaux que chez l'homme, puisque les auteurs précédents ont découvert les microbes qu'ils ont décrits : deux fois chez le cobaye (Eberth, Charrin et Roger), trois fois sur le lapin (Eberth, Nocard, Dor), une fois sur la poule (Nocard), et une fois seulement chez l'homme (Malassez et Vignal).

Le germe vit et conserve sa virulence dans l'air au moins un certain temps, puisque M. Chantemesse le retrouva dans de l'air filtré (ce cas pouvait être de provenance humaine) et M. Nocard dans le mucus nasal d'une vache non tuberculeuse. Il peut également exister dans le sol, comme dans l'expérience de MM. Grancher et Ledoux-Lebard (rien ne prouve, en effet, qu'il provienne des cultures dont avait été arrosé le filtre). Ces

remarques ont un intérêt pratique, puisque l'homme est certainement apte à contracter la tuberculose zoogléique.

Quels sont les rapports des zooglées tuberculeuses avec le bacille de Koch? Au moment où MM. Malassez et Vignal firent leur découverte, on tenait beaucoup à ne pas attaquer la spécificité absolue du bacille; aussi leur fit-on plusieurs objections. On leur dit d'abord qu'ils n'avaient peut-être pas su voir le bacille de Koch dans la lésion primitive, qu'ils avaient bien pu ensuite confondre les cocci des zooglées avec des spores du bacille de Koch, ou les zooglées elles-mêmes avec des cellules géantes et qu'enfin ces zooglées pouvaient bien n'être que des produits de dégénérescence caséeuse. MM. Malassez et Vignal se défendirent victorieusement contre toutes ces attaques en établissant les caractères spéciaux des micro-organismes siégeant dans les lésions tuberculeuses qu'ils produisaient; ils montrèrent qu'ils avaient eu affaire à un microbe polymorphe, qui, même sous sa forme bacillaire, diffère notablement du bacille de Koch; enfin ils reproduisirent les lésions avec des cultures pures.

Il y avait cependant des faits embarrassants, par exemple, l'apparition du bacille de Koch au 5e passage à travers les animaux, pouvant s'expliquer par une association microbienne où le bacille de Koch était primitivement masqué par les zooglées; il y avait aussi le fait que MM. Grancher et Ledoux-Lebard avaient obtenu une tuberculose zoogléique en pensant inoculer du bacille de Koch. Mais on peut répondre que dans le second cas la coexistence des deux germes tuberculeux dans le filtre est curieuse, bien que parfaitement possible, et que dans le premier l'explication réside certainement en une infection secondaire fortuite, puisque tous les autres auteurs qui ont étudié la tuberculose zoogléique n'ont vu apparaître le bacille de Koch à aucun moment de leurs expériences.

La spécificité de la tuberculose zoogléique est donc bien

démontrée. La zooglée ne peut non plus être une modification du bacille de Koch, car la transformation serait tellement profonde, que cela équivaudrait à admettre une espèce distincte. Au surplus, s'il pouvait rester quelques doutes dans l'esprit au sujet de l'existence de microbes tuberculeux différents de celui de Koch, je vais les faire disparaître en entreprenant l'étude du deuxième groupe (1).

(1) M. Pfeiffer a fait une étude approfondie d'un bacille tuberculeux assez remarquable. Il est difficile de dire s'il s'agit d'une espèce nouvelle ou d'un microbe déjà étudié.

BRITISH MEDICAL Library ASSOCIATION

DIX-HUITIÈME LEÇON

TUBERCULOSES MICROBIENNES AUTRES QUE LA TUBERCULOSE BACILLAIRE DE KOCH (*Suite et fin*).

Tuberculose bacillaire de J. Courmont. — Observations de microbes tuberculigènes faites sur le bœuf par Leroy, Parietti; sur le lièvre, par Mosny et Mégnin; sur l'homme, par Hayem; sur le mouton, par Preisz et Guinard.

Ce second groupe a pour base la *tuberculose bacillaire de M. J. Courmont* (1).

A la fin de décembre 1888, je priai M. J. Courmont d'exécuter certaines expériences sur la tuberculose, en empruntant le virus à des lésions d'origine bovine. Il se fit apporter de l'abattoir de Lyon des masses tuberculeuses pleurales caractéristiques de la pommelière. Ces tubercules ne contenaient pas de bacilles de Koch. Ils furent ensemencés dans plusieurs ballons de bouillon glycériné maintenus à + 39°, et inoculés à 16 animaux : 8 lapins et 8 cobayes. Dès le lendemain, la moitié des ballons était troublée par la pullulation d'un petit bacille qui n'avait aucun rapport avec celui de Koch; les autres ballons sont restés indéfiniment clairs.

Quatre jours plus tard, 4 cobayes étaient morts; huit jours après l'inoculation, tous les 8 avaient succombé; aucun ne présentait de lésions tuberculeuses, mais tous avaient un œdème considérable de la cuisse inoculée, d'où suintait un liquide clair, rempli de bacilles allongés, et une rate notablement gonflée. Ces caractères rappelaient tellement l'affection charbonneuse, que le sang du cœur de ces cobayes fut ensemencé en

(1) Voyez *Études sur la tuberculose*, 1890.

bouillon ordinaire. Tous les ballons ainsi ensemencés contenaient le lendemain des cultures pures absolument semblables à celles que M. J. Courmont avait obtenues directement avec les tubercules du bœuf. Elles renfermaient un petit bacille court, avec deux masses de condensation terminales et une zone médiane claire légèrement étranglée, ne se réunissant jamais en chaînettes ni en diplo-bacilles (voy. fig. 27), aérobie et anaérobie, poussant bien et rapidement sur tous les milieux employés dans les laboratoires et à des limites de température très étendues, par exemple jusqu'à + 46°. On trouvait dans les cultures à + 46° des articles allongés presque semblables à ceux que contenait l'œdème des cobayes (voy. fig. 27, 2).

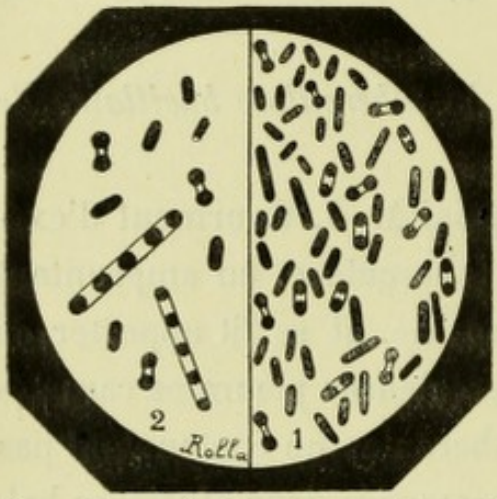

Fig. 27. — Bacille tuberculeux de M. Courmont. (Fort grossissement.)

1, culture en bouillon à + 35° ; — 2, culture en bouillon à + 46°.

L'inoculation des cultures provenant du sang du cœur, à d'autres cobayes, les tua avec les mêmes symptômes et les mêmes lésions : œdème local, gonflement de la rate, bacilles dans le sang, sans traces de lésions tuberculeuses ; au bout de quelques passages, apparut cependant un petit abcès caséeux au point d'inoculation.

Pendant ce temps que devenaient les huit lapins ? Un premier mourut le dix-huitième jour après l'inoculation, avec un abcès local, une rate gonflée et un foie farci de petits tubercules saillants à sa surface. Un seul échappa à l'infection. Tous les autres moururent petit à petit, avec des tubercules du foie et souvent des masses tuberculeuses dans les poumons; le dernier, qui survécut quatre-vingts jours, présentait une tuberculose pulmonaire des plus confluentes. Toutes les lésions des lapins étaient histologiquement de beaux tubercules avec

cellules géantes dépourvues de bacilles de Koch. La culture décela dans ces tubercules, ainsi que dans le sang des lapins inoculés, la présence du même bacille que dans le sang des cobayes et dans les tubercules du bœuf.

Les lésions tuberculeuses du lapin inoculées à d'autres lapins produisirent plusieurs générations successives de lapins tuberculeux offrant les caractères que je viens de vous décrire.

M. J. Courmont ne douta plus qu'il fût en possession d'un bacille tuberculeux qui était l'agent tuberculigène du bœuf sacrifié à l'abattoir et des lapins inoculés. Toutefois il se trouvait en présence d'une grosse difficulté : les cobayes mouraient sans lésions tuberculeuses, qu'ils fussent inoculés avec des cultures ou avec les lésions bovines. Il pensa que le virus frais puisé directement sur le bœuf ou dans les cultures immédiates était trop actif et tuait les cobayes avant que la généralisation tuberculeuse ait eu le temps de se produire. Aussi essaya-t-il d'obtenir des cultures atténuées en même temps qu'il inoculait d'autres cobayes avec les lésions tuberculeuses des lapins qui reproduisaient de si belles séries de lapins tuberculeux. Le résultat fut contraire à son attente; les cobayes inoculés avec des tubercules de lapins ne devinrent jamais tuberculeux ; ils moururent rapidement comme les premiers; et ceux qui recevaient des cultures, atténuées par différents moyens, ne succombaient quelquefois que cinquante jours après l'inoculation, avec des bacilles dans le sang, mais sans traces de lésions tuberculeuses. Il était impossible d'admettre que cinquante jours ne soient pas un laps de temps suffisant pour l'édification de lésions tuberculeuses, si elles devaient se produire. Enfin les tubercules des lapins tuaient également les cobayes sans lésions. Par conséquent l'hypothèse énoncée plus haut dut être abandonnée.

M. J. Courmont commençait à désespérer d'obtenir des tubercules sur le cobaye et à douter des propriétés du bacille qu'il venait de découvrir, lorsqu'inoculant un jour des cobayes avec

une culture âgée de vingt jours, il vit se développer chez eux en cinq jours une généralisation tuberculeuse mortelle. Ces tubercules inoculés à d'autres cobayes les tuèrent en cinq à huit jours, et toute une série de ces animaux succomba avec de belles lésions tuberculeuses, qui s'édifiaient en moins de dix jours. L'histologie démontra la nature tuberculeuse des nodules pourvus de cellules géantes (voy. fig. 28 et 29), et l'absence des bacilles de Koch ; la culture décela toujours le

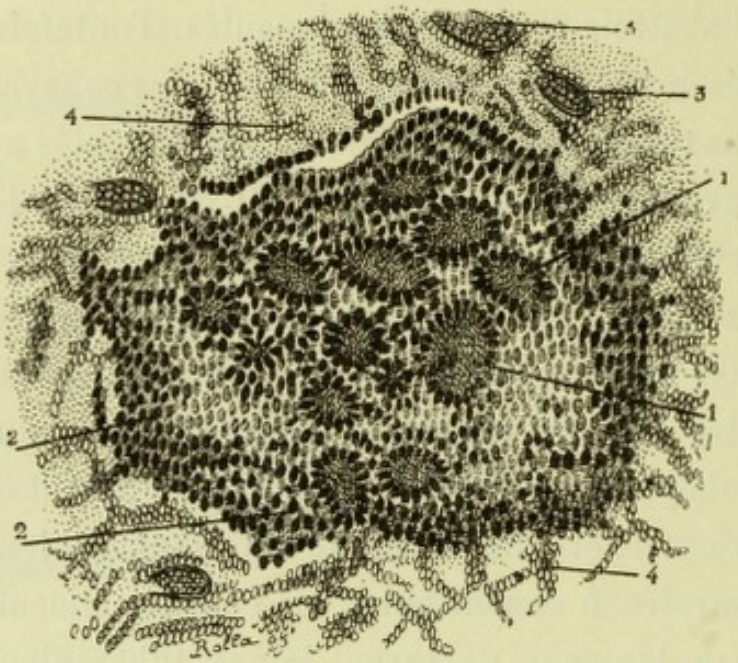

Fig. 28. — Tuberculose bacillaire de M. Courmont. — Coupe d'un tubercule pulmonaire de cobaye, âgé de 5 jours.

1, cellules géantes ; 2, cellules embryonnaires ; 3, vaisseaux ; 4, tissu pulmonaire.

bacille de M. J. Courmont dans les lésions et dans le sang.

A partir de cette époque, le doute ne fut plus permis ; M. J. Courmont se trouvait bien en présence d'une tuberculose bacillaire différant de celle de Koch et il en possédait l'agent virulent. D'ailleurs, la résistance du cobaye à s'infecter par l'inoculation des lésions du bœuf et des lapins aurait suffi à faire éliminer la tuberculose de Koch ; la reproduction de la maladie chez le cobaye par l'inoculation de cultures pures venait apporter la dernière preuve, en même temps qu'elle mettait en

relief des particularités intéressantes. C'étaient d'abord la rapidité de l'édification tuberculeuse (5 jours), fait concordant avec ceux de la tuberculose zoogléique, et surtout l'absence de tuméfaction ganglionnaire entre le point inoculé et les organes tuberculeux. Chez aucun des cobayes qu'il a autopsiés, M. J. Courmont n'a vu de traces du passage du virus dans le système lymphatique, comme cela arrive toujours avec la tuberculose bacillaire de Koch. Cette absence d'altération dans les ganglions lymphatiques du cobaye doit suffire à un expérimentateur éclairé pour lui faire affirmer une anomalie. Enfin, chez le lapin, la tuberculisation, au lieu de commencer par les poumons, s'attaquait d'abord au foie.

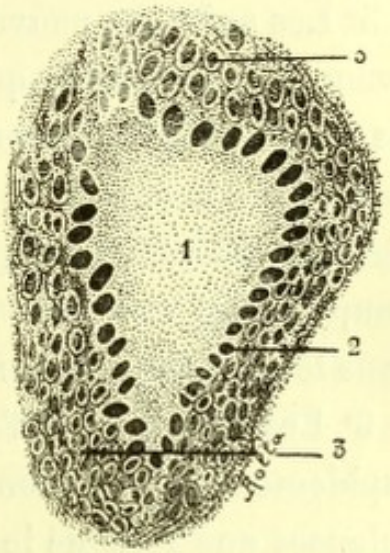

Fig. 29. — Tuberculose bacillaire de M. Courmont. — Une cellule géante de la figure 28 fortement grossie.

1, centre granuleux; 2, couronne de noyaux de la cellule géante; 3, cellules épithélioïdes du tubercule.

Lorsqu'il fut en possession de tubercules de cobaye, M. J. Courmont essaya de les inoculer au lapin ; mais celui-ci, bien que succombant avec des bacilles dans le sang, ne présenta jamais de lésions tuberculeuses à la suite de ces inoculations. Il recommença des inoculations sur le cobaye avec des cultures et put constater que les cultures en bouillon, maintenues à 35°, sont mortelles pour le cobaye pendant quarante jours, mais ne le rendent tuberculeux que durant une période de leur existence qui va du vingtième au vingt-cinquième jour environ; ces mêmes cultures inoculées au lapin ne le rendirent pas tuberculeux.

Après avoir refait toutes les expériences précédentes et pratiqué plus de cent cinquante autopsies, M. J. Courmont formula les conclusions suivantes :

1° La tuberculose bovine peut être causée par d'autres microbes que le bacille de Koch.

2° Cette nouvelle tuberculose, outre la différence de son agent spécifique, présente des particularités remarquables.

3° Son virus ne laisse pas de traces de son passage dans le système lymphatique du cobaye et se généralise très rapidement chez cet animal.

4° Il attaque d'abord le foie chez le lapin et n'a pas chez lui une marche beaucoup plus rapide que le virus de la tuberculose de Koch.

5° Les animaux peuvent se diviser en plusieurs groupes, relativement à l'aptitude qu'ils offrent à se tuberculiser les uns par les autres ; ainsi le bœuf et le lapin appartiennent à un groupe, tandis que le cobaye et le rat blanc en forment un autre. Les lésions tuberculeuses provenant d'un groupe tuberculisent à coup sûr les animaux appartenant au même groupe et tuent sans lésions tous les autres.

6° Les cultures de l'agent virulent tuent les animaux très rapidement ou lentement, mais n'occasionnent des lésions tuberculeuses que lorsque le moment de leur évolution correspond à l'aptitude de l'espèce inoculée. On dresserait une véritable échelle du pouvoir tuberculeux d'une même culture, à ses différents âges, pour les différents groupes d'espèces animales.

7° Cette propriété du bacille d'édifier, à certains moments de son existence, des lésions tuberbuleuses, est indépendante de sa virulence.

8° Le bacille se retrouve en abondance dans le sang des victimes, remarque très importante au point de vue hygiénique, puisque la viande des animaux atteints de cette tuberculose fourmille de bacilles et que le bœuf a été l'origine de son étude.

Telles sont les conclusions que M. J. Courmont a tirées de ses expériences; elles ont une grande importance tant au point de vue de la science bactériologique en général que de la tuberculose en particulier. Vous voyez un bacille acquérir subite-

ment à un moment donné, par le simple fait de son vieillissement, une propriété nouvelle, propriété qui a même été regardée pendant longtemps comme l'apanage d'une seule espèce microbienne ; bien plus, cette propriété d'irriter les tissus pour provoquer le tubercule ne se montre pas en même temps pour toutes les espèces animales susceptibles de devenir tuberculeuses. Enfin, cette adaptation à tuberculiser un groupe d'espèces survit au passage par l'animal et les lésions ne sont tuberculigènes que pour le groupe restreint où elles ont été produites. Autant de notions nouvelles qui pourront être fécondes à l'avenir et nous expliqueront peut-être quelques faits restés obscurs jusqu'à ce jour.

Vous vous rappelez qu'on a insisté, pour différencier la tuberculose aviaire de la tuberculose humaine ou bovine, sur cette propriété qu'a le bacille aviaire de tuer quelquefois le lapin ou le cobaye sans tubercules apparents. Le bacille de M. Courmont perd ou acquiert la propriété de faire des tubercules bien que restant toujours pathogène. Dans ce cas, on n'a cependant affaire qu'à une seule et même espèce microbienne.

Le bacille de M. J. Courmont n'a aucun rapport avec les microbes tuberculeux en zooglées que je vous ai décrits. Les effets de son inoculation suffiraient à vous le prouver ; en outre, il pousse sur les milieux glycérinés, contrairement aux organismes de MM. Charrin et Roger, et Dor; il végète à $+46°$ et dans le vide, ce que ne peut faire le coccus de MM. Grancher et Ledoux-Lebard, et nous avons admis que tous les microbes du groupe précédent appartiennent à la même espèce. J'aime mieux le rapprocher du *microbe de Toussaint*. Je vous ai déjà parlé de la découverte de Toussaint, qui précéda d'ailleurs celle de M. Koch ; je vous ai dit qu'elle tomba dans l'oubli malgré la rigueur des expériences de cet auteur. Je la rapproche de celle de M. J. Courmont, parce que ces deux expérimentateurs ont constaté la présence de leur microbe tuberculeux dans

le sang, parce que tous deux ont puisé leur semence sur une vache tuberculeuse et enfin parce que les cultures de Toussaint, bien que toujours pathogènes, ne sont devenues tuberculigènes qu'au bout de quelques générations. Je sais bien que Toussaint a parlé d'un coccus, mais à l'époque où il faisait ses recherches, la technique pouvait lui faire appeler coccus un bacille court. Je crois donc qu'il s'est trouvé en présence du même microbe que M. Courmont. J'appelle d'autant plus vivement votre attention sur ces bacilles, que Toussaint a obtenu des cultures jouissant des mêmes propriétés avec du sang d'homme tuberculeux, au moment où il lui devenait impossible de continuer ses recherches.

Tout récemment, M. Leroy a publié une observation de « tuberculose bovine atypique », qui pourra peut-être, comme se le demande l'auteur, prendre place à côté de la tuberculose de M. Courmont. C'est en tous cas un nouvel exemple de tuberculose bovine étrangère au bacille de Koch.

J'ajouterai que M. Parietti vient encore de signaler un exemple de tuberculose bovine sans bacilles de Koch. Ayant inoculé dans le péritoine d'un cobaye du lait de vache suspecte de tuberculose, il put étudier le developpement d'une tuberculose produite par un micro-organisme particulier qui n'a pas de rapports avec le bacille de Koch.

MM. Mosny et Mégnin ont communiqué au Congrès pour l'étude de la tuberculose, en 1891, les résultats d'expériences sur un bacille provenant d'une tuberculose spontanée du lièvre. Ce bacille ressemble à beaucoup de points de vue à celui de M. Courmont; mais l'histologie des lésions produites est bien différente. C'est encore une tuberculose à classer ultérieurement.

J'ai terminé l'étude du second groupe des tuberculoses microbiennes autres que celle de Koch; mais je veux encore vous entretenir des propriétés curieuses des produits solubles sécrétés par le bacille tuberculeux de M. J. Courmont.

J'avais formulé, en 1888, l'hypothèse de produits solubles prédisposants pour expliquer certains faits de l'histoire de la tuberculose. M. J. Courmont a démontré la légitimité de ma supposition, en mettant le premier en relief, par l'expérimentation, l'existence incontestable de ces produits solubles que sécrète un microbe pour favoriser son implantation. Depuis, la question a fait du chemin et d'autres auteurs ont trouvé des produits solubles prédisposants dans les sécrétions de certains microbes, tels que celui du charbon symptomatique (Roger), celui de la maladie pyocyanique (Bouchard et Charrin), du staphylocoque pyogène (Rodet et Courmont), du streptocoque de l'érysipèle (Roger), mais l'exemple de M. J. Courmont est encore le fait le plus remarquable que nous possédions en ce genre.

Les produits solubles peuvent en effet favoriser l'infection de deux façons différentes, soit par leur toxicité immédiate qui met pendant un temps limité l'organisme hors d'état de se défendre contre les microorganismes, soit par une modification profonde de l'organisme récepteur, qui est tout l'opposé de la vaccination, laquelle ne se manifeste qu'au bout d'un certain temps et se maintient d'une façon durable. C'est de la seconde manière qu'agissent les produits solubles prédisposants du bacille de M. Courmont.

Cet auteur a démontré, en collaboration avec M. Rodet, l'existence de substances semblables dans les produits de sécrétion du staphylocoque pyogène. Vous consulterez son travail sur les *substances solubles prédisposant à l'action pathogène de leurs microbes producteurs* (*Revue de Médecine*, octobre 1891).

En introduisant dans le tissu conjonctif ou dans le péritoine de lapins et de cobayes un centimètre cube de culture filtrée de son bacille tuberculeux, par kilogramme de poids vif, M. Courmont a fait les constatations suivantes : 1° l'effet toxique est à peu près nul ; 2° les animaux ainsi imprégnés et ino-

culés en même temps avec du virus complet ne présentent rien de remarquable dans la marche de la tuberculose; 3° les animaux imprégnés et inoculés plusieurs jours après (vingt jours par exemple) sont tellement prédisposés à l'infection qu'ils sont foudroyés par l'inoculation; le lapin meurt en vingt-trois heures et le cobaye en quinze; c'est-à-dire que le cobaye meurt seize fois plus vite qu'un témoin inoculé en même temps avec le même virus; 4° le virus qui passe par les animaux imprégnés y puise une virulence telle qu'il tue des animaux neutres aussi rapidement que s'ils étaient prédisposés; au bout de plusieurs passages par des animaux neutres, cette augmentation de la virulence ne diminue pas.

Le lapin ou le cobaye qui ont eu le temps de s'imprégner de produits solubles voient donc leur réceptivité pour le bacille sécréteur s'augmenter dans des proportions considérables. Le bacille de M. J. Courmont sécrète donc des produits solubles qui préparent le terrain, autrement dit : prédisposants. Il est impossible de reproduire ce phénomène en cultivant des bacilles dans le produit d'une culture filtrée; ces derniers y végètent, mais leur virulence est plutôt diminuée; il faut l'intermédiaire d'un organisme et un certain temps d'imprégnation pour que le phénomène devienne manifeste.

J'ai à peine besoin de faire ressortir l'importance d'une pareille constatation tant au point de vue de la tuberculose en particulier que de la biologie générale. Nous pouvons maintenant nous faire une idée satisfaisante des récidives de la tuberculose, des généralisations fréquentes mais souvent lentes des tuberculoses locales et enfin surtout de l'hérédité maternelle : « Les enfants d'une mère tuberculeuse, dit avec raison M. J. Courmont, naissent dans le même état que les lapins ou les cobayes que l'on imprègne de produits solubles; saturés pendant toute la gestation de produits prédisposants versés dans le torrent circulatoire par les bacilles de la lésion maternelle,

ils constituent un terrain sain en apparence et cependant bien préparé à se laisser infecter à la première occasion où ils recevront le contage tuberculeux. »

Je terminerai cette étude des tuberculoses engendrées par des microbes autres que le bacille de Koch en vous résumant deux travaux également intéressants. Ils étendent considérablement le champ et l'importance de ces tuberculoses qui paraissaient, il y a quelques mois, devoir rester des curiosités expérimentales.

M. Hayem a signalé tout récemment le cas d'un jeune homme qui présenta une tuberculose de la capsule surrénale gauche et de l'intestin. Les lésions caséeuses étaient causées par un microbe sans analogie avec le bacille de Koch. Cette observation est à rapprocher de celle qui a servi de point de départ à MM. Malassez et Vignal pour étudier la tuberculose zoogléique ; ce sont les deux seuls cas de provenance incontestablement humaine, connus à l'heure actuelle. Je prévois que ces cas se multiplieront bientôt dans les annales de la science (1).

Le second travail auquel je faisais allusion est à peine terminé. Il a été fait dans mon laboratoire par M. H. Preisz, de Buda-Pesth et M. L. Guinard ; il s'agit d'une tuberculose spontanée du mouton. Un mouton avait été saisi à l'abattoir de Saint-Étienne comme suspect de tuberculose. M. Labully, vétérinaire inspecteur, envoya à mon laboratoire les deux reins, seuls organes manifestement malades.

Un des reins était porteur d'une tumeur sphérique, d'un diamètre de $2^{cm},5$, formée d'une masse compacte parsemée de petits foyers blancs calcifiés, avec un centre nettement calcifié (voy. fig. 30). Le reste du rein était intact.

L'autre rein était beaucoup plus malade ; sa surface était

(1) Voir Charrin : *Soc. de biologie*, 17 octobre 1891.

bosselée par une série de tumeurs semblables à la précédente; le tissu normal avait presque entièrement disparu.

L'examen microscopique ne révéla aucun bacille de Koch, mais une quantité assez considérable de bacilles correspondant au type que je vous décrirai bientôt.

La matière tuberculeuse de ces reins a été inoculée à des cobayes et à des lapins; ces inoculations ont été poussées jusqu'à la cinquième série.

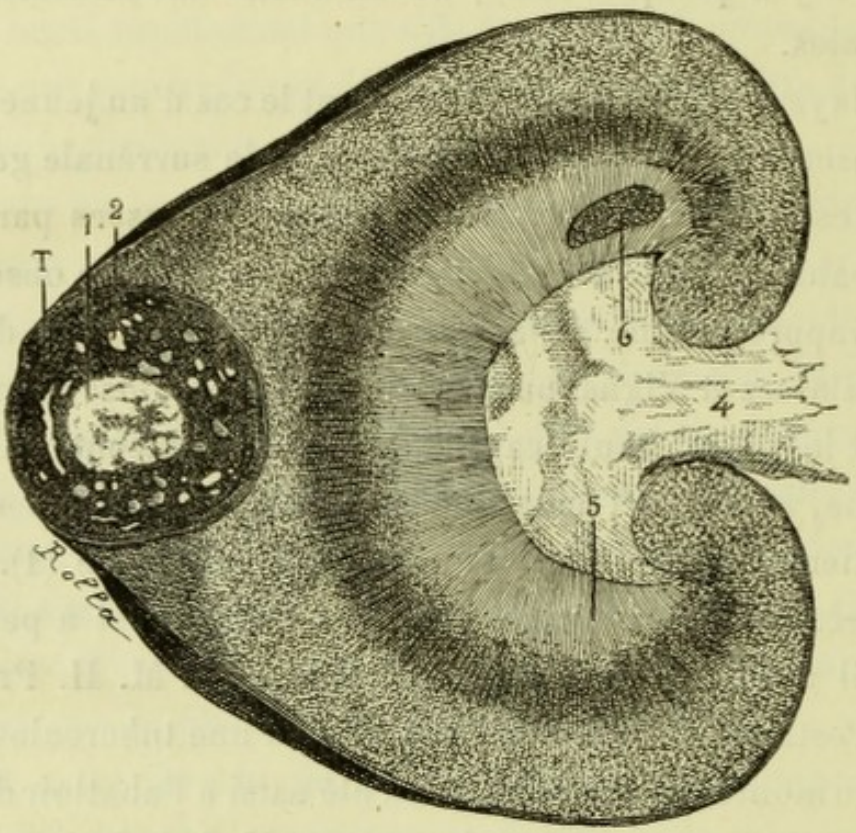

Fig. 30. — Lésion tuberculeuse spontanée du mouton, sans bacilles de Koch, d'après MM. Preisz et Guinard (Coupe du rein, grandeur naturelle).

T, tubercule; 1, centre caséeux avec point de calcification; 2, points caséo-calcaires plus petits; 4, uretère; 5, bassinet du rein; 6, vaisseau coupé obliquement.

Les animaux inoculés dans le sang ou dans le péritoine moururent du quatrième au sixième jour; ceux qui furent inoculés sous la peau survécurent plusieurs semaines. Les autopsies ont toujours révélé des tubercules. Au bout de quarante-huit à soixante-douze heures, on observait de jeunes granulations tuberculeuses, grosses comme un grain de millet, opaques,

blanchâtres, différant par conséquent un peu des granulations grises, transparentes, de la tuberculose de Koch. Les tubercules plus âgés contenaient au centre une matière caséeuse assez molle.

Le péritoine, la plèvre, le foie, les reins, la rate, les poumons, le myocarde, les os, les muscles, la peau, les testicules étaient farcis de ces lésions tuberculeuses; vous voyez que la généralisation s'effectuait avec une intensité remarquable.

Les poumons présentaient quelquefois une véritable pneumonie caséeuse.

Tous les tubercules renfermaient le microbe caractéristique de cette affection. C'était un bacille extrêmement fin, très court, ayant à peine une longueur égale à 3 μ, et polymorphe (voy. fig. 31). Assez fréquemment une des extrémités, renflée, donnait au microbe la forme d'une poire. Quelques-uns étaient très courts et placés bout à bout.

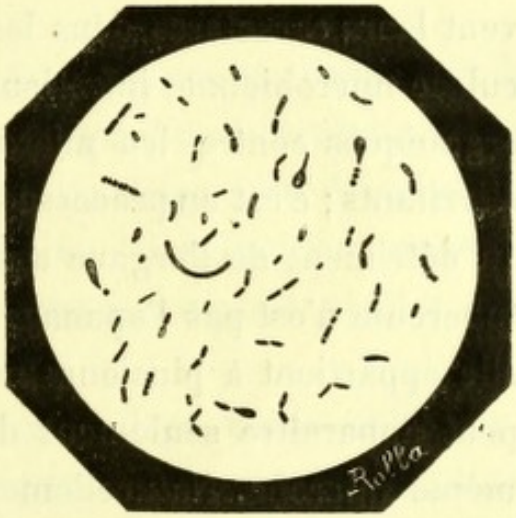

Fig. 31. — Bacille tuberculeux de MM. Preisz et Guinard. — Culture sur gélatine (Fort grossissement).

Après coloration avec une couleur d'aniline, ce bacille montrait une succession d'espaces clairs et de zones de condensation protoplasmiques.

Les bacilles, très abondants dans les tubercules jeunes, étaient très rares dans les masses caséeuses. Ils se coloraient bien par différentes méthodes y compris celle de Gram.

L'histologie de la pièce primitive du mouton a montré à MM. Preisz et Guinard trois couches concentriques; une périphérique, uniquement conjonctive; une moyenne formée de quelques fibres conjonctives englobant des cellules altérées du rein et de nombreuses cellules migratrices; enfin une centrale,

constituant la presque totalité de la tumeur, était composée par une matière homogène, finement granuleuse, calcifiée en certains points, fixant très bien l'hématoxyline.

Les tubercules jeunes étaient presque exclusivement constitués par un amas de cellules migratrices. La nécrobiose centrale survenait très rapidement.

L'inoculation des cultures a donné des résultats qui ne sont pas encore en état d'être publiés.

Messieurs, si nous jetons maintenant un coup d'œil en arrière, nous voyons que nous devons englober sous le nom de tuberculose toutes les productions tuberculiformes qui conservent leurs caractères dans les inoculatious en série. La tuberculose microbienne, infectieuse, résulte de la réaction des tissus organiques contre les microbes envahisseurs jouant le rôle d'irritants ; c'est un processus défensif qui finit presque toujours au détriment de l'organe assiégé. L'irritation d'où procède le tubercule n'est pas l'apanage d'une seule espèce microbienne ; elle appartient à plusieurs micro-organismes ; bien plus, elle peut apparaître seulement dans une période de la vie d'un même microbe. Naturellement les tissus réagissent différemment suivant le microbe, surtout suivant la nature des produits solubles fabriqués par ce dernier. C'est dire que non seulement la tuberculose est multiple dans ses causes, mais qu'elle différera également dans ses lésions. La base anatomique, si vantée à une certaine époque pour caractériser la tuberculose, ne pourra donc servir de criterium que dans ses grandes lignes. On s'entend en somme assez bien, lorsqu'on parle de tuberculose, et néanmoins cette étiquette couvre tout un groupe d'affections encore assez mal délimité. De nouvelles recherches sont nécessaires pour arriver à une définition précise.

DIX-NEUVIÈME LEÇON

INOCULATIONS RÉVÉLATRICES — RÉINOCULABILITÉ DE LA TUBERCULOSE

Expériences de M. Arloing et de MM. Verneuil et Clado. — Expériences de M. Charrin et de M. Arloing. — Observations de M. Marfan. — Expériences de MM. Grancher, H. Martin et Ledoux-Lebard. — Expériences de M. Koch. — Interprétation.

Au mois de février 1887, je faisais ressortir l'avantage de l'inoculation simultanée des lésions scrofulo-tuberculeuses au lapin et au cobaye, comme moyen de diagnostic dans les cas douteux, appliquant à la médecine humaine les procédés depuis longtemps employés en vétérinaire pour révéler certaines affections.

Au congrès de 1888, MM. Verneuil et Clado ont lu un travail sur l'utilité pratique des inoculations révélatrices lorsque le diagnostic de la tuberculose offre quelques difficultés. Ils ont rappelé que les cliniciens hésitent quelquefois à établir le diagnostic de certaines indurations épidermiques, synovites, ostéites, arthrites, adénopathies crues ou ramollies, ulcérations des téguments et des muqueuses, fistules, etc., etc., sur des sujets qui n'ont pas d'autres signes de tuberculose. L'incertitude peut même exister pour des accidents de cette nature survenant chez des tuberculeux, car rien n'empêche qu'ils soient l'œuvre d'un microbe étranger. Enfin, il paraît utile à M. Verneuil de savoir si une tuberculose locale ne menace pas de se généraliser.

Or, pour résoudre toutes ces questions, le praticien n'a que

deux moyens à sa disposition : la recherche de la virulence ou la recherche du bacille. M. Verneuil opte pour la première méthode, c'est-à-dire pour des tentatives d'inoculations. MM. Verneuil et Clado se sont demandé quel serait le mode d'inoculation le plus prompt à révéler la tuberculose d'une façon certaine, et se sont arrêtés à l'inoculation du cobaye dans le péritoine, parce que, 12 ou 15 jours après l'opération, les ganglions épiploïques sont toujours tuberculeux, quel que soit l'état de la séreuse.

Je partage naturellement toutes les idées qui ont guidé ces expérimentateurs dans la recherche d'un moyen pratique de déceler la tuberculose, mais je lui préfère l'inoculation sous-cutanée. L'inoculation intra-péritonéale expose davantage à des complications mortelles que l'injection dans le tissu conjonctif, et n'a sur celle-ci aucun avantage de rapidité ; en quinze jours, en effet, les ganglions sous-lombaires sont pris chez le cobaye, après une inoculation faite à la cuisse, et peuvent servir à un diagnostic incontestable.

MM. Verneuil et Clado citent quelques exemples où tout pouvait faire croire à l'existence de la tuberculose et où l'inoculation fut négative. Dans ces cas, ils se prononcèrent pour un pronostic bénin et un traitement simple ; les suites leur ont toujours donné raison.

Je vais ajouter un fait tiré de mon expérience personnelle. En 1887, un chirurgien lyonnais, M. A..., fut sollicité d'intervenir sur un jeune homme de vingt-cinq ans, appartenant à une famille nombreuse dont tous les autres membres jouissaient d'une bonne santé. Ce jeune homme présentait des ganglions suppurés sous-maxillaires et sus-claviculaires. Le chirurgien racla les ganglions abcédés et confia le produit du raclage à son interne qui vint inoculer dans mon laboratoire deux lapins et deux cobayes ; le résultat fut négatif. Craignant qu'un traitement préalable de la poche par un antiseptique ou que la sup-

puration aient détruit les bacilles tuberculeux, je priai M. A... d'énucléer un ganglion non ulcéré et j'inoculai celui-ci à dix cobayes et dix lapins. Le résultat fut également négatif. Enfin, en 1888, le même malade venait consulter de nouveau M. A... pour un petit foyer d'ostéite malléolaire. L'abcès, ouvert avec précaution, donna issue à du pus qui, inoculé au cobaye, produisit de petits abcès miliaires de la rate et du foie, mais pas de tubercule. Le jeune homme porteur de tous ces accidents ressemblait cliniquement à un tuberculeux, pourtant il n'a jamais présenté de généralisation tuberculeuse et n'a jamais pu en produire sur les animaux.

Ces quelques lignes doivent vous faire pressentir quel sera à l'avenir le rôle considérable du diagnostic expérimental dans le pronostic et le traitement des affections tuberculeuses.

Nous avons précédemment constaté, sans sortir des animaux domestiques les plus modestes, des différences fort remarquables dans la réceptivité naturelle des espèces pour la tuberculose. C'est ainsi que le lapin et le cobaye, bien que tous deux sensibles à l'infection par le virus tuberculeux humain, le sont à des degrés divers : le cobaye est en effet capable de révéler la présence de bacilles incapables d'engendrer une généralisation tuberculeuse chez le lapin. Par conséquent, de même qu'il existe pour un virus donné toute une gamme de virulence, de même il existe, parmi les espèces animales, toute une gamme de réceptivité qui va des organismes complètement réfractaires à ceux chez qui l'inoculation réussit à tout coup.

Un problème des plus intéressants pour l'expérimentateur et des plus importants pour le médecin est celui de la récidive ou de la non récidive de la tuberculose.

En clinique, la tuberculose est une affection à évolution plus ou moins lente mais progressivement envahissante, procédant d'une façon irrégulière par poussées successives, entrecoupées

de périodes de calme pendant lesquelles la guérison semble devoir survenir. Le plus souvent, la maladie continue à s'étendre peu à peu jusqu'à la mort du sujet qui en est atteint; néanmoins cette terminaison n'est pas fatale. L'anatomie pathologique a démontré que la tuberculose viscérale elle-même peut guérir dans des cas exceptionnels. Si de pareils faits sont rares, la guérison de certaines formes de tuberculose locale, c'est-à-dire de tuberculose atténuée, est relativement fréquente; le lupus, les écrouelles, les scrofulides cutanées sont parfois curables.

Examinons ces divers cas dans leur rapport avec l'aptitude de l'organisme à revoir le virus tuberculeux.

Dans la tuberculose viscérale, procédant par poussées successives jusqu'à la mort, la réceptivité du malade pour le virus tuberculeux ne paraît pas se modifier sensiblement après une première atteinte, puisqu'une deuxième poussée est possible, et peut être aussi grave que la première; le malade ne semble donc pas avoir retiré de bénéfice de la première atteinte. Il n'est cependant pas impossible qu'il ait conquis une certaine immunité, mais celle-ci est en tout cas insuffisante à neutraliser l'activité du germe infectant.

S'il faut en croire quelques chirurgiens et M. Marfan, un certain degré d'immunité consécutif à une atteinte existerait dans les cas de tuberculose atténuée guérie. M. Marfan, dans un travail paru en 1886 dans les *Archives générales de médecine*, soutient que les nombreux lupiques ou écrouelleux qu'il a examinés à la Pitié et à Saint-Louis restaient indemnes de tuberculose viscérale, pourvu qu'ils fussent bien guéris de leurs lésions primitives. Il a fait plusieurs fois cette observation sur des infirmiers qui vivaient pourtant dans un milieu essentiellement propre à la contagion.

Il semblerait donc que la tuberculose peut procurer l'immunité à un sujet qu'elle a frappé; mais il faudrait à cela une con-

dition réalisée bien rarement : la guérison complète. Or celle-ci n'est probablement possible que si le virus infectant est atténué. En conséquence, si les faits relevés par M. Marfan sont exacts, il est permis de supposer que la substance vaccinante est produite par le bacille atténué, et que l'atténuation du bacille continue de marcher progressivement au fur et à mesure de la production de l'immunité.

Mais tout cela est purement théorique, et j'ai hâte d'arriver aux renseignements fournis sur ce point par l'expérimentation.

La question se pose ainsi : la tuberculose est-elle une maladie récidivante? en d'autres termes le bacille tuberculeux peut-il s'implanter et pulluler dans un organisme déjà tuberculisé?

Pour vous le dire de suite, la réponse sera affirmative : la tuberculose est une maladie réinoculable.

Pour le démontrer, M. Charrin a proposé d'inoculer d'abord un cobaye pour obtenir une généralisation viscérale, puis de faire sur ce même animal des inoculations rapprochées sur les parois latérales de la poitrine, de façon à provoquer des foyers tuberculeux de réinoculation, dans le pus desquels on rechercherait ensuite les bacilles de Koch. Ayant rencontré ces bacilles, l'auteur conclut à la possibilité de la réinoculation.

Cette méthode et les résultats qu'elle fournit donnent prise à la critique. En effet, règle à peu près générale, les micro-organismes virulents vivent dans les foyers d'inoculation et conservent leurs propriétés pathogènes pendant un certain temps chez les sujets qui possèdent l'immunité contre leurs atteintes. Non seulement le microscope décèle leur présence, mais l'inoculation démontre qu'ils jouissent de leur virulence spécifique. Conséquemment, l'existence des bacilles de Koch, dans un ulcère provoqué par inoculation sur un sujet qui est déjà tuberculeux, ne démontre pas irréfutablement la réinoculation de la tuberculose.

La démonstration, au contraire, sera complète, si la seconde inoculation produit des phénomèmes de généralisation. Or cette expérience ne peut donner un résultat indiscutable que sur le cobaye, chez lequel la généralisation s'effectuant de proche en proche dans le système ganglionnaire lymphatique laissera des traces de la marche de chaque inoculation. Il suffit, pour ne point se tromper, de pratiquer la première à la face interne de la cuisse et la seconde à la base de l'oreille, c'est-à-dire dans des régions opposées. Je suppose qu'on ait commencé par la face interne de la cuisse. Au bout d'un mois, lorsque l'induration tuberculeuse des ganglions inguinaux est bien constatée et que le processus est sur le point d'atteindre les organes sus-diaphragmatiques, on fait la seconde inoculation à la base de l'oreille ; grâce au gonflement des ganglions pré-auriculaires et pré-scapulaires, on ne tarde pas à s'assurer que l'organisme est en proie à une deuxième infection qui marche en quelque sorte à la rencontre de la première pour envahir simultanément le poumon.

Cette expérience échappe à toute objection sérieuse. Elle démontre d'une manière simple, facile et certaine, la réinoculation de la tuberculose expérimentale.

Je l'ai répétée sur un grand nombre de cobayes, et j'ai toujours vu la seconde inoculation s'accompagner de l'induration des ganglions correspondants, même lorsque le virus qui me servait à cette réinoculation était du virus scrofuleux, c'est-à-dire composé de bacilles atténués. J'attire votre attention sur ce résultat qui est en contradiction avec ceux que M. Koch a annoncés, bien que nous ayons tous deux opéré sur le même animal et tenté la réinoculation à la même période de l'infection primitive. Je reviendrai sur ce sujet dans un instant.

Je me suis demandé, en 1885, si le bacille des tuberculoses atténuées, qui n'engendre pas de lésions sur le lapin, ne don-

nerait pas l'immunité à cet animal à la façon d'un *bacillus anthracis* affaibli.

Mes tentatives ont été infructueuses dans le sens le plus complet du mot; je n'ai pas observé dans ces cas le moindre commencement d'immunité.

Découragé par ces échecs successifs, j'avais fini par croire qu'il est impossible de procurer l'immunité contre la tuberculose par l'inoculation de son virus atténué, et qu'il fallait chercher le vaccin antituberculeux en s'engageant dans une autre voie. Je professais qu'il fallait s'inspirer des antipathies morbides, qui sont admises depuis des siècles, et chercher l'antagoniste du bacille de Koch parmi les substances solubles sécrétées par d'autres micro-organismes virulents. J'avais même fait personnellement une tentative de cette nature qui ne m'avait donné d'ailleurs que des résultats négatifs. Un grand nombre de cobayes imprégnés de culture de bacilles typhiques avaient été inoculés ensuite avec de la tuberculose : tous sont devenus tuberculeux sans qu'on puisse les distinguer des animaux témoins.

D'autres expérimentateurs ne se sont pas laissé décourager et ont tenté de modifier la réceptivité de l'organisme pour la tuberculose en se servant du bacille tuberculeux lui-même.

MM. Grancher et H. Martin ont fait ouvrir le 18 août 1890 un pli cacheté contenant un travail qu'ils avaient rédigé le 19 novembre 1889. Depuis, en 1891, ils ont publié leurs résultats définitifs. Ces expérimentateurs se sont inspirés de la méthode de la vaccination antirabique pour obtenir des virus atténués et l'immunité. M. Pasteur admet que les moelles rabiques les plus desséchées ne contiennent plus de microbes vivants, que les moelles qui le sont un peu moins n'en contiennent qu'un petit nombre tandis que les moelles les plus fraîches renferment de nombreux microbes virulents. Vous savez que la

vaccination antirabique consiste précisément dans l'inoculation successive de ces différentes moelles en commençant par la plus desséchée pour finir par une moelle fraîche.

MM. Grancher et H. Martin se sont servis de dix cultures de bacilles tuberculeux aviaires (1) atténuées à des degrés divers par le simple vieillissement; la culture n° 1, la plus virulente, tuait le lapin par injection intra-veineuse en 15 à 30 jours; les cultures n° 2, 3, 4, 5 et 6 étaient également mortelles pour cet animal, mais à une échéance de plus en plus éloignée; enfin les cultures n° 7, 8, 9 et 10 avaient perdu toute végétabilité et étaient par conséquent incapables d'engendrer des lésions tuberculeuses. Ils ont imprégné par la voie sanguine plusieurs séries de lapins avec les cultures peu ou pas virulentes en combinant celles-ci de différentes façons et ont ensuite inoculé tous ces animaux dans le sang ainsi que d'autres témoins avec la culture n° 1 ou n° 2. Tous les lapins, sauf quelques exceptions, sont morts tuberculeux, mais ceux qui avaient graduellement reçu les virus en commençant par les derniers numéros de cultures ont survécu plus longtemps que les témoins; quelques-uns n'ont même succombé qu'un an plus tard.

La mort par tuberculose survient quelquefois pendant la vaccination; MM. Grancher et H. Martin tâchent de prévenir cet accident en vaccinant par la voie sous-cutanée.

Dans une série, sur des lapins vaccinés avec les cultures aviaires, ils ont observé l'immunité contre une culture virulente *humaine* introduite dans le sang.

L'emploi des cultures atténuées n'a donc pu, entre les mains de MM. Grancher et H. Martin, conférer aux lapins une immunité véritable contre la tuberculose; néanmoins, la résistance de cet animal au virus tuberculeux a été notablement augmentée, et tel quel ce résultat est d'une importance capitale.

(1) Vous vous rappelez que MM. Grancher et H. Martin admettent comme nous une simple différence de race entre le bacille aviaire et le bacille humain.

MM. Grancher, H. Martin et Ledoux-Lebard se sont également servis, pour tenter la vaccination antituberculeuses, de cultures actives très diluées. Cette méthode est essentiellement lyonnaise d'origine, puisque c'est M. Chauveau qui a démontré qu'une dose minime d'un virus mortel confère l'immunité à l'animal inoculé. Ces auteurs ont inoculé des lapins avec des doses croissantes mais très faibles de cultures fraîches, en commençant par $0^{mg},000\,000\,1$ de culture à l'état sec pour aboutir à $0^{mg},03$, et ont comparé la réceptivité de ces animaux avec celle d'autres lapins témoins inoculés d'emblée avec une forte dose de culture. Tous les animaux de cette expérience sont morts sensiblement dans le même temps ; par conséquent, il faut admettre qu'une certaine résistance avait été communiquée aux premiers, puisque ayant reçu une quantité beaucoup plus considérable de cultures, ils ne sont pas morts plus rapidement. Pourtant, cette expérience est moins démonstrative que les précédentes.

MM. Grancher, H. Martin et Ledoux-Lebard ont fait de plus une constatation intéressante : plusieurs lapins furent atteints de paralysies et de néphrite.

Il ne fut donc pas possible à ces auteurs de conférer au lapin une sérieuse immunité contre la tuberculose en se servant de cultures de bacilles tuberculeux aviaires comme moyen vaccinal.

En résumé, concluent MM. Grancher et H. Martin, « nous n'avons pas réussi à conférer aux lapins une immunité complète par une méthode inoffensive et sûre ». Les lapins meurent quelquefois tuberculeux par le fait de la vaccination qui n'est donc « pas inoffensive » ; lorsqu'ils résistent ils acquièrent une certaine immunité contre une inoculation ultérieure. « La vaccination antituberculeuse est imparfaite, mais elle existe ». Le vaccin aviaire paraît efficace contre le virus humain.

MM. Grancher et H. Martin ont également tenté sans succès la vaccination par les produits solubles des cultures aviaires : ces tentatives ont toujours paru diminuer la résistance des lapins contre l'inoculation d'épreuves. Elles n'ont même pas produit une action d'arrêt.

Quant à la réinoculabilité, je ne connais que les expériences de M. Koch qui aient donné des résultats plus positifs.

M. Koch inocule des cobayes avec une culture pure de bacilles tuberculeux humains ; les ganglions correspondants à la région inoculée se tuméfient bientôt ; six semaines après cette première infection qui est nettement positive, il fait une seconde inoculation avec la même culture dans un autre point du corps. D'après l'auteur, cette seconde tentative reste toujours infructueuse ; les ganglions correspondants ne se tuberculisent pas ; le point inoculé est le siège d'une nécrose qui élimine une certaine quantité de peau et produit une petite ulcération ; en d'autres termes, le cobaye tuberculisé depuis six semaines a acquis une immunité suffisante pour résister à la réinoculation.

Ce résultat tout à fait inattendu est en contradiction absolue avec ceux que j'ai obtenus et dont je vous parlais il y a un instant. Cela est d'autant plus curieux que M. Koch et moi nous sommes servis du même animal : le cobaye; du même virus : la tuberculose humaine ; du même réactif : la tuberculose ganglionnaire ; et qu'enfin nous avons tenté la réinoculation, tous deux, six semaines après l'infection primitive. Mes expériences ont été très nombreuses, et je me suis servi pour quelques-unes de virus scrofuleux, c'est-à-dire atténué. Comme je vous l'ai dit, j'ai toujours observé la parfaite réinoculabilité de la tuberculose, en me plaçant dans ces conditions, et n'ai jamais vu survenir de nécrose au siège de la seconde inoculation.

Comment expliquer une pareille divergence de résultats ? Parmi les hypothèses qui peuvent surgir à cette occasion, une seule, selon moi, est plausible et mérite d'être examinée. Je pense que les bacilles des cultures de M. Koch, étant encore plus atténués que ceux de mon virus scrofuleux, n'ont pu forcer la faible immunité conférée au cobaye par une première atteinte, qui, produite également par des bacilles plus atténués que les miens, était en outre peut-être plus vaccinante.

Des faits cliniques que je vous ai rappelés, des expériences que je viens de vous résumer, il résulterait donc qu'une très faible immunité est un fait constant dans toutes les tuberculoses, même dans celles qui évoluent rapidement. Peut-être une tuberculose atténuée confère-t-elle une immunuité plus solide qu'une tuberculose virulente. Cette immunité n'est probablement efficace que dans les cas où l'organisme doit se défendre contre des bacilles archi-atténués. M. Koch a dû se servir de bacilles beaucoup plus atténués que ceux des lésions ordinaires de la scrofule ganglionnaire, de sorte qu'il a réuni les deux meilleures conditions pour constater la vaccination de ses cobayes : première inoculation très vaccinante; deuxième inoculation peu infectante et incapable de forcer un commencement d'immunité.

De pareils faits ne sont d'ailleurs pas sans analogues dans l'histoire des maladies infectieuses. Le syphilitique est le plus souvent doué d'une immunité insurmontable; on a cependant vu des chancres indurés se développer sur d'anciens syphilitiques, mais alors les ganglions voisins ne se tuméfient pas comme à la suite du premier chancre. N'y a-t-il pas là quelque chose qui rappelle l'expérience de M. Koch?

En somme, aucun expérimentateur, sauf M. Koch, n'a pu vacciner d'une manière certaine un animal contre la tuberculose en se servant du virus tuberculeux complet plus ou moins modifié; dans le cas de M. Koch, comme dans ceux de

MM. Grancher et H. Martin, l'immunité n'a été acquise qu'au prix d'une première inoculation qui entraîne fatalement la mort des sujets. Ces résultats ne sont donc susceptibles d'aucune application pratique immédiate, mais ils constituent d'intéressantes découvertes que j'ai tenu à placer sous vos yeux, avant de vous entretenir, comme je le ferai prochainement, des tentatives qui ont été faites pour extraire des cultures de bacilles tuberculeux un vaccin inoffensif.

VINGTIÈME LEÇON

CRÉATION ARTIFICIELLE DE L'IMMUNITÉ CONTRE LA TUBERCULOSE

Des propriétés vaccinantes des produits solubles secrétés par le bacille tuberculeux. — Expériences de MM. Héricourt et Richet, Courmont et Dor, Maffucci, Hammerschlag et Koch.

Il ressort de ce que je vous ai dit dans la dernière leçon, en vous entretenant des expériences de M. Koch et de MM. Grancher et H. Martin, que nous ne savons pas à l'heure actuelle produire l'immunité contre la tuberculose en introduisant dans l'organisme les bacilles tuberculeux, sans imposer au sujet une première infection mortelle.

Je vais maintenant vous entretenir des expériences qui ont eu pour but de modifier la réceptivité d'une espèce animale avec les produits solubles du bacille tuberculeux, séparés du microbe vivant. Dans l'ordre des dates de publication, ces travaux sont ceux de MM. Héricourt et Ch. Richet, Courmont et Dor, Maffucci, Hammerschlag, Koch. Je dois même ajouter que la note de MM. Courmont et Dor a été rédigée et envoyée à Paris avant que MM. Héricourt et Ch. Richet aient fait leur communication; par conséquent, les résultats qu'elle annonçait ont été obtenus dans mon laboratoire avant la publication de tout autre travail de ce genre.

Le point de départ des recherches de MM. Courmont et Dor, Héricourt et Richet, Maffucci et Hammerschlag. ainsi que leurs conclusions sont d'ailleurs de même ordre et se ressemblent beaucoup.

MM. Héricourt et Richet ont essayé de conférer l'immunité

à des lapins en introduisant dans l'organisme de ces animaux des cultures liquides de bacilles aviaires ou bovins, stérilisées par la chaleur et privées de microbes *vivants*.

Leurs expériences sont au nombre de trois.

Dans la première, les cultures étaient d'origine bovine, faites en bouillon glycériné, vieilles de deux ans, stérilisées par un chauffage de quelques minutes à 100°. Quatre lapins furent vaccinés par la voie sous-cutanée à plusieurs reprises, recevant au total de 16 à 42 centimètres cubes. Ces 4 lapins et 16 témoins furent inoculés ensuite sous la peau avec 1 centimètre cube de culture bovine. Un seul des vaccinés a succombé à la tuberculose; les trois autres étaient encore vivants au moment de la publication.

Malheureusement, 11 témoins seulement sur 16 sont morts tuberculeux, 5 ont survécu. Cette expérience laisse donc à désirer. Il semble néanmoins que la vaccination ait conféré une certaine immunité.

Les deux autres expériences ont été faites avec des cultures liquides d'origine aviaire chauffées à 80° à plusieurs reprises.

L'une a porté sur 5 lapins vaccinés et 3 témoins. Le vaccin injecté à quatre reprises, à des doses de 10 à 40 gouttes, dans le système veineux des 5 lapins s'est montré très toxique. Les 8 lapins furent ensuite inoculés dans le sang avec 5 gouttes de culture virulente. Les 3 témoins sont morts en moins d'un mois, les vaccinés survécurent et augmentèrent de poids. Cette expérience paraît bien établir une influence favorable du traitement; cependant, comme je n'attache pas une bien grande importance aux variations du poids chez le lapin tuberculeux, je regrette que les lapins vaccinés n'aient pas été tués et autopsiés pour juger définitivement de leur état.

La troisième expérience consiste en un essai encourageant de *traitement* par les produits solubles des cultures aviaires.

MM. Héricourt et Richet ont donc pu conférer une certaine

immunité à des lapins, en se servant des cultures liquides de bacilles tuberculeux tués par la chaleur.

MM. Courmont et Dor ont eu, comme je le disais, la même idée directrice que les expérimentateurs précédents dans le plan de leurs recherches; ils ont essayé de conférer l'immunité au lapin en injectant, dans le système veineux ou le péritoine, les produits solubles sécrétés par des bacilles aviaires dans une culture liquide. Seulement leur procédé d'extraction des produits solubles a été différent; ils ont employé la filtration sur la bougie Chamberland.

La bougie en porcelaine est loin certes d'être un moyen parfait pour isoler les sécrétions bactériennes, beaucoup de celles-ci étant retenues dans l'appareil; mais, dans les cas où le produit soluble que l'on veut expérimenter passe facilement, on ne doit pas hésiter à préférer la filtration au chauffage qui peut altérer considérablement les substances solubles. Le filtre peut même avoir l'avantage de retenir certains produits et de faire ainsi une sélection utile à l'expérimentateur. C'est ce qui est arrivé à MM. Courmont et Dor; leur liquide, privé de tout cadavre bacillaire, contenait les produits solubles vaccinants et n'était pas aussi toxique que celui de MM. Héricourt et Richet.

La première expérience de MM. Courmont et Dor date du mois de mars 1890. Le liquide vaccinal provenait d'une culture atténuée de bacilles aviaires dans l'eau glycérinée, âgée de quatre mois et demi environ. Le 31 mars ils choisirent 5 lapins jeunes, appartenant à la même portée, pesant 1000 à 1100 grammes; trois d'entre eux reçurent dans le péritoine 10 centimètres cubes du produit de filtration, soit 1 centimètre cube environ par 100 grammes de poids vif; les deux autres furent conservés comme témoins. Les deux témoins et l'un des vaccinés furent alors inoculés dans la veine auriculaire avec quelques gouttes d'une culture liquide âgée d'un mois. Le

3 avril, un des vaccinés fut également inoculé dans la veine auriculaire avec la même dose de la même culture. En somme, deux lapins ne reçurent que du virus actif, un reçut simultanément du virus actif et du vaccin; un fut inoculé 4 jours après la vaccination, un ne fut que vacciné. Les deux témoins et l'animal qui avait été inoculé et vacciné simultanément moururent avec des lésions tuberculeuses; mais celui qui n'avait reçu le virus qu'au bout de 3 jours d'imprégnation vaccinale était encore vivant il y a peu de temps et pesait plus de 3 kilogrammes. Quant au lapin qui n'avait reçu que le vaccin, sa santé est naturellement restée florissante.

La seconde expérience de MM. Courmont et Dor, commencée le 20 avril 1890, a employé 4 lapins de la même portée, pesant 2 kilogrammes environ. Le liquide vaccinal provenait d'une culture aviaire en bouillon glycériné atténuée, âgée de 2 mois. L'introduction fut faite dans le système veineux, à une dose plus faible que dans l'expérience précédente, soit 1 centimètre cube par 180 grammes de poids vif environ. Trois des lapins ont été vaccinés le 20 avril; et l'un d'eux reçut simultanément dans la veine auriculaire 1/2 centimètre cube de culture complète; le quatrième lapin, non vacciné, fut inoculé de même. Le 27 février, soit sept jours plus tard, un des vaccinés reçut à son tour la même dose de la même culture complète. En somme, cette seconde expérience comprenait : un lapin seulement vacciné, un lapin inoculé avec du virus actif, un lapin vacciné et inoculé simultanément, et un lapin inoculé sept jours après la vaccination. Ce dernier, ainsi que le témoin, sont morts tuberculeux, le témoin ayant d'ailleurs présente une maladie à marche plus rapide. Quant aux deux autres, ils n'ont jamais présenté trace de lésions tuberculeuses.

Dans ces deux expériences, MM. Courmont et Dor ont donc constaté l'existence de produits solubles vaccinants dans des

cultures liquides de bacilles aviaires *atténués*, filtrées sur porcelaine. Cependant, tous les lapins vaccinés n'ont pas échappé à l'infection ; dans le premier cas, c'est le lapin inoculé après quatre jours de vaccination qui est resté indemne ; dans le second, c'est au contraire l'animal qui avait été inoculé et vacciné en même temps qui n'a pas présenté de lésions tuberculeuses. Il est juste d'ajouter, pour l'interprétation de ce résultat contradictoire, que les deux expériences ne sont pas absolument comparables : le point d'introduction (péritoine dans une série, système veineux dans l'autre), la dose du vaccin (1 centimètre cube par 100 grammes et 1 centimètre cube par 180 grammes), la dose du virus actif (4 gouttes et 1/2 centimètre cube) ont été différents.

Si MM. Courmont et Dor n'ont pu constater l'immunité de tous les lapins qu'ils ont vaccinés, ils ont en tout cas démontré que ceux de ces animaux qui ont échappé à l'infection avaient été dotés d'une immunité solide *contre la tuberculose humaine*, et c'est là le point véritablement important de leur premier travail. En effet, les quatre lapins survivants des deux expériences ont été inoculés le 13 octobre 1890 avec une *lésion tuberculeuse humaine* ayant passé une fois par l'organisme du cobaye ; deux d'entre eux ont été sacrifiés plusieurs mois après et n'ont pas présenté trace d'infection tuberculeuse ; les deux autres sacrifiés plus tardivement encore étaient indemnes. Ces expérimentateurs ont donc cru à cette époque pouvoir avancer les conclusions suivantes :

1° Les produits solubles sécrétés par le bacille tuberculeux aviaire qu'on isole en filtrant sur porcelaine une culture liquide *atténuée*, ne sont pas toxiques pour le lapin à la dose de 1 centimètre cube par 100 grammes de poids vif, qu'ils soient introduits dans le péritoine ou dans le système veineux.

2° Ces produits solubles possèdent la propriété de prémunir l'organisme contre l'infection de leur microbe producteur.

3° L'immunité ainsi conférée est encore solide au bout de sept mois.

4° Le vaccin d'origine aviaire est capable de prémunir le lapin contre une affection tuberculeuse d'origine humaine.

En présence de ces résultats encourageants, MM. Courmont et Dor ont poursuivi leurs recherches en opérant sur un plus grand nombre d'animaux et dans des conditions variées. L'ensemble de leurs travaux sur ce point a été communiqué au Congrès pour l'étude de la tuberculose en 1891.

Les deux expériences précédentes avaient démontré qu'une culture aviaire *atténuée* et filtrée sur porcelaine renferme un vaccin *non toxique* pour le lapin et efficace contre la tuberculose humaine ou aviaire.

Une troisième expérience a porté sur le chiffre respectable de 24 lapins. Le vaccin a été obtenu en filtrant une culture *virulente* liquide d'origine aviaire. Les lapins, divisés en trois lots, ont reçu trois injections successives de vaccin (9 février, 20 février, 18 mars 1891), soit en tout 15 centimètres cubes de liquide. Dans un lot, les lapins furent imprégnés par le système veineux, dans un autre par le péritoine, et dans le troisième par le tissu conjonctif de la cuisse.

La toxicité du vaccin a été très manifeste, bien que le mode de préparation ait été identique à celui du vaccin inoffensif des expériences précédentes. La seule raison plausible de cette différence réside dans le degré de virulence de la culture filtrée. Les cultures atténuées contiennent donc beaucoup moins de substances toxiques, fait important à retenir au point de vue pratique.

Les lapins vaccinés par le tissu conjonctif ont présenté une élévation passagère de la température à chaque injection, mais n'ont pas maigri. Ceux qui avaient été vaccinés par le système veineux ont eu un peu d'hyperthermie passagère, de diarrhée et d'amaigrissement. Tous se sont remis rapidement. Il n'en a

pas été de même des sujets vaccinés par le péritoine. L'hyperthermie consécutive à l'injection a été plus faible, mais l'amaigrissement a été rapide et considérable, et les deux tiers des lapins sont morts d'une sorte d'intoxication chronique en deux mois environ, sans lésions appréciables. Les autres ont repris progressivement leur poids et la santé.

Vous voyez que le vaccin obtenu par filtration d'une culture *virulente* est loin d'être inoffensif surtout par la voie péritonéale.

En tous cas, 46 jours après la première vaccination et 9 jours après la dernière, 19 lapins, choisis parmi les vaccinés (6 vaccinés par le tissu conjonctif, 6 par le péritoine, 7 par le sang), sont inoculés dans la veine auriculaire, en même temps que 5 témoins avec la *dose énorme de 2cc,5 d'une culture aviaire très virulente*. Aucun lapin normal ne peut résister à 2cc,5 d'une culture liquide abondante, très virulente, introduite dans le sang; donc tout retard dans la mort de ces animaux, si minime qu'il soit, pourra être regardé comme un résultat de la vaccination.

Or, voici les résultats de cette expérience :

Témoins.....	N° 1	Mort en 15 jours....			Type Yersin.
	2	—	»	— ..	
	3	—	17	— ..	
	4	—	20	— ..	
	5	—	20	— ..	
Vaccinés par le péritoine.....	N° 1	Mort en 17 jours.			— Tubercules.
	2	—	22	—	— Type Yersin.
	3	—	22	—	— Tubercules.
	4	—	24	—	— Type Yersin.
	5	—	31	—	— Type Yersin.
	6	—	33	—	— Tubercules.
Vaccinés par le tissu conjonctif.	N° 1	Mort en 17 jours.			— Type Yersin.
	2	—	20	—	Tubercules.
	3	—	24	—	Tubercules.
	4	—	24	—	Type Yersin.
	5	—	28	—	Type Yersin.
	6	—	33	—	Tubercules.

Vaccinés par le sang.....	N° 1	Mort en 15 jours —	Type Yersin.
	2	— 21 —	Tubercules.
	3	— 22 —	
	4	— 28 —	
	5	— 31 —	
	6	— 36 —	
	7	Sacrifié au bout de 3 mois.	Indemne.

A première vue, les résultats paraissent médiocres; mais si vous voulez bien vous souvenir de la dose de virus injectée, ils vous paraîtront au contraire très remarquables. Un lapin a pu résister complètement à $2^{cc},5$ de culture introduite dans le sang. La mort chez tous les autres vaccinés a été sensiblement retardée, et, chez 11 sur 18, l'infection aiguë à type Yersin, constante chez les 5 témoins et qui est la conséquence fatale d'une inoculation violente, a été remplacée par un type chronique de la maladie aboutissant à la genèse de tubercules bien formés absolument semblables à ceux qui suivent l'inoculation de la tuberculose humaine.

En somme, il importait, pour mettre plus en relief l'immunité conférée aux lapins, de se servir pour l'épreuve d'une dose moindre de virus. C'est ce qu'ont fait MM. Courmont et Dor dans une quatrième expérience.

Celle-ci a porté sur 14 lapins : 12 vaccinés et 2 témoins. Sur les 12 vaccinés : 2 avaient reçu la culture filtrée dans le sang et 2 dans le tissu conjonctif, depuis 40 jours; 8 avaient reçu dans la veine, sept jours auparavant, une seule dose de 5 centimètres cubes d'une culture filtrée ensemencée depuis 15 mois. Les 12 vaccinés et les 2 témoins reçurent dans le sang 3/4 de centimètre cube de la culture virulente employée dans l'expérience précédente.

Voici les résultats : deux lapins parmi les 8 derniers moururent d'accident, l'un au bout de 9 jours, l'autre au bout de 22 jours; leur rate, remarque intéressante, était restée petite, et ne présentait aucune trace de tuberculose. Pour les autres, les suites sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Témoins.....	N^{os} 1	Mort en 24 jours.	Type Yersin.
	2	— » —	
Vaccinés par le sang.....	N^{os} 1	Mort en 59 jours.	Superbes généralisations tuberculeuses.
	2	— 59 —	
Vaccinés par le tissu conjonctif.	N^{os} 1	Sacrifiés au bout de 59 jours, complètement indemnes.	
	2		
Vaccinés par le sang.....	N^{os} 1	Mort en 26 jours	Type Yersin.
	2	— 29 —	
	3	— 29 —	
	4	— 35 —	
	5	Sacrifiés au bout de 69 et 75 jours, complètement indemnes.	
	6		

Je n'ai pas besoin d'insister sur la signification de ce tableau; il n'est pas un vacciné qui n'ait retiré quelque profit de la vaccination; 4 ont même complètement triomphé de l'infection.

Si nous envisageons toutes les expériences que MM. Courmont et Dor ont faites sur les lapins, nous voyons que 37 de ces animaux ont été vaccinés et inoculés dans le sang avec des bacilles aviaires, sur lesquels :

9 ont été rendus complètement réfractaires.

15 sont morts lentement de généralisation tuberculeuse chronique.

11 sont morts avec le type Yersin, mais plus lentement que les témoins.

De plus, les 4 vaccinés inoculés avec de la tuberculose humaine ont résisté d'une façon absolue. Quant aux 10 lapins qui servirent de témoins, tous sont morts de l'inoculation.

MM. Courmont et Dor ont en outre tenté la vaccination du cobaye par le même procédé. 37 cobayes ont servi à ces expériences. Malheureusement le vaccin employé (culture aviaire *virulente* filtrée) s'est montré très toxique pour ces animaux. 10 animaux ont reçu 3 centimètres cubes de vaccin dans la jugulaire interne; 10, 3 centimètres cubes dans le péritoine; 10, 2 centimètres cubes dans le tissu conjonctif. La moitié des vaccinés par le sang moururent sans lésions en un mois en-

viron; l'autre moitié résista. 1 des vaccinés par le péritoine mourut en un mois; 2 des vaccinés par le tissu conjonctif périrent également. En raison de ces accidents, plusieurs animaux furent gardés comme témoins; de sorte que 14 vaccinés seulement furent inoculés, en même temps que plusieurs témoins, les uns avec de la tuberculose aviaire, les autres avec de la tuberculose humaine. La tuberculose humaine a évolué aussi bien chez les vaccinés que chez les témoins. Quant à ceux qui furent inoculés à la cuisse avec 1/2 centimètre cube de culture virulente aviaire (5 témoins et 7 vaccinés) :

5 témoins moururent tuberculeux en 57 jours en moyenne.

5 vaccinés (par tissu conjonctif ou péritoine) succombèrent tuberculeux en 57 jours en moyenne.

2 vaccinés (par le sang) sacrifiés au bout de 3 mois 1/2 furent trouvés indemnes.

L'introduction, dans le sang des cobayes, de 3 centimètres cubes de culture aviaire virulente filtrée, vaccine donc ces animaux contre une inoculation ultérieure de bacilles aviaires et cet effet bienfaisant est encore manifeste au bout de deux mois.

Tels sont les intéressants résultats obtenus par MM. Courmont et Dor, basés sur un grand nombre d'expériences. En principe, il est maintenant incontestable que les cultures liquides aviaires contiennent une substance soluble qui est vaccinante contre le bacille aviaire et, dans certains cas, contre le bacille humain. Le vaccin n'est pas toxique, s'il est fabriqué par des bacilles atténués.

L'avenir de la prophylaxie de la tuberculose, si sombre il y a quelques mois, s'éclaire d'une lueur qui éveille des espérances. Les résultats obtenus, si minimes qu'ils soient encore, doivent être un puissant encouragement aux chercheurs.

Maffucci a stérilisé par le chauffage à 70° ou par le vieillissement (six mois au moins) des cultures de bacilles humains sur sérum; ces cultures, inoculées à des cobayes, ont entraîné la

mort de ces animaux en un laps de temps qui a varié de vingt jours à six mois, avec amaigrissement et congestion du foie, des reins, de l'intestin et des poumons; mais ne leur ont en aucune façon procuré la plus légère immunité. Avec des cultures stérilisées de tuberculose aviaire, le résultat a été le même. Le liquide de Maffucci était donc très toxique pour le cobaye et nullement vaccinal.

Hammerschlag s'est servi de cultures en bouillon assez âgées pour avoir perdu leur virulence. Ces bouillons, contenant d'ailleurs leurs bacilles, étaient fort analogues à des cultures stérilisées par une chaleur modérée; ils n'ont eu aucun effet vaccinal.

J'arrive aux assertions qui ont été émises par M. Koch au congrès de Berlin, le 4 août 1890. Bien que cette date soit antérieure à celles des publications précédentes, j'ai tenu à ne parler des expériences de M. Koch qu'à la suite de celles dont je vous ai déjà entretenu, pour bien montrer que Koch n'a pu en aucune façon indiquer la voie à MM. Héricourt et Richet, et Courmont et Dor. Rien, en effet, ne pouvait faire supposer, au mois d'août 1890, que la substance dont parlait M. Koch était extraite de cultures tuberculeuses. La composition de la tuberculine a longtemps été tenue secrète, et nous ne la connaissons que très imparfaitement aujourd'hui; nous ignorons encore complètement le procédé par lequel M. Koch a produit l'immunité sur le cobaye. La partie des conclusions de M. Koch, concernant la vaccination, est même restée entièrement dans l'ombre depuis le congrès de Berlin; il n'a plus été question que de la méthode curative de la tuberculose.

Dans son discours du 4 août, M. Koch, à propos des substances antiseptiques qu'on peut opposer au bacille de la tuberculose, s'est exprimé ainsi : « Ce n'est pas sur l'homme qu'il faut commencer à expérimenter, mais sur le parasite lui-même dans ses cultures pures. Même quand on aura trouvé

l'agent capable d'arrêter le développement des bacilles de la tuberculose dans les cultures, il ne faudra pas encore expérimenter sur l'homme, mais sur les animaux. On verra si les observations faites sur les tubes à culture gardent leur valeur pour l'organisme vivant. Si cette épreuve réussit sur l'animal, on pourra passer à l'homme. »

Notez encore et surtout le passage suivant : « Le cochon d'Inde, animal excessivement sensible à la tuberculose, devient *réfractaire,* lorsqu'on le traite par une de ces substances, à l'inoculation du virus tuberculeux. » Et plus loin : « Cette même substance arrête complètement le processus morbide, lorsqu'on l'injecte à un cobaye arrivé déjà à un degré avancé de tuberculose, et cela sans inconvénient aucun pour l'organisme. » Il paraît donc bien certain que M. Koch a obtenu, sur le cobaye, la vaccination et la guérison avec la même substance.

Je suis obligé de procéder ainsi par raisonnement pour deviner au milieu des réticences de l'auteur quelle est la substance vaccinante dont il parle. Cette substance quelle est-elle? Aux termes de la communication de Berlin, on pouvait croire qu'elle appartenait à la classe des antiseptiques cités, le bruit courut même qu'il s'agissait du cyanure d'or.

Dans la communication du 15 novembre 1890, M. Koch resta toujours muet sur cette substance, tout en confirmant son efficacité. Il nous lança néanmoins sur une nouvelle piste en annonçant que son liquide ne contenait pas un produit chimique ordinaire; qu'il fallait le préparer dans un laboratoire de bactériologie. Il dit en effet : « J'aurais voulu aussi étudier et établir des règles exactes sur la méthode de la fabrication de cet agent sur une grande échelle avant d'en parler au public médical. »

On supposa bien, dès lors, qu'il s'agissait d'un produit microbien pur ou associé à un antiseptique; on constata, au sur-

plus, que la « lymphe » vendue était un liquide purement organique, dépourvu de sels métalliques.

Toutefois, on fut frappé de ses effets phlogogènes et la coïncidence de la découverte qu'on fit, à Varsovie, d'un streptocoque à son intérieur donna à supposer qu'il s'agissait des produits solubles du streptocoque de l'érysipèle. Cela paraissait d'autant plus probable que l'érysipèle passe pour améliorer le lupus. A Lyon même, M. Pic se fit l'écho de cette hypothèse.

Enfin, le 13 janvier 1891, M. Koch se décida à être plus explicite et nous apprit que « le remède à l'aide duquel il a institué le nouveau traitement curatif de la tuberculose est un extrait glycériné tiré des cultures pures du bacille de la tuberculose. »

Cette dernière communication de M. Koch fut entièrement consacrée au traitement de la tuberculose ; il n'y fut pas question une seule fois de la création de l'immunité ; aussi a-t-on pu se demander si la substance avec laquelle M. Koch avait créé l'immunité était la même qui servait au traitement. Il me semble qu'il ne peut y avoir de doute sur leur identité, si l'on rapproche certains passages des trois communications. La première phrase de la communication du 15 novembre est la suivante : « Lors du dernier congrès, j'ai fait mention d'un moyen par lequel j'ai réussi à rendre des animaux indemnes contre l'inoculation des bacilles du tubercule, et même à arrêter le processus tuberculeux chez des animaux déjà atteints de tuberculose. Maintenant, nous venons de faire, chez l'homme, avec *ce remède* des expériences dont voici le résultat. »

Il paraît donc évident que M. Koch a dû créer, chez le cobaye, l'état réfractaire à la tuberculose avec des produits solubles extraits des cultures de bacilles, non plus avec du bouillon de cultures simplement filtrées ou stérilisées, mais avec un *extrait glycériné* de ces cultures.

Je vous exposerai, dans les leçons que j'ai l'intention de

consacrer à l'étude de la tuberculine de Koch, les résultats obtenus par les expérimentateurs qui ont tenté, à la suite du savant bactériologiste de Berlin, de conférer l'immunité contre la tuberculose au moyen de son extrait glycériné.

Quoi qu'il en soit, je conclurai pour l'instant que le bacille tuberculeux peut sécréter dans ses cultures des produits solubles vaccinants, dont plusieurs expérimentateurs ont constaté la présence ; néanmoins, il faut bien reconnaître que nous ignorons la plupart des conditions dans lesquelles ces substances sont sécrétées, ainsi que la manière de les obtenir et de les utiliser avec succès.

VINGT ET UNIÈME LEÇON

ÉTUDE GÉNÉRALE SUR LES PRODUITS SOLUBLES SÉCRÉTÉS PAR LES MICROBES

Preuves de l'existence des sécrétions microbiennes. — Division de ces produits en ptomaïnes et diastases. — Toxalbumines, carbures, produits colorants et volatils. — Procédés sommaires de préparation.

Je crois utile, avant d'aborder l'étude de la tuberculine de M. Koch, de résumer les connaissances que nous possédons actuellement sur les produits solubles sécrétés par les microbes ; vous vous apercevrez plus facilement alors que M. Koch a appliqué des méthodes connues, et la plupart de source française, à la recherche des produits solubles sécrétés par le bacille tuberculeux. Les effets de la tuberculine sont curieux et inattendus, sa composition, sa fabrication, bien qu'entourées de beaucoup de mystère à l'heure actuelle (1), n'ont pourtant rien qui doive nous surprendre.

Les microbes sécrètent des produits solubles ou fabriquent des substances qui imprègnent le milieu ambiant, se répandent dans tout l'organisme et vont produire, souvent sur des points très éloignés, des accidents jadis imputés aux microbes eux-mêmes. Cette vérité, qu'il est presque banal d'énoncer aujourd'hui, n'est pas généralement acceptée depuis bien longtemps. Avant la démonstration expérimentale directe, l'étude critique des effets des microbes avait conduit logiquement à cette hypothèse que le microbe n'est pas tout et que certains symptômes éclatent à cause de lui et en dehors de lui.

(1) C'est-à-dire à l'époque où cette leçon fut écrite. Voir l'addendum.

On a d'abord constaté, dans l'organisme infecté, les effets des sécrétions microbiennes.

Ces produits imprègnent tous les tissus, transportés par le sang ou la lymphe, ou se répandent par imbibition. C'est ainsi que M. Chauveau a pu produire rapidement chez des animaux tous les symptômes du charbon, les empoisonner, les tuer hâtivement, en leur transfusant du sang frais provenant d'un autre animal en pleine évolution de charbon. Il était bien difficile d'admettre que cette intoxication rapide, reflétant les symptômes classiques, fût due aux microbes présents dans le sang injecté; il était plus rationnel de supposer dans le sérum de l'animal malade des produits toxiques pouvant reproduire la maladie dans un autre organisme; dès lors le *Bacillus anthracis* devait tuer plus par les poisons qu'il sécrète que par sa présence même.

On a également remarqué depuis longtemps, chez les individus atteints de maladies infectieuses, que certains groupes ganglionnaires peuvent se tuméfier, s'enflammer sans qu'on puisse déceler à leur intérieur la présence du microbe pathogène. Cette action à distance trouve une explication dans les poisons microbiens solubles.

Enfin, ceux-ci ont été surpris s'éliminant de l'organisme malade par les différentes voies naturelles d'excrétion. Les urines acquièrent une toxicité anormale toutes les fois qu'elles proviennent d'un homme ou d'un animal atteint de maladie infectieuse. Je n'ai pas besoin de vous rappeler les travaux de M. Bouchard sur ce point, j'aurai d'ailleurs à y revenir plus longuement. MM. Lépine et Guérin, Villers, Pouchet, Roque et Weill, etc., ont suivi la voie tracée et étudié la toxicité des urines dans différentes maladies microbiennes.

L'observation d'expériences indirectes a donc mis en relief des faits certains que la fabrication de produits solubles microbiens dans l'organisme malade peut seule expliquer.

La culture dans des milieux artificiels servit également à démontrer, et d'une façon plus directe, que les microbes sécrètent des produits solubles et que ceux-ci ont des propriétés toxiques particulières.

M. Pasteur a constaté la toxicité du bouillon de culture du choléra des poules ; M. Charrin, celle des liquides où a vécu le bacille pyocyanique. Les mêmes remarques ont été faites avec le *Bacillus anthracis*, le *Pneumo-bacillus liquefaciens bovis*, le *Bacillus heminecrobiophilus*, le *Staphylococcus pyogenes*, le bacille de la diphthérie, celui du tétanos. Les bouillons où ont végété les microbes précédents sont capables de provoquer des phénomènes généraux et parfois des lésions matérielles rappelant celles de la maladie véritable.

Parmi les microbes qui confèrent à leurs bouillons de culture le pouvoir toxique le plus remarquable, je vous citerai le bacille de la diphtérie (Roux et Yersin), et celui du tétanos (Vaillard et Vincent). Ces bacilles sécrètent des produits solubles toxiques, et d'une toxicité toute particulière qui ne ressemble pas à celle d'une culture quelconque.

Les microbes sécrètent donc des produits solubles, et ceux-ci diffèrent suivant les espèces microbiennes.

La spécificité des substances solubles est encore bien plus manifeste lorsqu'on étudie l'action spéciale qu'elles exercent sur l'infection ultérieure ou simultanée de l'organisme par leur microbe producteur : les unes sont vaccinantes (Chauveau, Charrin, Roux et Chamberland, Courmont et Dor, etc.), d'autres sont prédisposantes (Courmont, Roger, Bouchard, Rodet).

Tâchons d'entrer plus avant dans la connaissance de ces sécrétions, et de déceler leur nature.

Tout d'abord, on crut à des corps exclusivement assimilables aux *Ptomaïnes*, c'est-à-dire à ces composés organiques répondant à la formule CHAz ou CHAzO, qui se forment

sous l'influence des agents de la putréfaction et possèdent, avec les alcaloïdes, la propriété de servir de bases dans les combinaisons chimiques. Les Ptomaïnes sont de plus amorphes ou cristallisables, solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther.

A leur étude se rattachent les noms de Panum, de Bergmann et Schmiedeberg, de Zuelzer et Sonnenschein, d'Ar. Gautier, de Selmi, etc., etc.

C'est Nencki qui, le premier, a caractérisé comme espèce chimique une de ces substances, qu'il appela *colloïdine*.

M. Ar. Gautier a particulièrement signalé l'analogie de ces substances avec d'autres fabriquées par les organes sains et qu'il désigna sous le nom de *Leucomaïnes*. Plusieurs de ses élèves ont publié des travaux sur ce sujet à partir de 1880.

Nous devons à Brieger l'isolement de toute une série de *ptomaïnes cadavériques* :

Choline,
Neuridine,
Cadavérine,
Putrescine,
Saprine,
Triméthylamine,
Mydaléine,

ayant une action physiologique particulière.

Raisonnant par analogie, Brieger se mit à la recherche des ptomaïnes fabriquées *in vitro* par les microbes pathogènes, à l'aide d'une grande quantité de bouillon de culture. C'est ainsi qu'il a isolé une ptomaïne des cultures du bacille typhique.

Le bacille du tétanos lui en a fourni plusieurs qu'il a nommées tétanotoxine, hydrotétanine, spasmotoxine et tétanine. Cette dernière, pour Brieger, serait la plus importante dans la genèse du tétanos.

Il n'y a pas bien longtemps, en 1887, les idées sur la nature des produits solubles microbiens étaient tellement aux ptomaïnes,

que Brieger a publié à cette époque un petit volume intitulé: *Microbes, ptomaïnes et maladies.* Toutes les recherches de Nencki ont été dirigées dans ce sens.

Cependant, tout n'est pas ptomaïnes dans les sécrétions microbiennes et même ce n'est pas exclusivement dans cette classe qu'il faut rechercher les produits les plus intéressants des micro-organismes pathogènes.

En procédant par analogie, comme on l'avait fait pour les ptomaïnes, on s'aperçut que les micro-organismes non pathogènes sécrètent des *diastases* :

Sucrase de la levûre ;

Caséase du *tyrothrix scaber ;*

Diastase du *bacillus amylobacter ;*

Duclaux et Vignal ont fait, sur les microbes de la terre et de la bouche, des observations qui démontrent la sécrétion possible de diastases.

Il était donc logique de supposer que les microbes pathogènes ont un pouvoir analogue.

Déjà en 1887 M. Pasteur avait pensé que le *Bacillus anthracis* fournit une diastase qui agglutine les globules sanguins chez les malades.

En 1887, M. Rietsch a extrait des cultures du *Staphylococcus pyogenes aureus* une substance qui digère la fibrine, comme certain ferment soluble du tube digestif.

En 1888, j'ai étudié une autre diastase provenant d'un microbe pathogène, le *Pneumo-bacillus liquefaciens bovis* qui m'a permis de faire notablement progresser nos connaissances sur ces corps.

Cette diastase que j'ai extraite par l'alcool de la sérosité pulmonaire des animaux atteints de péripneumonie, aussi bien que des cultures du microbe producteur, possède effectivement un *pouvoir phlogogène* des plus manifestes.

M. Christmas, suivant mon exemple, a précipité des cultures du *Staphylococcus pyogenes aureus* une diastase dont il a démontré le pouvoir pyogène.

MM. Roux et Yersin ont extrait, par le même procédé, des cultures du bacille de la diphtérie, un principe toxique remarquable qu'ils rangent aussi dans la catégorie des diastases.

C'est aussi au groupe des diastases qu'il faut rattacher le poison tétanique si curieux signalé en 1890 par MM. Vaillard et Vincent, attendu qu'il est précipité par l'alcool, qu'il adhère au précipité de phosphate de chaux et qu'il est détruit par la température de + 65° maintenue pendant 20 minutes.

Ajoutons enfin, pour venir à l'appui de la nature diastasique de certains produits solubles microbiens, que l'action toxique du précipité des cultures tétaniques se produit avec des doses infinitésimales (Vaillard et Vincent), ce qui confirme l'idée de Knud Faber, de Tizzoni et Cattani.

Ainsi que les ptomaïnes, les diastases sécrétées par les microbes diffèrent entre elles. Bien plus, un même microbe peut sécréter plusieurs diastases. Le *bacillus hemi-necrobiophilus* fabrique dans son bouillon de culture des substances diverses pouvant :

Digérer la fibrine,
Saccharifier l'amidon,
Intervertir le sucre candi,
Émulsionner les graisses.

Vous venez de constater que les diastases microbiennes possèdent un assez grand nombre de propriétés. Vous les avez vues exerçant un pouvoir phlogogène qui peut aller jusqu'à la production du pus. Je vais vous entretenir des phénomènes généraux qu'elles sont capables de provoquer dans l'organisme.

Avec les diastases précipitées des cultures du *Pneumobacillus bovis* et du *B. heminecrobiophilus*, j'ai produit sur les animaux des troubles respiratoires et cardiaques, des troubles de l'inner-

vation, de l'hyperthermie, de l'hypothermie, des vomissements, la mort.

M. Gamaleia attribue à une diastase les désordres intestinaux du choléra.

MM. Charrin et Guignard ont causé de la diarrhée, de l'amaigrissement, de la fièvre, de l'albuminurie, des hémorragies avec le précipité alcoolique des cultures du Bacille pyocyanique.

MM. Rodet et Courmont ont fait une étude très intéressante du précipité alcoolique des cultures du Staphylocoque pyogène, au point de vue de ses effets physiologiques généraux. Je vous en parlerai un jour.

A l'étranger, l'attention s'est également portée sur les diastases microbiennes.

En 1889, M. Hankin, au laboratoire de M. Koch, a précipité du bouillon de culture du *B. anthracis*, par l'alcool ou le sulfure d'ammonium, une substance toxique pour les lapins et les cobayes et capable de vacciner ces animaux.

Brieger et Fränkel, en laisant tomber goutte à goutte du bouillon de culture de la diphtérie dans de l'alcool acidifié par l'acide acétique, ont isolé une substance amorphe, blanche, soluble dans l'eau, dont les réactions sont celles d'un dérivé de l'albumine.

Ces auteurs ont retiré des substances analogues des cultures du bacille typhique, du bacille du choléra, du staphylocoque pyogène, du *bacillus anthracis*, en usant du même procédé.

Brieger et Fränkel ont même créé une étiquette pour ces corps, celle de *toxalbumines*. M. Babès préfère le terme de *toxalbumoses*.

Les auteurs précédents subdivisent les toxalbumines en deux groupes suivant qu'elles sont solubles ou non dans l'eau.

La toxalbumine du charbon — de la diphtérie — du tétanos.	}	sont solubles dans l'eau.
La toxalbumine du b. typhique — du choléra — du staphyl. p.	}	sont peu ou pas solubles dans l'eau.

Faut-il distinguer les toxalbumines de ce que nous appelons des diastases? Pour le moment la réponse est difficile. On peut dire que les toxalbumines rentrent dans la classe des diastases, mais qu'elles ne se confondent pas complètement avec elles et en sont peut-être des dérivés.

D'ailleurs, le précipité qu'on obtient en traitant un bouillon de culture par l'alcool est presque toujours divisible en deux parties : l'une soluble, l'autre insoluble dans l'eau.

Quoi qu'il en soit, les microbes sécrètent des principes toxiques qui ne sont pas des ptomaïnes, qui sont des diastases bien caractérisées dans certains cas, des corps qui s'en rapprochent seulement dans d'autres cas ; et cette idée est toute française.

Brieger lui-même a rectifié ses anciennes idées sur les ptomaïnes, tout au moins en ce qui regarde les microbes de la fièvre typhoïde, de la diphtérie et du tétanos.

Les principes précipitables par l'alcool sont multiples et certainement délicats à préparer et à manier. Si nous comparons les expériences de MM. Roux et Yersin à celles de MM. Brieger et Fränkel sur les diastases de la diphtérie, nous voyons que les premiers tuent le cobaye avec $0^{mg},2$, tandis que les seconds ont besoin de 10 milligrammes.

Outre les ptomaïnes et les diastases, on trouve encore parmi les sécrétions microbiennes : des *carbures d'hydrogène* possédant une odeur goudronneuse, une teinte plus ou moins rougeâtre quelquefois tout autre, lorsque les produits sont concentrés, et des *corps volatils* divers, ammoniaques composées,

ayant une odeur variable, comme ceux sur lesquels M. Charrin a appelé récemment l'attention.

Il vous est facile de comprendre, par tout ce qui précède, combien sont complexes les manipulations chimiques indispensables à la séparation des divers produits solubles microbiens. L'ignorance où nous sommes de la plupart des propriétés de ces corps, leur grande variabilité ajoutent encore aux difficultés.

D'une manière générale, nous dirons pour résumer cette leçon, que l'on trouve, par les procédés connus à l'heure actuelle, dans les cultures des microbes pathogènes :

1° Des *matières précipitables par l'alcool* que nous appellerons provisoirement *diastases*.

2° Des *matières précipitables par l'alcool acidifié* que nous désignerons sous le nom de *toxalbumines*.

3° Des *matières précipitables par le réactif de Millon* ou *Peptones*.

4° Des *matières solubles dans l'alcool et dans l'éther*, précipitables par l'acétate de plomb et le bichlorure de mercure, dialysables, non altérables par la chaleur : *Ptomaïnes* ou *alcaloïdes*.

5° Des *principes volatils*, des *carbures* colorants, huileux, etc.

Voici quels sont les procédés sommaires à suivre dans un laboratoire de bactériologie pour isoler les principaux groupes de sécrétions microbiennes.

1° Pour les *diastases :*

Addition d'alcool (2 ou 3 volumes le plus souvent) jusqu'à ce que le liquide filtré ne donne plus de précipité. Filtration. Reprise du précipité par l'eau simple ou par l'eau glycérinée à 40 p. 100. Ou bien entraînement dans un précipité de phosphate alcalin ferreux et repris ensuite par l'eau.

2° Si on veut isoler les peptones, on commence par précipiter celles-ci avec le réactif de Millon, puis on traite par l'alcool après filtration.

3° Si on veut obtenir spécialement les corps désignés par Brieger et Fränkel sous le nom de toxalbumines, on fait tomber le bouillon filtré goutte à goutte dans de l'alcool acidifié par l'acide acétique.

D'une façon générale, l'alcool pouvant précipiter les sels, on s'en débarrassera par la dialyse et des essais successifs par l'alcool et l'eau de chaux.

4° *Pour les ptomaïnes seules*, on agite avec de l'éther, on décante et on laisse évaporer l'éther. On épuise le bouillon de la sorte à plusieurs reprises.

Brieger ajoute au bouillon de culture de l'acide chorhydrique avec précaution. Celui-ci se combine avec les bases alcaloïdiques. Le mélange étant amené à consistance sirupeuse on reprend les chorhydrates par l'alcool absolu. On évapore et on dissout dans l'eau.

Brieger a encore préconisé un troisième procédé. Le bouillon acidulé par acide chlorhydrique et alcoolisé est additionné de solution alcoolique de bichlorure de mercure. Le précipité, abandonné pendant vingt-quatre heures, comprend les *combinaisons mercuriques* des albuminates et des ptomaïnes. On traite par une grande quantité d'eau bouillante qui dissout seulement les combinaisons mercuriques de ptomaïnes. Ultérieurement on concentre la solution.

5° *Pour obtenir les ptomaïnes, les sels et les carbures*, on évapore le bouillon alcoolisé après la séparation du précipité des corps albuminoïdes ; on dissout le résidu dans l'eau simple ou dans l'eau glycérinée à 50 p. 100. Il est impossible de séparer par la dialyse les ptomaïnes des sels.

6° *Pour obtenir les principes solubles dans l'éther, dans l'alcool* ou *dans l'eau*, on évapore le bouillon à siccité dans plusieurs vases, on traite les échantillons par l'eau, l'alcool ou l'éther.

On peut certainement aller plus loin dans l'isolement chimique des produits solubles microbiens ; mais il faut alors se

servir de procédés trop complexes pour que je vous les indique ici.

J'en aurai fini avec ces généralités, après vous avoir appris que si les propriétés pathogènes des microbes résident le plus souvent dans les diastases qu'ils sécrètent, elles peuvent quelquefois, au moins dans certaines de leurs particularités importantes, appartenir aux substances solubles dans l'alcool.

Je puis maintenant aborder avec fruit l'étude critique de la tuberculine de M. Koch dont les propriétés sont dues aux sécrétions du bacille tuberculeux.

VINGT-DEUXIÈME LEÇON

DE LA TUBERCULINE DE M. KOCH

Généralités. — Quels sont la nature et le mode de préparation de la tuberculine? Ses effets sont-ils inattendus ou ne sont-ils que la confirmation de données acquises à la bactériologie? Travaux antérieurs et postérieurs sur les produits solubles du bacille tuberculeux.

Après avoir esquissé à grands traits nos connaissances actuelles sur les propriétés et les caractères des produits solubles fabriqués par les microbes en général, je vais aborder l'étude expérimentale de la tuberculine de M. Koch dont la vogue a été passagère; car, après avoir soulevé la plus vive et la plus fiévreuse émotion, après avoir occupé toute la presse médicale et politique, elle commence à rentrer dans l'oubli.

Vous vous souvenez que les brillants succès attribués à la tuberculine ne tardèrent pas à être assombris par de véritables sinistres. Les nouvelles fâcheuses arrivèrent à Lyon au moment même où l'on entreprenait une série de traitements. Ceux-ci furent presque immédiatement suspendus dans les cliniques de la Faculté (1), et, simultanément, le conseil des professeurs me chargea de faire dans mon laboratoire une étude expérimentale sur les effets du remède. On m'alloua des fonds spéciaux et l'étude fut entreprise avec l'assistance de M. Rodet, agrégé, chef des travaux, et de M. le Dr Courmont, préparateur. Nos expériences, communiquées dans leur ensemble au Congrès pour

(1) Voyez l'histoire de quatre tuberculeux traités dans le service de M. le professeur Bondet par la méthode de M. Koch (MM. Bondet et Courmont. — *Province médicale*, avril 1891).

l'étude de la tuberculose, en 1891, ne révélèrent rien de bien nouveau et qui n'ait été vu plus ou moins par d'autres observateurs dont les résultats avaient été déjà publiés. Mais elles forment un ensemble imposant par le nombre, et, à ce titre, offrent un certain intérêt. Aussi, en vous résumant simplement les résultats auxquels nous sommes arrivés, j'espère vous instruire d'une façon suffisante sur presque tous les problèmes soulevés par les travaux de M. Koch.

Le mystère dont l'auteur a entouré ses premières communications, laissant entrevoir des faits aussi surprenants qu'inattendus aux points de vue théorique et pratique, provoqua presque partout un étonnement admiratif.

En effet, M. Koch disait plus ou moins implicitement qu'il avait observé la non-récidive de la tuberculose et que la marche de ses observations l'avait conduit à la découverte d'une substance capable de prémunir l'organisme contre les atteintes du virus tuberculeux et de le guérir lorsqu'il en avait subi les effets. Il apprenait encore que cette substance exerçait spécialement son action sur les tuberculeux en commençant localement par les lésions phymiques.

On se demandait quelle était cette substance. On s'interrogeait sur sa nature et l'on était impatient de connaître les notions nouvelles que M. Koch introduirait probablement en bactériologie.

L'étonnement cessa quand l'auteur eut appris, au mois de janvier 1891, que la substance à l'aide de laquelle il avait obtenu ces divers résultats « est un extrait glycériné tiré des cultures pures du bacille de la tuberculose. »

C'est le moment de nous demander la nature de cet extrait glycériné ou du moins la nature des produits solubles qu'il renferme et qui valent à la tuberculine ses propriétés. Malheureusement nous ne connaissons pas exactement son mode de préparation, les explications fournies par M. Koch étant incomplètes (1).

(1) Depuis, M. Koch nous a mieux renseignés. Voir l'addendum.

La première question à se poser est de savoir si l'extrait glycériné porte sur le précipité alcoolique des cultures, ou sur les cultures filtrées ou sur les cultures complètes du bacille tuberculeux. Il semble, d'après certaines phrases de M. Koch, que le milieu de culture entier et que les bacilles eux-mêmes fournissent une partie de l'extrait : « Dans le simple extrait fourni par les bacilles de la tuberculose, dit-il, passent aussi, naturellement, outre la substance active, toutes les autres matières solubles dans la glycérine à 50 p. 100 et il s'y trouve, par suite, une certaine proportion de sels minéraux, de substances colorantes et d'autres matières extractives inconnues. » Il semble donc que la tuberculine de M. Koch contienne à un degré de concentration élevé tous les produits solubles dans l'eau glycérinée, fabriqués par le bacille de la tuberculose, excrétés dans le milieu de culture ou retenus dans le protoplasma des bacilles.

M. Babès, qui a préparé avec les cultures du bacille aviaire une tuberculine semblable à celle de M. Koch (1), ne fait agir l'eau glycérinée que sur le précipité alcoolique.

Quoi qu'il en soit, si nous ne connaissons pas dans ses plus petits détails le mode de préparation de la tuberculine, nous en savons assez pour pouvoir, guidés par les principes que je vous

(1) M. Babès a dit au Congrès de la tuberculose en 1891, que la tuberculine aviaire est identique à la tuberculine humaine et il en a profité pour plaider la cause de la dualité de la tuberculose humaine et de la tuberculose aviaire. Il est hors de contestation qu'en microbiologie générale on ne pourrait identifier deux microbes parce qu'ils fabriquent une substance soluble identique, mais il n'en est pas moins vrai que les travaux de M. Babès nous ont révélé un nouveau point de contact entre les deux bacilles. Bien plus, étant données les propriétés un peu spéciales de la tuberculine, je crois cette identité des deux tuberculines un grand argument pour l'unité d'espèce des deux microbes. En effet, la tuberculine a pour effet certain et original d'agir sur les lésions tuberculeuses ; cette action essayée par nous avec la tuberculine *humaine* sur les tuberculoses humaine, bovine, *aviaire*, nous a paru identique dans les trois cas ; essayée par M. Babès avec de la tuberculine *aviaire* sur des lésions de provenance *humaine*, elle a paru à cet expérimentateur semblable à celle de la tuberculine de M. Koch. Les deux tuberculines (*humaine* et *aviaire*) ont donc toutes deux la même action élective sur les lésions produites indifféremment par le bacille aviaire ou le bacille humain, voilà ce qui ressort de nos travaux et de ceux de M. Babès. Je crois qu'il y a là matière à affirmer tout le contraire de la dualité des deux tuberculoses.

ai exposés dans une leçon antérieure, en fabriquer, après quelques hésitations peut-être, si jamais le liquide de M. Koch acquérait une importance sérieuse dans le traitement de la tuberculose.

En somme, le principe actif de la tuberculine paraît être insoluble dans l'alcool, ce qui le rapproche des diastases ; toutefois il supporte des températures élevées et passe facilement à travers le dialyseur, propriétés appartenant en général aux ptomaïnes.

Certains auteurs ont prétendu avoir retrouvé des bacilles tuberculeux dans le liquide livré par M. Koch. Il est possible que quelques-uns de ceux-ci aient passé par le filtre employé par M. Koch (il y a certainement une filtration dans la préparation de la tuberculine) ; mais ils ne sont pas virulents, ou bien ils passent en trop petite quantité pour être nuisibles, car, dans les nombreuses vaccinations que nous avons tentées, nous n'avons jamais observé, chez nos animaux en expérience, de lésions tuberculeuses imputables à ces inoculations.

Sur l'origine même de sa tuberculine, M. Koch ne nous apprenait donc rien de nouveau : il avait extrait les produits solubles des cultures concentrées du bacille de la tuberculose, en se servant des procédés connus.

Les effets de ces produits solubles auraient-ils quelque chose de plus original ? Oui et non.

Tout d'abord M. Koch disait : « J'ai réussi à rendre des animaux indemnes contre l'inoculation des bacilles des tubercules. » La création de l'immunité contre les maladies virulentes par les produits solubles de leurs microbes était déjà contenue en germe dans un ancien travail de Toussaint, et elle s'est affirmée peu à peu par les recherches de MM. Chauveau, Pasteur, Charrin, Roux et Chamberland, Chantemesse et Widal en France, de MM. Feran, Salmon et Smith à l'étranger. M. Koch ajoutait donc simplement un nouveau fait à l'histoire des vaccinations par les produits solubles.

On a beaucoup parlé de la production d'une réaction fébrile parfois considérable à la suite de l'administration de la tuberculine. Il n'y avait encore là rien qui dût nous surprendre outre mesure. La propriété hyperthermisante des substances d'origine microbienne était un fait bien connu. Je l'ai signalée dans un cas où la sécrétion pyrétogène partait d'un foyer bien circonscrit sur le vivant (testicule bistourné envahi par le *bacillus heminecrobiophilus*). Quant à la fièvre engendrée par les produits fabriqués dans les cultures, je peux vous citer les expériences démonstratives de MM. Charrin et Rüffer, Serafini et Lucatello, Roussy, etc. J'ai même constaté, comme on l'a signalé quelquefois depuis, l'existence d'une période d'hypothermie précédant la période fébrile.

M. Koch a parlé de vomissements, d'action dépressive sur le système nerveux, observés sur lui-même ; pour mon compte, j'ai vu tous ces phénomènes se produire sous l'influence des sécrétions du *bacillus heminecrobiophilus*.

L'existence d'effets phlogogènes n'était pas non plus une nouveauté. J'ai été le premier, je crois, à signaler cette propriété dans une culture du *pneumobacillus liquefaciens bovis*, et dans une diastase isolable de cette culture. Après moi, Christmas, Grawitz et Bary ont fait des constatations analogues avec la substance diastasique fabriquée par le staphylocoque pyogène. La même propriété inflammatoire peut d'ailleurs appartenir à des ptomaïnes, telles que la cadavérine (Grawitz, Behring), la phlogosine, matière soluble dans l'alcool et retirée par Leber des cultures du staphylocoque pyogène.

La tuberculine a aussi des effets nécrosants. M. Koch disait : « Parmi ces substances (celles contenues dans la lymphe), il s'en trouve une qui, à un degré de concentration déterminé, tue le protoplasma vivant et y provoque une altération qui aboutit à l'état désigné par Weigert sous le nom de nécrose de coagulation. » Cette action nécrosante des produits solubles micro-

biens n'est pas non plus absolument neuve; je l'ai constatée dans le bouillon de culture du *B. heminecrobiophilus* et dans une diastase précipitée de ce bouillon. Dans certaines conditions (testicule bistourné depuis quelque temps), la nécrose aboutit à la formation d'une masse caséiforme, à tel point même que je m'étais demandé si ce microorganisme n'était pas l'agent direct de la caséification.

Toutes les propriétés de la tuberculine que je viens de vous énumérer n'étaient qu'une confirmation, à l'aide du bacille tuberculeux, de principes déjà établis en bactériologie.

Deux autres points de la découverte de M. Koch méritent au contraire toute notre attention, car ils sont jusqu'à présent restés sans analogues dans l'histoire des virus et, par suite, ont enrichi le patrimoine des expérimentateurs, je veux parler : 1° de l'électivité de l'action pyrétogène pour les tuberculeux, et 2° de l'action phlogogène et nécrosante localisée aux tubercules. C'est d'ailleurs sur ces deux propriétés qu'étaient basés le diagnostic et le traitement de la tuberculose, dans les communications de M. Koch. J'y reviendrai longuement à propos de nos expériences. Vous verrez alors qu'elles ne sont pas absolues comme le croyait leur auteur.

Enfin, M. Koch lui-même nous a dit que sa tuberculine n'avait aucune action sur la vitalité des bacilles contenus dans les tubercules, qu'elle s'attaquait exclusivement à la lésion. Dès lors la dissémination des bacilles dans tout l'organisme du malade traité était inévitable, grâce aux effets phlogogènes et à l'afflux de cellules migratrices provoqués autour des tubercules; de sorte que le traitement de M. Koch ne pouvait être désormias efficace qu'en vaccinant en même temps l'organisme traité. Or nous verrons que la tuberculine ne possède pas de propriétés vaccinales. Ces déductions théoriques, trop justifiées depuis par les recherches anatomo-pathologiques de M. Virchow et par nos expériences, nous avaient frappés dès la première

heure ; dès le 29 novembre 1890, c'est-à-dire avant tout travail infirmant les résultats annoncés par M. Koch, M. J. Courmont s'exprimait ainsi : « Sans vouloir en rien diminuer l'importance capitale d'une pareille découverte, ni le mérite de son auteur, il est permis de faire, dès aujourd'hui, quelques réserves sur l'efficacité absolue du procédé curatif et cela en s'appuyant sur la communication de M. Koch lui-même.

« ... Tout porte à croire, au contraire (l'expérience nous démontrera si nous avons raison de craindre), que le tuberculeux est exposé à une récidive. M. Koch nous dit en effet que son liquide n'atteint pas les bacilles, ne modifie pas leur virulence, qu'il ne fait qu'attaquer le tissu tuberculeux et même seulement le tissu tuberculeux vivant. Or nous savons aujourd'hui d'une manière indubitable que les bacilles tuberculeux sont disséminés dans toute l'économie des individus infectés, et les tissus sains du phtisique qui échapperont par conséquent à l'action du liquide de Koch renfermeront encore suffisamment de bacilles pour qu'une seconde infection soit non seulement possible, mais même probable (1). »

Je n'ai pas l'intention de m'appesantir plus longuement sur ces détails théoriques. Si je vous en ai dit un mot, c'est pour vous montrer que l'admiration étonnée dont on a fait preuve au début de la découverte de M. Koch était un peu irréfléchie. M. Koch s'était inspiré en silence d'une notion déjà courante en bactériologie : il a même négligé et peut-être à tort de se souvenir qu'on distinguait déjà en France, parmi les produits solubles des microbes, des substances vaccinantes, des substances non vaccinantes, et même des substances prédisposantes, substances qui peuvent exister séparément ou mélangées en proportion variable dans les cultures, comme on l'a vu dans le laboratoire de M. Bouchard et dans le mien.

(1) Courmont, *Province médicale* (29 nov. 90). *Sur la vaccination antituberculeuse.*

En effet, au lieu de livrer une tuberculine complète, il aurait pu la débarrasser de certains principes jouissant de propriétés opposées à celles qu'il recherchait.

Avant de terminer cette leçon, je veux vous indiquer en quelques mots les travaux antérieurs ou postérieurs à ceux de M. Koch, qui ont eu le même but et ont suivi la même voie.

En 1888, c'est-à-dire bien avant les publications de M. Koch, Hammerschlag a extrait du corps desséché des bacilles de la tuberculose : 1° 22,7 à 28,2 p. 100 d'une substance toxique et convulsivante pour les animaux, à l'aide de l'alcool et de l'éther; 2° un corps protéique à l'aide de la potasse à 1 p. 100; 3° un corps réagissant comme la cellulose. Plus récemment, le même auteur, continuant ses recherches, n'a pas isolé des ptomaïnes actives des cultures, mais bien une toxalbumine pyrétogène pour le lapin. Il s'est demandé quelle était la substance qui réagissait d'une manière spéciale dans la méthode de coloration d'Ehrlich et a vu que c'était le mélange de la matière protéique et de la cellulose.

Postérieurement à M. Koch, Weyl, traitant les bacilles par de la soude diluée, finit par obtenir : 1° un corps, soluble dans ce réactif, ne jouissant pas des propriétés des albuminoïdes, mais possédant la réaction colorante d'Ehrlich; 2° une sorte de *toxomucine*, insoluble dans la soude, produisant chez les souris et les cobayes une nécrose au point inoculé.

Zuetzer a isolé un *alcaloïde* très dangereux pour les cobayes et les lapins. Les animaux qui l'ont reçu éprouvent de la dyspnée, de l'hyperthermie et présentent à l'autopsie des hémorragies multiples au point d'inoculation, dans l'estomac, dans l'intestin, parfois de l'ascite et de la congestion cérébrale.

Hueppe et Scholl, réduisant du bouillon peptonisé de

cultures de bacilles de Koch, ont obtenu un liquide analogue à celui de M. Koch, actif sur les cobayes tuberculeux, inactif sur les cobayes sains.

Kostjurine et Krainsky ont fait des extraits aqueux et alcooliques de crachats et d'organes tuberculeux. Les extraits aqueux étaient pyrétogènes à petites doses, hypothermisants à fortes doses et produisaient en outre de la diarrhée, du collapsus, des paralysies, la mort. D'après les auteurs, ces extraits paraîtraient retarder la marche de la tuberculose (?).

MM. Richet et Héricourt ont constaté que les cultures de bacilles aviaires stérilisées par la chaleur constituent un liquide toxique pour les lapins tuberculeux, à peu près inoffensif pour les lapins indemnes. Une dose de 20 à 25 c. c. de bouillon de culture ainsi préparé introduite dans la veine d'un lapin tuberculeux occasionne la mort de l'animal en moins de vingt-quatre heures ; une dose de 60 c. c. est sans effet sur un lapin sain.

M. le professeur Debove et MM. Rémond et Renault ont fait d'intéressantes recherches sur les produits solubles contenus dans les exsudats des tuberculeux (ascite, pleurésie). Ces liquides ont des propriétés qui se rapprochent beaucoup de celles de la tuberculine de M. Koch. Injectés après stérilisation à des tuberculeux et à des personnes saines, ils ont produit une réaction fébrile et une modification locale des lésions chez les premiers, tandis qu'ils sont restés sans effets sur les malades exempts de tuberculose.

Enfin, je vous ai déjà dit que M. Babès avait préparé, en se servant de cultures de bacilles aviaires, une tuberculine qu'il regarde comme identique à celle de M. Koch et douée des mêmes propriétés.

Je ne fais que vous signaler ici les recherches de MM. Grancher et H. Martin, Courmont et Dor, Richet et Héricourt, tendant à établir l'existence de produits solubles vaccinants dans

les cultures de la tuberculose aviaire; je vous les ai déjà exposées dans une autre séance.

M. William Hunter a montré à la section de bactériologie du Congrès international d'hygiène tenu à Londres, en 1891, plusieurs substances solubles qu'il avait retirées de la tuberculine de M. Koch. Les propriétés physiques, chimiques et physiologiques de ces substances sont différentes.

C'est ainsi que M. Hunter admet au moins trois substances actives, isolables de la tuberculine de Koch. L'hyperthermie, l'inflammation locale et l'effet curatif seraient le résultat de principes différents. L'action hyperthermisante serait l'apanage des substances non albuminoïdes, tandis que les actions curatives et inflammatoires appartiendraient à certaines albumoses. La substance curative pourrait elle-même être séparée de la substance inflammatoire. M. Hunter serait ainsi arrivé à isoler de la tuberculine de Koch, qui, inoculée entière, favorise, dit-il, la maladie, un corps doué de propriétés curatives et ne produisant ni inflammation locale, ni hyperthermie; ce serait une albumine provenant du corps même des microbes. La réaction fébrile, l'inflammation locale n'ont donc pour M. Hunter aucun rapport avec le processus curatif.

M. Hunter dit avoir obtenu de bons effets du liquide composé par lui, ne contenant que l'albumine curative et qu'il appelle « Tuberculinose CB ».

VINGT-TROISIÈME LEÇON

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULINE DE M. KOCH (*suite*)

Expériences de MM. Arloing, Rodet et Courmont. — Effets sur les sujets sains. — Intoxication aiguë. — Intoxication chronique. — Influence sur la température centrale. — Application au diagnostic de la tuberculose. — Discussion.

J'ai déjà exposé quelques vues théoriques sur la tuberculine de M. Koch; j'aborde maintenant l'étude expérimentale que j'en ai faite avec MM. Rodet et Courmont.

Nous étions tout d'abord fort désireux de déterminer le pouvoir toxique de la tuberculine sur des sujets sains; nous fûmes déçus par la toxicité relativement faible des substances qu'elle contient. Nous n'avons jamais pu observer l'intoxication aiguë, faute de posséder une quantité suffisante de tuberculine pour en injecter jusqu'à la mort de l'animal. La toxicité est donc relativement faible; de plus, elle varie d'une espèce à l'autre.

M. Koch avait opposé la grande tolérance du cobaye à la susceptibilité de l'homme. L'expérience nous a démontré que d'autres animaux, tels que le chien, le lapin, le mouton, la chèvre résistent à des doses considérables de tuberculine. On en jugera par les expériences suivantes :

Une première fois, un *chien* pesant 9 kilogrammes reçut dans la veine jugulaire 3 centimètres cubes d'une solution à 1/10, soit $0^{gr},30$ de tuberculine en quatre injections successives, deux de 1/2 centimètre cube, et deux de un centimètre cube. Les tracés de la respiration et du pouls carotidien

recueillis pendant une heure n'accusèrent aucune modification notable et la santé du chien ne parut troublée en aucune façon. La température, qui avait baissé de 0°,4 pendant l'expérience, était le lendemain de 0°,6 au-dessus de la normale. L'état général paraissait excellent.

Un second chien, de petite taille, reçut dans la veine jugulaire *2 centimètres cubes de tuberculine pure*, sans en être incommodé sérieusement. Le pouls carotidien et la respiration furent également inscrits pendant une heure environ. Chaque injection déterminait simplement quelques troubles éphémères de la circulation et de la respiration. Ainsi, la respiration se ralentissait légèrement et présentait une prolongation de l'expiration. La pression artérielle baissait, environ 30 secondes après l'introduction de la tuberculine dans le sang, mais elle remontait promptement; toutefois elle finissait par s'abaisser et se maintenir modérément au-dessous de la pression initiale. Pendant que ces modifications se déroulaient dans les artères, le cœur manifestait d'abord une grande accélération, puis un ralentissement et un affaiblissement de ses pulsations. L'animal a fini par être plongé dans une sorte de sédation, mais ses fonctions n'étaient pas gravement atteintes, car aussitôt qu'il fut dégagé, il se comporta comme avant l'expérience et vécut longtemps en bonne santé.

La *chèvre* ne paraît guère plus sensible que le chien à la tuberculine. Une chèvre qui avait reçu 0^{gr},20 de tuberculine pure dans la veine jugulaire fournit un tracé respiratoire normal et présenta une élévation de température de 0°,4 seulement.

Deux *béliers* résistèrent merveilleusement à plusieurs injections sous-cutanées de tuberculine de 5, 10, 20 et 216 milligrammes; leur température subit des fluctuations peu importantes.

Le *lapin* et le *cobaye* supportent très bien 0^{gr},07 de tuberculine pure sous la peau.

Les animaux de l'espèce *bovine* nous parurent les plus sensibles aux propriétés toxiques de la tuberculine. Nous avons rencontré quelques sujets qui, sous l'influence de doses minimes introduites simplement dans le tissu conjonctif, manifestèrent de la tristesse, une grande prostration, une accélération du pouls. Ces troubles étaient accompagnés de diarrhée et de la suppression de la rumination, mais ils disparaissaient en quelques heures.

Bref, nous avons renoncé à produire une intoxication aiguë, parce qu'il nous aurait fallu une quantiné de tuberculine trop difficile et trop onéreuse à se procurer.

Notre attention a dû se concentrer sur l'action des petites doses de tuberculine. Nous eûmes soin de distinguer entre les effets locaux et les effets généraux.

Quels sont les effets produits par la tuberculine au voisinage du lieu d'introduction dans le tissu conjonctif sous-cutané?

Avec la dilution au 1/1000, on a généralement observé qu'ils étaient négligeables chez l'homme. Quelquefois pourtant la peau devenait légèrement érythémateuse non seulement dans la région circonvoisine, mais encore à distance par suite d'un phénomène réflexe.

Le tissu conjonctif de certains animaux nous a paru moins tolérant que le nôtre. A la suite d'injections répétées sur le cobaye, la face interne du derme et le tissu conjonctif sous-jacent devinrent le siège d'une vive congestion œdémateuse et la congestion s'étendit à une assez grande distance, en suivant en quelque sorte le trajet des voies de l'absorption. Par exemple, les injections étant faites à la face interne de la jambe, le réseau vasculaire sous-cutané se dilata et se gorgea de sang, à la face interne de la cuisse, dans le pli de l'aine et sous la paroi abdominale voisine. Les ganglions lymphatiques inguinaux superficiels et profonds étaient noyés dans un tissu conjonctif rouge œdématié. Sur le bœuf, à la suite de trois injec-

tions poussées au même point, à trois jours d'intervalle, comprenant en tout 60 milligrammes de tuberculine, nous avons obtenu une tuméfaction phlegmoneuse du tissu conjonctif sous-cutané grosse comme un petit œuf qui disparut sans suppuration au bout de quelques jours.

Au surplus, la tuberculine amène une action vaso-dilatatrice sur les capillaires qu'elle baigne ; ainsi son introduction dans le derme de l'oreille du lapin, à dose très faible, sur la pointe d'une lancette, produit une vaso-dilatation locale plus grande qu'une blessure simple de même importance (1).

S'il nous a été impossible de produire une intoxication aiguë avec les doses de tuberculine dont nous disposions, nous avons pu constater, avec des *doses médicinales fréquemment renouvelées*, des phénomènes remarquables d'intoxication chronique.

Chez la plupart des animaux, on relève des signes de dépérissement et d'anémie, le gonflement des ganglions lymphatiques, une tendance aux épanchements séreux, aux extravasations sanguines dans l'intestin et le poumon et à la splénisation de certains lobules de cet organe.

Sur trois jeunes bouvillons, une gastro-intérite violente a été la conséquence de plusieurs injections de tuberculine. La muqueuse de la caillette et de l'intestin grêle était violemment congestionnée ; une certaine quantité de sang était épanché dans le mucus et les matières alimentaires du tube digestif.

Au cours de nos expériences, plusieurs lapins et plusieurs cobayes sont morts d'intoxication chronique, dans un état de maigreur avancé, à la suite d'injections sous-cutanées faites dans le but de leur conférer l'immunité.

Chez le lapin, l'examen histologique a révélé, de plus, les lésions de la néphrite parenchymateuse.

M. Besnier, dans son rapport sur les traitements tentés à

(1) Voir à la fin de cette leçon une note sur un récent travail de M. Bouchard.

l'hôpital Saint-Louis avec la tuberculine de M. Koch, dit avoir observé plusieurs fois, chez l'homme, des signes analogues d'intoxication chronique.

Parmi les troubles fonctionnels caractérisant les effets physiologiques de la tuberculine, le plus facile à constater sur toutes les espèces animales, petites et grandes, est l'*hyperthermie*.

Des doses relativement minimes, introduites sous la peau de sujets sains, ont déterminé une élévation de température variable.

Sur les espèces soumises à nos expériences, la pyrexie ne s'est pas montrée dans le rapport de la dose à la taille de l'animal. Ainsi parfois, une dose de 4 milligrammes a déterminé un trouble fébrile égal sur un bouvillon et sur un cobaye.

De plus, si les doses fortes déterminent la pyrexie la plus intense, des doses faibles peuvent, sur certains sujets, entraîner un trouble aussi marqué. Ainsi, nous avons vu, sur deux génisses différentes, presque de même taille, une dose de 10 milligrammes produire autant d'effet qu'une dose de 50 milligrammes.

On se tromperait donc étrangement si l'on supposait que la dose pyrétogène dût être en rapport avec le poids des espèces. L'expérience démontre, au contraire, des différences spécifiques très remarquables et d'autant plus surprenantes que des espèces, sur lesquelles on allume aisément la fièvre, semblent ressentir à peine les autres effets de la tuberculine. Par exemple, M. Koch nous a présenté le cobaye comme un animal qui défiait presque la tuberculine; pourtant avec un milligramme on allume couramment chez lui une fièvre de 1°,2 à 1°,5 en l'espace de six à huit heures.

Au point de vue de leur sensibilité à l'action pyrétogène de la tuberculine, nous classerions les espèces que nous avons observées dans l'ordre suivant :

En première ligne, le bœuf ;
En deuxième ligne, le cobaye ;
En troisième ligne, le lapin ;
En quatrième ligne, le mouton ;
En cinquième ligne, la chèvre ;
En sixième ligne, le chien.

Les animaux de l'espèce bovine se sont montrés tellement impressionnables entre nos mains que nous sommes étonnés des doses énormes avec lesquelles on a cru devoir les attaquer à l'étranger, où l'on ne descendait pas au-dessous de 50 milligrammes, où la dose moyenne était de 200 milligrammes, élevée parfois à 300 et 500 milligrammes. On se convaincra qu'il n'est pas nécessaire d'arriver à ces doses excessives, lorsque nous aurons ajouté qu'à Lyon nous avons produit des hyperthermies allant de 1°,2 à 1°,9 avec des doses oscillant entre 4 et 50 milligrammes. Le plus souvent, on n'en a pas déterminé de plus fortes, à Dorpat, à Copenhague, avec des doses allant de 50 à 500 milligrammes.

L'hyperthermie atteint brusquement son maximum 4, 8, 10, 12, 24, 36 heures après l'injection. Cette particularité a été signalée par des observateurs étrangers et nous avons pu la vérifier. Après l'administration de 100 milligrammes de tuberculine, sur le bœuf, on a vu la température s'élever seulement de 0°,3 en dix heures, puis, tout à coup, en une heure, s'élever de 1°,2. Après l'administration de 200 milligrammes, la température s'est élevée de 0°,2 en onze heures, de 1°,7 dans l'heure suivante, de 0°,3 dans la deuxième heure subséquente. L'état fébrile est donc comme précédé d'une période d'incubation à durée variable ; d'après notre expérience personnelle, la plus courte paraît liée à l'administration des doses moyennes.

Quoi qu'il en soit, l'apparition tardive et brusque de la fièvre établit que ce trouble n'est pas l'œuvre directe et immédiate de la tuberculine, mais probablement d'une substance

pyrétogène qui se forme peu à peu dans l'organisme sous l'influence de celle-là et se trouve à un moment donné en quantité suffisante pour allumer la pyrexie.

Sur quelques sujets d'espèces différentes, nous avons observé parfois d'emblée un abaissement de la température, phénomène bizarre dont nous n'avons pu saisir le déterminisme. L'hypothermie s'établit lentement ou brusquement ; quelquefois, elle succède à la fièvre, 12 à 24 heures après les injections.

Quant à l'accoutumance aux effets pyrétogènes de la tuberculine signalée sur l'homme, nous l'avons admirablement constatée sur les animaux. A l'appui, nous citerons l'observation suivante : Un bouvillon reçoit pendant dix jours une dose régulièrement croissante de tuberculine, commençant à 4 milligrammes pour finir à 40 milligrammes. Au bout de dix jours, la température s'est élevée de 1°,2 ; elle est à 39°,8. On continue ensuite l'administration de la tuberculine pendant dix autres jours, à la dose de 16 milligrammes seulement. Dans l'espace de six jours, la température tombe à 38°,8 et oscille entre 38°,8 et 39°,1.

Le fait de l'accoutumance n'est pas spécial à la tuberculine ; il s'observe à la suite de l'administration de la plupart sinon de tous les produits fabriqués par les microbes dans leurs cultures.

M. Koch avait été frappé de la facilité avec laquelle la tuberculine allume le processus fébrile chez l'homme qui recèle des lésions tuberculeuses. Mesurée en tuberculine, la différence entre l'homme sain et l'homme tuberculeux serait égale à 10 environ. Il en avait conclu que l'on pourrait se servir des injections de tuberculine pour éclairer le *diagnostic* dans les cas difficiles.

Comme il arrive souvent, en pareille occurrence, les commentateurs allèrent au delà de la pensée du maître. De sorte

qu'au bout de peu de temps, on se fit à l'idée d'une différence *absolue* entre les sujets sains et les sujets tuberculeux soumis à l'action pyrétogène de la tuberculine.

Ramenée à ses limites primitives, la valeur diagnostique de la tuberculine n'a pas l'importance qui lui fut attribuée.

Pour faire de la tuberculine un moyen certain de diagnostic, il faudrait :

1° *Démontrer que la réaction fébrile ne manque jamais chez les tuberculeux ;*

2° *Pouvoir déterminer la dose moyenne qui, n'ébranlant jamais les sujets sains, impressionnerait les tuberculeux ;*

3° *Établir que des malades atteints d'une affection autre que la tuberculose ne présentent pas la même susceptibilité que les tuberculeux.*

Interrogée sur ces *desiderata*, l'expérimentation répond que semblable prétention serait excessive.

Pour notre compte, nous avons vu une vache atteinte de mammite tuberculeuse, dont le lait avait infecté le cobaye, présenter une simple élévation de 0°,2 après une dose de 50 milligrammes, tandis qu'une dose plus faible produisait le même jour une fièvre de 1°,4 sur une bête exempte de tuberculose.

Nous avons vu, en outre, que la plupart des sujets sains réagissaient aussi vivement que certains tuberculeux, et qu'en raison des différences individuelles, il était impossible de fixer une dose moyenne propre à engendrer la fièvre seulement chez les tuberculeux. Donnons, à ce sujet, quelques indications précises.

Deux lapins sains, deux lapins inoculés fructueusement avec a tuberculose bovine, deux inoculés avec la tuberculose humaine et deux inoculés avec la tuberculose aviaire, reçoivent un jour 1 milligramme de tuberculine sous la peau; puis, quelque temps après, une dose de 10 milligrammes. La température

chez ces animaux a subi les modifications résumées dans le tableau ci-après.

INJECTIONS.	LAPINS SAINS.		LAPINS TUBERCULISÉS					
			Avec tuberculose bovine.		Avec tuberculose humaine.		Avec tuberculose aviaire.	
1 milligramme	−0°,2	+0°,4	−0°,1	+0°,2	0°,0	0°,0	−0°,2	+0°,1
10 —	+0°,2	−0°,2	−0°,1	+0°,1	+0°,3	+0°,1	+0°,1	−0°,1

La même épreuve faite sur sept cobayes a donné les résultats suivants :

INJECTIONS.	COBAYES SAINS.		COBAYES TUBERCULISÉS					
			Avec tuberculose bovine.		Avec tuberculose humaine.		Avec tuberculose aviaire.	
1 milligramme	+0°,7	+1°,5	+0°,2	+0°,8	+0°,3	»	+1°,3	+1°,1
10 —	+1°,4	+0°,4	+2°,2	+0°,8	−0°,2	»	+1°,1	+1°,8

Ainsi, d'une part, nous voyons des lapins sains et des tuberculeux se montrer également insensibles à l'effet pyrétogène de la tuberculine; de l'autre, au contraire, des cobayes sains réagir autant que des cobayes tuberculeux.

Voici maintenant trois génisses saines qui tantôt ont fort bien réagi sous l'influence de doses faibles de tuberculine, tantôt ont paru indifférentes à l'action du médicament.

INJECTIONS.	GÉNISSE 1.	GÉNISSE 2.	GÉNISSE 3.
4 milligrammes.	+ 1°,2	+ 0°,4	
10 —	+ 1°,3	Rien.	
20 —	»	Rien.	
40 —	+ 1°,2	+ 1°,9	
50 —	+ 1°,4	+ 1°,4	+ 1°,1
100 —	»	»	+ 2°,1

Enfin, une quatrième génisse reçoit en une seule fois 50 milligrammes ; sa température s'abaisse brusquement de 1° ; elle remonte rapidement à son chiffre primitif, puis elle diminue légèrement pendant trois jours consécutifs.

Si l'on songe qu'avec une dose de 4 milligrammes on peut élever la température de certain bœuf sain de 1°, on devine combien il serait difficile de fixer d'une façon certaine la quantité de tuberculine qui éveillerait la fièvre chez des sujets tuberculeux seulement.

Nous n'avons pas eu les moyens d'essayer la tuberculine sur des animaux atteints de maladies non tuberculeuses. Mais nous savons que des expériences faites à l'abattoir de Dresde, sur des sujets qui étaient ensuite sacrifiés, par le professeur Siedamgrotzky, ont montré que la réaction fébrile n'est pas spéciale aux tuberculeux. Dans ces essais, le malade qui a le mieux réagi était atteint d'échinocoques du poumon.

Les expériences faites sur des animaux de l'espèce bovine, à Dorpat, par M. Gutmann, à Cologne par M. Sticker, à Gladbach par M. Delvos, à Berlin par MM. Schütz et Rœckl, à Copenhague par M. Bang, fournirent des résultats d'une rigueur schématique : les injections de tuberculine ont constamment provoqué chez les tuberculeux une réaction de 0°,6 à 2°,2, tandis qu'elles n'ont pas déterminé la moindre réaction chez les bêtes saines.

M. Bang a observé une vive réaction chez des animaux qui n'offrirent à l'autopsie qu'une toute petite lésion tuberculeuse circonscrite dont le diagnostic sur le vivant était impossible.

M. Lydtin, de Carlsrhue, a obtenu, paraît-il, des résultats aussi nets; il recommande de prendre régulièrement la température pendant longtemps pour constater l'apparition de la fièvre de réaction qui ne manquerait jamais chez les bœufs tuberculeux.

M. Nocard a cité des observations faites par lui-même et par

quelques-uns de ses correspondants qui seraient très favorables à la valeur diagnostique de la tuberculine (voy. fin de la leçon).

M. Barrier a communiqué au Congrès pour l'étude de la tuberculose, en 1891, des expériences faites à l'École vétérinaire d'Alfort au nom de la Société de médecine vétérinaire pratique. Ces expériences ont établi que la fièvre de réaction manque rarement sur les tuberculeux et qu'elle est généralement nulle sur les bêtes saines ; mais elles ont relevé quelques exceptions à cette règle générale.

Il n'entre pas dans notre esprit de contester les résultats précédents. Nous les tenons, au contraire, pour très exacts. Mais, si nombreux qu'ils soient, ils ne peuvent empêcher les faits négatifs d'exister, et ceux-ci suffisent pour enlever à la tuberculine la valeur diagnostique que quelques personnes sont tentées de lui attribuer sans réserve. Oui, les tuberculeux réagissent bien et mieux que les sujets sains sous l'influence de la tuberculine. Cependant, la réaction peut manquer chez les premiers et se manifester chez les seconds. Il est même digne de remarque que les tuberculeux avancés sont très éprouvés par la tuberculine sans manifester de réaction fébrile bien accusée.

L'épreuve par la tuberculine n'a donc pas une valeur capitale, premièrement, parce que la réaction fébrile peut manquer, secondement, parce qu'elle n'est pas absolument caractéristique, lorsqu'elle se présente.

En médecine vétérinaire, notamment, où l'on aurait un grand intérêt, au point de vue sanitaire, à reconnaître prématurément les animaux tuberculeux, on avait beaucoup espéré en la valeur diagnostique de la lymphe de M. Koch. A notre avis, un jugement aussi grave par ses conséquences que celui d'un vétérinaire sanitaire ne peut reposer exclusivement sur les effets de la tuberculine. On ne peut demander à ceux-ci qu'une simple probabilité, c'est-à-dire un renseignement, précieux sans doute, mais un renseignement de second ordre. Les autres moyens de

diagnostic de la tuberculose ne sont pas encore détrônés, et je suis le premier à le regretter.

M. Hutyra, de Budapest, et M. Thomassen, d'Utrecht, sont arrivés aux mêmes conclusions que nous.

On sait, d'ailleurs, que les médecins citent un grand nombre de cas où une vive réaction, après l'injection de la tuberculine, ne coïncidait pas avec l'existence de la tuberculose.

L'incertitude des résultats, l'inconstance des effets tiennent probablement à des différences dans la composition de la tuberculine, suivant les cultures où ses éléments se sont formés.

Ainsi nous avons constamment obtenu chez le cobaye sain une élévation notable de la température et de l'intoxication chronique avec des injections de 1^{mg}, tandis que M. Dubief proclame que $0^{gr},20$ restent sans effets sur le cobaye sain, n'occasionnent aucune élévation de température, aucune réaction locale, aucun trouble de la santé. Il faut bien ajouter que les mêmes injections n'allumaient qu'une fièvre modérée et inconstante chez les cobayes tuberculeux de M. Dubief. N'est-ce pas la preuve incontestable que les flacons de tuberculine ne renferment pas toujours des produits identiques ?

Préoccupé d'établir un lien entre la pathogénie de la fièvre et les effets curatifs qu'il accordait à la tuberculine, M. Koch attribuait la pyrétogenèse à l'exagération rapide du travail nécrotique autour des lésions tuberculeuses.

Pour être admissible, cette explication exigerait que la fièvre ne se développât jamais sur les individus sains. Or, il n'en est rien. Toutefois, nous avons voulu savoir si la présence dans l'organisme d'une portion en voie de nécrobiose exercerait quelque influence sur l'intensité du processus fébrile. L'injection de la tuberculine a été faite sur des béliers normaux et sur des béliers dont les testicules, privés de circulation par la torsion des cordons, s'étaient greffés sur les parois de la vaginale. Le remède, sauf quelques variantes dans les détails, a produit sen-

siblement la même réaction sur les animaux des deux groupes.

L'hyperthermie dérive donc probablement d'un autre mécanisme plus général. Il n'est pas invraisemblable qu'elle soit due à la destruction de certains éléments de l'organisme solides ou dissous; mais celle-ci ne demande pas préalablement la nécrose de quelque partie.

Si les tuberculeux manifestent plus de réaction que les individus sains, il n'est pas irrationnel de supposer qu'ils doivent cette susceptibilité à une diminution de la résistance de leurs éléments solides ou liquides aux causes de destruction.

On conçoit que les produits de ces altérations agissent sur les centres nerveux thermogènes, que ceux-ci puissent s'accoutumer à l'action de ces matières, bref, que les effets destructeurs coïncident avec la diminution ou la disparition de la réaction. Je m'empresse d'ajouter que ce sont là de simples hypothèses à propos desquelles il serait bon d'entreprendre des recherches précises.

Dans une note insérée aux Comptes rendus de l'Académie des Sciences du 26 octobre 1891, M. Bouchard confirme ce qu'il avait déjà dit aux mois de janvier et d'avril précédents touchant la découverte d'une substance vaso-dilatatrice d'origine bactérienne à laquelle il donne le nom d'*ectasine*. Les expériences qui l'ont conduit à cette affirmation ont été faites précisément avec la tuberculine de Koch. Elles sont fort élégantes. M. Bouchard a reconnu que, chez le lapin normal, la tuberculine produit une notable dilatation des vaisseaux de la papille du nerf optique. Cet effet se maintient pendant plusieurs jours. Mais si l'on injecte au même animal l'anectasine fournie par le bacille pyocyanique, en une minute, l'anémie de la papille remplace l'hyperémie; seulement, au bout d'une demi-heure, l'ectasine contenue dans la tuberculine reprend le dessus et la dilatation des vaisseaux du fond de l'œil reparaît avec plus d'intensité.

M. Bouchard en conclut que le bacille de Koch sécrète une substance qui excite le centre vaso-dilatateur.

— M. Nocard a fait récemment (nov. 1891) à l'Académie de Médecine de nouvelles communications sur la valeur diagnostique de la tuberculine. Il a pu déceler par des injections de tuberculine, préparée par M. E. Roux, de petits foyers tuberculeux chez des vaches saines en apparence et qui cependant avaient eu une réaction fébrile après l'injection. Il propose de faire ainsi éprouver par la tuberculine les vaches des laiteries et de considérer comme tuberculeuses celles qui présenteraient une réaction fébrile. Il ajoute que cette opération n'a aucun effet fâcheux sur la qualité du lait ou la gestation de vaches pleines. En somme, pour M. Nocard, on peut faire chez les bovidés le diagnostic d'une lésion tuberculeuse avec *quasi-certitude* en se servant d'une injection de tuberculine.

VINGT-QUATRIÈME LEÇON

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULINE DE M. KOCH (*suite*). — VALEUR CURATIVE DE LA TUBERCULINE.

Expériences de MM. Arloing, Rodet et Courmont. — Traitement de vaches, de lapins, de cobayes tuberculeux ou tuberculisés avec du virus de provenance humaine, bovine ou aviaire. — Traitement de cobayes inoculés avec des lésions de tuberculose chirurgicale.

Dans sa communication de novembre 1890, après avoir parlé de l'action de la tuberculine sur l'économie des sujets sains et des sujets tuberculeux, M. Koch s'exprimait ainsi : « Mais l'importance du liquide comme *remède*, *comme agent curatif*, est beaucoup plus grande que celle qui se rapporte à la question du diagnostic. » Puis, examinant les cas où son remède peut donner des résultats, il ajoutait : « *Je suis disposé à admettre qu'une phtisie commençante peut être guérie d'une manière certaine à l'aide de ce remède.* Quant aux phtisiques qui portent de grandes cavernes et chez lesquels il existe la plupart du temps des complications, ils ne retirèrent qu'exceptionnellement un bénéfice durable de l'emploi de ce remède. *Cependant les malades de cette catégorie furent aussi améliorés passagèrement dans la plupart des cas.* »

Passant au critérium de la guérison, M. Koch disait : « A partir du moment où le tuberculeux, traité par des doses de plus en plus croissantes, ne manifeste qu'une réaction aussi faible que celle qu'on observe chez l'homme sain après l'injection, on peut admettre que tout tissu tuberculeux susceptible de réaction a cessé de vivre. »

Ces citations tracent le plan auquel nous devions nous conformer pour vérifier empiriquement les grosses promesses de M. Koch :

Se procurer des animaux tuberculeux chez lesquels la maladie soit peu ou très avancée, les soumettre aux injections de tuberculine, graduer les doses du médicament et les administrer jusqu'à ce que la réaction générale soit négligeable, comparer ces sujets traités avec des sujets tuberculeux témoins, au point de vue de l'étendue et de la gravité des lésions : telle était la marche que nous avions à suivre pour arriver à la solution cherchée.

Sur le terrain expérimental, rien n'est plus facile que de posséder des tuberculoses à divers degrés d'évolution ; il n'y a qu'à les fabriquer par inoculation et à commencer le traitement à une date plus ou moins éloignée du jour de l'infection. Suivant cette date, nous avons distingué le *traitement hâtif* et le *traitement tardif*.

Pour nous procurer des animaux analogues aux phtisiques avancés, porteurs de cavernes, sur lesquels M. Koch a néanmoins obtenu des améliorations passagères, nous n'avons eu qu'à nous adresser aux vieux tuberculeux de l'espèce bovine.

Afin de donner à nos résultats une réelle importance, nous avons expérimenté sur des groupes assez nombreux de cobayes, de lapins et de bœufs ou vaches, tuberculisés avec du virus emprunté à la *tuberculose humaine*, à la *tuberculose bovine*, à la *tuberculose aviaire*.

Nos expériences se divisent donc en *trois grandes séries*, suivant l'origine de la matière infectante, comprenant chacune deux groupes de témoins (lapins et cobayes), deux groupes de tuberculeux traités hâtivement, deux groupes de tuberculeux traités tardivement. A la série consacrée à l'étude du traitement de la tuberculose bovine, est venu s'ajouter un quatrième groupe composé de deux vaches phtisiques avancées.

Je n'entrerai pas dans le détail de toutes les expériences que j'ai faites avec MM. Rodet et Courmont; je vais simplement essayer de vous en schématiser les résultats dans une série de tableaux. Le signe — représentera l'absence de lésions tuberculeuses appréciables; les signes ± une tuberculisation moins avancée que ne le comporte habituellement le temps écoulé depuis l'inoculation; le signe + une tuberculisation ordinaire; plusieurs signes + signifieront une tuberculose extrêmement confluente, anormale par son étendue ou la rapidité de son évolution; le nombre des signes + sera en rapport avec la gravité des lésions.

Première série. — Tuberculose humaine.

Lapins. — Le 12 décembre 1890, 6 lapins adultes, forts et bien portants, sont inoculés à la cuisse droite avec des lésions tuberculeuses provenant d'une femme morte phtisique, avec poumons infiltrés, peuplés de bacilles.

Un des animaux étant mort rapidement de diarrhée, le lot fut réduit à 5 lapins.

Le 6 janvier, soit vingt-cinq jours après l'inoculation, nous commençons le traitement de 2 lapins par une injection de tuberculine dans la cuisse opposée. Voici la suite des injections :

6 janvier	.....	1 milligr.
7 —	.....	1 milligr.
10 —	.....	2 milligr., 5
12 —	.....	5 milligr.
14 —	.....	5 milligr.
19 —	.....	10 milligr.
	Total.....	24 milligr., 5 en 13 jours.

Nous cessons alors les injections, attendu que nous avons constaté de l'amaigrissement et quelques cas de mort chez des lapins sains, servant de témoins, qui recevaient parallèlement les mêmes doses de tuberculine.

Un lapin est traité tardivement (33 jours après l'inoculation) et ne reçoit que deux injections :

14 janvier.....	5 milligr.
19 —	10 milligr.
Total.....	15 milligr. en 5 jours.

Les deux autres lapins sont conservés comme témoins.

Le 23 mars 1891, soit trois mois et demi après l'inoculation, les 5 lapins sont sacrifiés.

Voici le résumé de leurs autopsies d'après nos signes conventionnels :

TÉMOINS.	TRAITÉS HATIVEMENT.	TRAITÉ TARDIVEMENT.
+	+	+
±	±	

L'effet du traitement a donc été nul sur l'évolution de la tuberculose humaine chez le lapin.

Cobayes. — Nous avons fait deux expériences.

Le 12 décembre, 8 cobayes sont inoculés à la cuisse avec la même matière tuberculeuse que les lapins. Deux étant morts prématurément, le lot se trouve réduit à 6. Dès la fin de décembre, tous présentaient l'induration ganglionnaire caractéristique du succès de l'inoculation du 12.

Trois sont traités hâtivement, aux mêmes dates et avec les mêmes doses que les lapins traités hâtivement, soit $24^{mg},5$, en six injections, du 6 au 19 janvier.

Deux sont traités tardivement : une seule injection de 5 milligrammes le 14 janvier, dont ils meurent.

Un cobaye reste comme témoin.

Ces animaux sont morts aux dates suivantes :

17 janvier. Mort des deux sujets traités tardivement

20 janvier. Mort d'un sujet traité hâtivement.

21 — Mort du témoin.

26 — Mort des deux autres traités hâtivement.

Voici le schéma indiquant leurs lésions :

TÉMOIN.	TRAITÉS HATIVEMENT.	TRAITÉS TARDIVEMENT.
+	+ + + + + +	+ + + +

Vous voyez que les cobayes traités ont présenté des lésions plus étendues que le témoin. En outre, chez plusieurs animaux du groupe traité, les ganglions inguinaux du côté gauche, c'est-à-dire appartenant à la cuisse qui recevait la tuberculine, du côté opposé à l'inoculation tuberculeuse, sont tuméfiés, entourés d'une zone congestive intense. Chez l'un d'eux, le ganglion sous-lombaire lui-même présente cette tuméfaction rouge d'une façon très marquée. Enfin, les lésions de la rate sont entourées d'une zone vivement congestionnée allant en certains points jusqu'à l'infarctus.

Nous avons fait une deuxième expérience sur les cobayes, à cause de la mort prématurée des témoins de l'expérience précédente.

Le 24 février 1891, 5 cobayes sont inoculés à la cuisse droite avec un fragment de poumon d'enfant mort de granulie.

Trois sont traités par injections de doses assez considérables de tuberculine dans la cuisse gauche :

9 mars	.....	10 milligr.
16 —	.....	20 milligr.
26 —	.....	20 milligr.
Total	.....	50 milligr. en 17 jours

Tous meurent du 30 mars au 5 avril.

TÉMOINS.	TRAITÉS.
+	+
+	+
	+ +

Le traitement, ici encore, a été plus nuisible qu'utile.

Deuxième série. — Tuberculose aviaire.

Lapins. — Le 13 décembre 1890, 6 lapins sont inoculés avec 3 centimètres cubes d'une culture liquide.

Deux sont traités hâtivement aux mêmes dates et avec les mêmes doses que les lapins traités hâtivement de la série précédente. Ils reçoivent $24^{mg},5$, en six injections, dans la cuisse saine, du 6 au 19 janvier.

Deux ne reçoivent tardivement que 15 milligrammes en deux injections, le 14 et le 19 janvier.

Deux servent de témoins.

Tous sont sacrifiés le 25 mars 1891, soit plus de trois mois après l'inoculation.

TÉMOINS.	TRAITÉS HATIVEMENT.	TRAITÉS TARDIVEMENT.
—	—	—
—	+	+

Pour comprendre ce tableau il est bon de se rappeler que les cultures de bacilles tuberculeux aviaires, de MM. Courmont et Dor, utilisées dans ces inoculations, ont toujours tuberculisé le lapin plus difficilement que le cobaye. Ici encore, le traitement paraît avoir été nuisible. Toutefois, l'expérience n'est pas abso-

lument démonstrative parce que la virulence de la culture infectante était faible.

Cobayes. — Le 13 décembre 1890, 8 cobayes sont inoculés à la cuisse droite avec 1cc,1/2 de la même culture. Dès le 29 décembre, tous présentent l'induration tuberculeuse des ganglions inguinaux droits.

Trois sont traités hâtivement, comme tous les lapins ou cobayes similaires des séries précédentes.

Trois sont traités tardivement.

Deux sont conservés comme témoins.

Tous sont sacrifiés le 24 mars 1891, soit plus de trois mois après l'infection.

Les autopsies peuvent se traduire de la façon suivante :

TÉMOINS.	TRAITÉS HATIVEMENT.	TRAITÉS TARDIVEMENT.
+	+	+
+	+	+
	+	+
	Lésions sensiblement plus intenses que celles des témoins.	

Tous ces cobayes présentaient les lésions classiques : ganglions inguinaux et sous-lombaires caséeux, rate, foie et poumons tuberculeux, absolument comme si les animaux avaient été inoculés avec de la tuberculose de mammifères. Chez les traités, les tubercules pulmonaires étaient entourés d'une zone congestionnée et les ganglions mésentériques, bronchiques étaient caséeux. Ces dernières lésions faisaient défaut chez les témoins.

Les autopsies sont donc encore défavorables au traitement par la tuberculine.

Troisième série. — Tuberculose bovine.

Lapins. — Le 17 décembre 1890, 6 lapins sont inoculés à la cuisse droite avec des fragments tuberculeux du poumon d'un bœuf où la présence des bacilles a été constatée.

L'un d'eux étant mort prématurément, le lot se trouve réduit à 5.

Deux sont traités hâtivement, deux tardivement, toujours en même temps que les similaires des séries précédentes; le cinquième sert de témoin.

Voici le résultat des autopsies pratiquées du 6 au 10 mars 1891 :

TÉMOIN.	TRAITÉS HATIVEMENT.	TRAITÉS TARDIVEMENT.
+	+ + + + +	+ + + + + +

Dans cette expérience, le traitement a paru produire un effet désastreux. Il est impossible de se figurer une tuberculose plus confluente que celle des lapins traités : tubercules très nombreux dans les poumons, le foie, la rate, le péritoine; on en a trouvé aussi dans l'appendice vermiculaire, les reins, l'iris, etc.

Cobayes. — Le 17 décembre 1890, 8 cobayes sont inoculés à la cuisse droite avec la même matière tuberculeuse que les lapins. Dès le 29 décembre, l'hypertrophie ganglionnaire est manifeste.

Six sont traités ; trois hâtivement et trois tardivement, parallèlement aux lapins de la même série. Deux servent de témoins.

Ils meurent à des dates variables :

23 janvier. Mort d'un cobaye traité hâtivement.
25 — Mort d'un cobaye traité tardivement.
27 — Mort d'un témoin.
4 février. Mort d'un cobaye traité tardivement.
4 — Mort d'un sujet traité hâtivement.
13 — Mort d'un sujet traité tardivement.
23 — Sacrifice du dernier témoin.
17 mars. Mort du dernier cobaye traité hâtivement.

Quoique la survie de ces animaux soit très variable, on peut utilement comparer leurs autopsies parce qu'il y a dans chaque groupe des sujets qui sont morts à la même époque. Pour faciliter cette comparaison, nous avons ajouté la même lettre, dans le tableau suivant, aux animaux qui sont morts en même temps; par exemple : *a*, aux cobayes morts du 23 au 27 janvier; *b*, à ceux morts du 4 au 13 février, et *c*, à ceux morts du 23 février au 17 mars.

TÉMOINS.	TRAITÉS HATIVEMENT.	TRAITÉS TARDIVEMENT.
a. + +	*a.* + +	*a.* + +
	b. + + +	*b.* + + +
		b. + + +
c. + +	*c.* + + +	

Les cobayes traités ont donc été influencés d'une manière fâcheuse par le traitement; tous ont présenté une tuberculose plus étendue que celle des témoins, et des lésions peu habituelles chez ces animaux, telles que pleurésie, péricardite, péritonite; en outre, chez la plupart, ces ganglions cruraux et inguinaux du côté où l'on avait poussé les injections de tuberculine étaient tuméfiés et congestionnés.

Vaches. — Il s'agit de deux vaches très tuberculeuses ache-

tées intentionnellement pour représenter des cas de phtisie intense, correspondant à l'état des hommes atteints au troisième degré.

La première appartenait à la race de Salers, était âgée de sept à huit ans; elle présentait une tuberculose avancée des deux côtés, accompagnée de bronchite, de pleurésie à gauche, d'ulcérations trachéales et laryngées.

M. Peuch, professeur de clinique à l'École vétérinaire, qui fit ce diagnostic après un examen minutieux de l'animal, nous assura que laissée à elle-même cette vache aurait vécu probablement de huit mois à un an.

Après l'avoir observée pendant quelque temps, nous commençons le traitement par une première injection de 4 milligrammes, pratiquée dans le tissu cellulaire lâche du cou. L'animal fut fortement éprouvé; il resta couché toute la soirée, cessa de ruminer, présenta de la diarrhée et une respiration plaintive. Malgré ce, on lui fit le lendemain une seconde et dernière injection de 6 milligrammes. Les symptômes de la veille s'aggravèrent; la prostration fut extrême; l'appétit supprimé; la respiration devint embarrassée; les voies respiratoires s'encombrèrent de mucosités; le sujet se refroidit. En dépit des soins qu'on prodigua à cette vache, elle mourut quatre jours après le début du traitement, sous le coup de 10 milligrammes de tuberculine.

La marche de la température pendant ces quatre jours est trop intéressante pour que je ne la mette pas sous vos yeux. La voici :

5 janvier.....	T. = 38°,6	
6 janvier.....	T. = 38°,4	
7 janvier.....	T. = 38°,5	
8 janvier.....	T. = 38°,3	
9 janvier, 11 h.....	T. = 38°,8	Pouls = 78
— 11 h. 30.....	1re *injection de 4 milligr.*	
— 4 h.....	T. = 39°,6	Pouls = 94
— 7 h.....	T. = 38°,3	

10 janvier,	midi.....	T. = 38°,9 Pouls = 72
		2e *injection de 6 milligr.*
—	4 h. 30.....	T. = 39°,3 Pouls = 88
—	7 h.....	T. = 38°,8
11 janvier,	10 h.....	T. = 36°.5
—	4 h.....	T. = 36°,1
12 janvier,	8 h.....	T. = 35°,6
—	midi.....	T. = 34°,2
—	5 h.....	T. = 33°,5
—	8 h.....	T. = 32°,1
13 janvier,	9 h.....	T. = 30°,9
—	1 h.....	T. = 30°,7
—	3 h.....	T. = 30°,5
—	5 h.....	Mort.

L'autopsie fit constater des particularités remarquables. Les tubercules pulmonaires étaient noyés dans une zone de congestion extrêmement intense, formant un cercle autour de chaque masse tuberculeuse, et, comme les tubercules étaient nombreux, la surface entière du poumon reflétait une teinte rouge vif.

Les houppes villeuses de la pleurésie tuberculeuse étaient d'un rouge extrêmement foncé.

Plusieurs ulcérations de la trachée et du larynx offraient également une auréole congestive tranchant nettement sur le fond pâle de ces organes.

Les ganglions bronchiques et œsophagiens étaient noyés dans un œdème tremblotant, épais de plus d'un centimètre. En résumé, chaque masse tuberculeuse était entourée d'une zone congestive d'autant plus marquée que les lésions étaient plus jeunes, et les ganglions lymphatiques tuberculeux étaient littéralement noyés dans du tissu conjonctif œdémateux rouge.

La seconde vache que nous avons traitée par la tuberculine appartenait à la race du Mézenc; elle était âgée de neuf ans et plus vigoureuse que la précédente; néanmoins elle présentait manifestement de la tuberculose pulmonaire avec pleurésie tuberculeuse à droite. M. Peuch estimait sa survie à un an au moins.

Elle reçut en débutant 2 milligrammes, puis 6 milligrammes, puis 30, etc., jusqu'à 100 et 200 milligrammes; en tout, 506 milligrammes de tuberculine. La réaction étant nulle après une injection de 200 milligrammes, nous suspendîmes le traitement et attendions l'amélioration promise. Malheureusement aucun signe ne la laissait présager. Au contraire, l'état général empira et la vache mourut vingt-trois jours après le début du traitement. Inutile de vous faire remarquer que la tuberculine avait tué cet animal dans le sens rigoureux du mot.

Au point de vue de l'inégalité des réactions, je vais vous montrer l'élévation de température qui a suivi chaque injection :

9	février.	2	milligr.	Élévation	0°,0	
13	—	6	—	—	0°,4	en 4 heures.
16	—	30	—	—	0°,8	en 4 heures.
				—	1°,5	le lendemain.
18	—	18	—	Abaissement	—1°	en 4 heures.
19	—	50	—	—	—0°,5	en 2 h. 1/2.
20	—	100	—	Elévation	0°,0	
24	—	100	—	—	0°,4	en 5 heures.
				—	0°,8	le lendemain.
26	—	200	—	—	0°,0	
3	mars.	Mort.				

Vous voyez que cette vache, avec des doses extrêmement variables, n'a réagi qu'une fois par une élévation de température de 1°,5 au bout de vingt-quatre heures. Quarante-huit heures plus tard, une dose moitié moindre provoquait un abaissement de 1 dagré. La tuberculine ne nous aurait pas été d'un bien grand secours pour faire le diagnostic de la tuberculose sur cette bête.

L'autopsie de cette deuxième vache nous a montré des phénomènes congestifs autour des lésions tuberculeuses, absolument comme chez la précédente. Le grand épiploon surtout offrait le plus bel exemple possible de congestion pérituberculeuse ; cette membrane, dans les points où elle était parsemée

de tubercules, reflétait une coloration rouge qui tranchait avec la pâleur des autres régions. Mais n'oubliez pas que l'animal a résisté vingt et un jours au traitement, qu'il s'est trouvé à peu près dans les conditions des malheureux phtisiques traités à Berlin au mois de décembre 1890, et dont M. Virchow a relaté les autopsies.

Vous vous rappelez que dans une communication retentissante, le célèbre anatomo-pathologiste affirme l'influence néfaste de la tuberculine ; il estimait que le traitement *mobilisait* les bacilles tuberculeux contenus dans les lésions préexistantes et devenait ainsi l'origine d'une véritable granulie secondaire. Ces faits ont été confirmés, en ce qui regarde l'homme, par plusieurs observateurs. M. Courmont, entre autres, a relaté l'autopsie d'un malade traité par M. le professeur Bondet pour une lésion tuberculeuse limitée à la colonne vertébrale; 3 milligrammes de tuberculine avaient suffi pour provoquer sur cet homme une granulie confluente des méninges, des poumons, de la rate, du foie et des reins.

Notre seconde vache nous a présenté un superbe exemple de généralisation analogue sous l'influence du traitement par la tuberculine. La base seule des poumons était atteinte de lésions anciennes; les sommets étaient perméables et ne se distinguaient au premier abord que par de nombreux points congestifs; en y regardant de plus près, on pouvait distinguer très nettement au centre de chacun de ces îlots congestifs une granulation grise, très jeune, certainement postérieure au traitement. Pendant que nous injections 506 milligrammes de tuberculine, la tuberculose, de chronique et limitée qu'elle était, devenait donc granuleuse, aiguë, généralisée.

Vous verrez, lorsque je vous parlerai de l'anatomie pathologique microscopique de ces lésions, que notre opinion était parfaitement fondée, que ces granulations étaient jeunes et que les faits annoncés par M. Virchow se trouvaient en tous points confirmés sur les animaux.

Nous ne quitterons pas l'observation de ces deux vaches sans faire remarquer que la fièvre de réaction a été très faible chez ces animaux, bien que les altérations organiques fussent, chez elles, étendues et avancées. M. Nocard a signalé au congrès de 1891 des faits analogues; les vaches les plus tuberculeuses ont réagi le plus modérément.

Si vous jetez un coup d'œil en arrière, vous vous convaincrez aisément qu'*en aucun cas la tuberculine n'a arrêté ou fait rétrocéder la tuberculose expérimentale*, quelque variées qu'aient été les conditions où nous nous sommes placés : tuberculoses humaine, aviaire, bovine, inoculées à des espèces différentes, traitées à des moments divers de leur évolution. Il nous a semblé très probable, au contraire, que *le traitement a favorisé la multiplication et l'extension des localisations tuberculeuses; la mort a en outre été précipitée dans plusieurs cas.*

Quelques expérimentateurs avaient déjà tenté le traitement des animaux tuberculeux par les injections de tuberculine avec le même insuccès.

M. Dubief injectait à ses cobayes tuberculeux des doses journalières de tuberculine variant de 1 à 2 centigrammes; le traitement ayant été commencé soit une demi-heure après l'inoculation, soit très tardivement. Il n'a constaté que des effets fâcheux, des accidents graves et aucun cas de rétrocession ou d'arrêt de la tuberculose. M. Henocque a tenté d'inoculer des produits tuberculeux mélangés avec de la tuberculine, sans obtenir de plus heureux résultats.

J'en aurai fini avec la valeur curative de la tuberculine, lorsque je vous aurai rapidement indiqué le résultat de nos essais contre la tuberculose chirurgicale.

Vous savez que les lésions tuberculeuses localisées, comme celles de l'appareil locomoteur, sont dues le plus souvent à des bacilles de Koch atténués. Je m'étais demandé si la tuberculine, inefficace contre des tuberculoses très virulentes, ne serait

pas un remède suffisant contre un virus atténué. Ne constatant aucun des effets annoncés par M. Koch, je m'étais demandé si la raison de cette divergence ne tiendrait pas à une différence dans la virulence de la tuberculose traitée; M. Koch, en effet, tuberculisant au préalable ses cobayes avec des cultures, pouvait avoir eu affaire à des bacilles atténués. Enfin les premiers bons effets de la tuberculine avaient été constatés sur des lupiques, c'est-à-dire sur des tuberculeux à virus éminemment atténué. J'entendais, en outre, à Lyon même, M. Poncet vanter les bons effets de la tuberculine sur les lésions tuberculeuses des membres.

Ces différentes raisons me faisaient espérer qu'en m'adressant à du virus tuberculeux peu actif, je confirmerai enfin les assertions de M. Koch. Il n'en a rien été. Les cobayes, naturellement, ont seuls fait les frais de ces essais.

La matière tuberculeuse a été empruntée à des lésions non traitées provenant des services de MM. L. Tripier, Poncet et Pollosson; elle était insérée sous la peau de la cuisse de 4 cobayes pour chaque lésion inoculée.

Deux cobayes étaient conservés comme témoins, deux étaient traités. Les injections ont commencé de quatre à dix jours après l'inoculation; les doses ont été très variables, quelques-unes atteignant 30 milligrammes pour une même injection. Il y a donc eu des traitements légers et des traitements intenses.

Je résumerai les résultats que nous avons observés dans le tableau suivant :

MATIÈRE INOCULÉE.	TÉMOINS.	TRAITÉS.
1° Fongosités du coude.....	+	+
	±	+ +
2° Fongosités du genou.....	−	±
	±	±
3° Fongosités du genou.....	±	+
	±	+ +
4° Ostéite du fémur.....	±	+
	±	+
TOTAL.....	(7 +) (10 −)	(10 +) (3 −)

La tuberculine a été manifestement nuisible aux cobayes inoculés avec de la tuberculose localisée. Les animaux traités ont présenté une intensité des lésions qu'aucun témoin n'a réalisée.

L'échec a donc été aussi complet que possible. Nous avons cherché vainement les effets curatifs de la tuberculine de M. Koch, par la méthode expérimentale; à leur place nous avons plutôt observé des effets nuisibles.

VINGT-CINQUIÈME LEÇON

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULINE DE M. KOCH (*suite*). LÉSIONS PROVOQUÉES PAR LA TUBERCULINE.

Caractères généraux des lésions. — Opinion de M. Virchow. — Observation de M. Courmont sur un homme. — Étude de MM. Arloing, Rodet et Courmont sur le bœuf, le lapin et le cobaye tuberculeux, traités par la tuberculine. — Comparaison des lésions avec celles d'animaux tuberculeux non traités. — Résumé.

Je vous entretiendrai aujourd'hui des modifications anatomiques que présentent les tuberculeux traités par les injections de tuberculine.

Partant du gonflement et de la rougeur déterminés chez les lupiques, des réactions locales provoquées autour des tuberculoses ganglionnaires et osseuses, M. Koch a admis que semblable réaction se produisait autour des lésions tuberculeuses viscérales. Il en résultait, d'après lui, non la destruction des bacilles, mais celle du tissu tuberculeux qui n'était pas encore nécrosé. « Il faut bien faire attention, disait-il, à cette qualité du remède, quand on veut mettre à profit toute son action pour la guérison. Il faut donc d'abord nécroser le tissu tuberculeux encore vivant, puis tâcher avec la plus grande énergie d'éliminer le tissu nécrosé, l'extirper même au besoin. »

Tous les anatomo-pathologistes qui se sont occupés de la question ne sont pas du même avis que M. Koch. La plupart n'ont pas observé de nécrose proprement dite du tubercule, mais simplement une violente inflammation pérituberculeuse. Je n'ai pas besoin de vous rappeler les communications successives que M. Virchow a faites à la Société de médecine interne

de Berlin, après son retentissant mémoire de janvier 1891. S'appuyant sur l'examen de pièces anatomiques qui provenaient de phtisiques traités à Berlin par la méthode de Koch, et dont l'autopsie avait été faite dans son laboratoire, M. Virchow a toujours soutenu que les phénomènes observés dans ces cas sont analogues à ceux qui se passent autour du tubercule ou à son intérieur, dans les cas ordinaires et n'en diffèrent que par l'intensité et la rapidité de leur évolution. La congestion, l'inflammation pérituberculeuses sont les phénomènes dominants dans les effets de la tuberculine.

M. Virchow a appelé en outre l'attention sur ce fait, que tous les tubercules ne réagissent pas également.

De plus, il a décrit une pneumonie qu'il attribue à l'injection et, le premier, a démontré que sous l'influence de ces processus inflammatoires, les bacilles, jusqu'alors inclus dans les tubercules, étaient mobilisés, emportés dans toute l'économie et devenaient l'origine d'une éruption tuberculeuse nouvelle.

En résumé, à plusieurs reprises, M. Virchow a affirmé que la nécrose du tubercule annoncée par M. Koch ne pouvait pas se constater, que la congestion pérituberculeuse intense et rapide était le résultat capital des injections de tuberculine et qu'une généralisation était habituellement la conséquence du traitement.

Ces conclusions ont été vérifiées par tous ceux qui ont fait des autopsies de tuberculeux traités par la méthode de M. Koch. Je vous rappellerai entre autres les résultats obtenus par M. le professeur Bondet, dans son service de l'Hôtel-Dieu, et publiés par M. Courmont dans la *Province médicale*, car j'insisterai dans un instant sur l'histologie des pièces provenant d'un de ces malades.

Quatre personnes traitées par des injections de tuberculine ont toutes succombé rapidement. Une seule autopsie put être faite. Il s'agissait d'une tuberculose chirurgicale, d'un mal

de Pott peu accusé et sans traces de tuberculose viscérale. Les injections furent pratiquées au nombre de trois, à la dose de 1 milligramme chacune, et immédiatement suspendues en raison des phénomènes méningitiques observés chez le malade dès la première injection. La température, qui était normale avant le commencement du traitement, devint immédiatement et définitivement fébrile jusqu'à la mort qui survint, avec des phénomènes très marqués de méningite tuberculeuse, deux mois après la dernière injection. Le malade, porteur d'une lésion bien limitée, avait succombé aux effets de 3 milligrammes de tuberculine.

L'autopsie montra l'existence d'une granulie généralisée aux deux poumons, aux plèvres, à la rate, au foie, aux deux reins et aux méninges; toutes ces lésions étaient jeunes, grises, transparentes. Les sommets du poumon ne présentaient pas traces de lésions anciennes. Voilà certes un exemple frappant de mobilisation des bacilles et de généralisation tuberculeuse à la suite du traitement de M. Koch. Cette autopsie a montré encore que malgré le long espace de temps qui s'est écoulé entre la dernière injection et la mort, la congestion péribronchique était manifeste. Elle était surtout intense dans les deux poumons, qui présentaient sur la coupe un fond rouge noir et d'où la moindre pression faisait sourdre du sang en abondance. Je parlerai tout à l'heure des coupes pratiquées dans ce poumon.

A côté des faits de généralisation rapidement mortelle observée sur l'homme, on peut placer le cas d'un singe rapporté par M. Henocque. Cet animal ne présentait à l'examen aucun signe apparent de tuberculose pulmonaire; il reçut trois injections de tuberculine (1 milligr., 2 milligr. et 3 milligr.). Dès la première injection, suivie d'ailleurs d'une forte réaction, le sommet droit parut nettement induré à la percussion; dès la seconde, la généralisation aux deux poumons

était incontestable. La mort survint en quinze jours et l'autopsie démontra une petite lésion ancienne du sommet et une granulie confluente jeune des deux poumons. Les jeunes tubercules étaient entourés de zones d'hépatisation rouge, de splénisation et d'infiltration sanguine. M. Henocque qui avait déjà fait l'autopsie de 7 singes tuberculeux n'avait jamais rien vu de semblable.

Quels sont, à ce point de vue, les résultats que nous avons observés personnellement sur les animaux?

Nous avons essayé de constater le premier stade de la congestion pérituberculeuse, nous avons tenté de la mesurer, en quelque sorte, proportionnellement à la dose de tuberculine injectée ; nous n'avons pas réussi.

Quant à l'existence à peu près constante de phénomènes congestifs autour de la plupart des masses tuberculeuses, surtout lorsqu'elles étaient jeunes, nous l'avons observée à maintes reprises chez des cobayes et des lapins infectés avec de la tuberculose humaine, bovine ou aviaire, ou sur des vaches phtisiques.

Chez les cobayes, c'était spécialement la rate qui offrait une congestion allant quelquefois jusqu'à l'infarctus.

Mais c'est surtout chez les deux vaches, dont vous connaissez déjà l'histoire, que nous avons pu constater la congestion pérituberculeuse, aussi bien que la généralisation consécutive au traitement.

Sur la première, morte brusquement après deux injections, nous avons déjà signalé des zones rouges, vascularisées, autour de beaucoup de lésions anciennes, telles que les ulcérations du larynx, de la trachée, les tubercules pleuraux ou pulmonaires. Les ulcérations, notamment, présentaient une véritable auréole rouge vif. Les ganglions tuberculeux étaient noyés dans un œdème considérable. Beaucoup de vieilles masses tuberculeuses crétacées pulmonaires n'avaient pas réagi,

mais tous les amas plus jeunes environnants étaient le centre d'un foyer de congestion.

La seconde vache, moins profondément atteinte que la première, ayant pu résister quelques jours au traitement, nous présenta à l'autopsie, dans les sommets des deux poumons, qui étaient sains au début du traitement, une éruption de granulations grises, jeunes, brillantes, nées pendant le traitement et probablement sous son influence. Chacune d'elles était entourée d'un cercle rouge vif; la congestion, inconstante autour des vieux tubercules, ne manquait autour d'aucune de ces granulations grises. Des houppes tuberculeuses pleurales étaient tellement congestionnées que les tubercules disparaissaient sous leur teinte rouge uniforme tranchant sur la pâleur de la plèvre saine.

Pour avoir une idée complète de l'état anatomique des organes malades chez les animaux traités par la tuberculine de Koch, nous en avons fait l'étude histologique et nous l'avons comparée à celle des lésions tuberculeuses chez des malades non traités.

Voyons d'abord quelles sont les lésions d'un poumon tuberculeux de vache non soumise au traitement par la lymphe de Koch; ce sera le meilleur moyen de juger des effets de la tuberculine.

Sur les coupes faites dans le poumon d'une bête tuberculeuse non traitée, on constate de nombreux tubercules jeunes et bien caractérisés, avec un centre en dégénérescence caséeuse et une zone périphérique composée de cellules épithélioïdes, de cellules géantes et de cellules embryonnaires, et, dans l'intervalle de ces tubercules, s'en distinguant par des limites bien tranchées, le tissu pulmonaire en état d'inflammation (voy. fig. 32, 1, 2, 5). Ce sont ces dernières parties qui nous intéressent et que nous devons considérer avec soin. Les alvéoles sont très nets, les cloisons alvéolaires bien reconnaissables. Mais

la lumière des alvéoles est, pour quelques-uns, complètement obstruée, pour d'autres, partiellement occupée par un contenu complexe, en partie amorphe, en partie figuré. Ce contenu se compose principalement d'un exsudat de fibrine, qui, suivant les points, se montre à l'état nettement fibrillaire ou à l'état

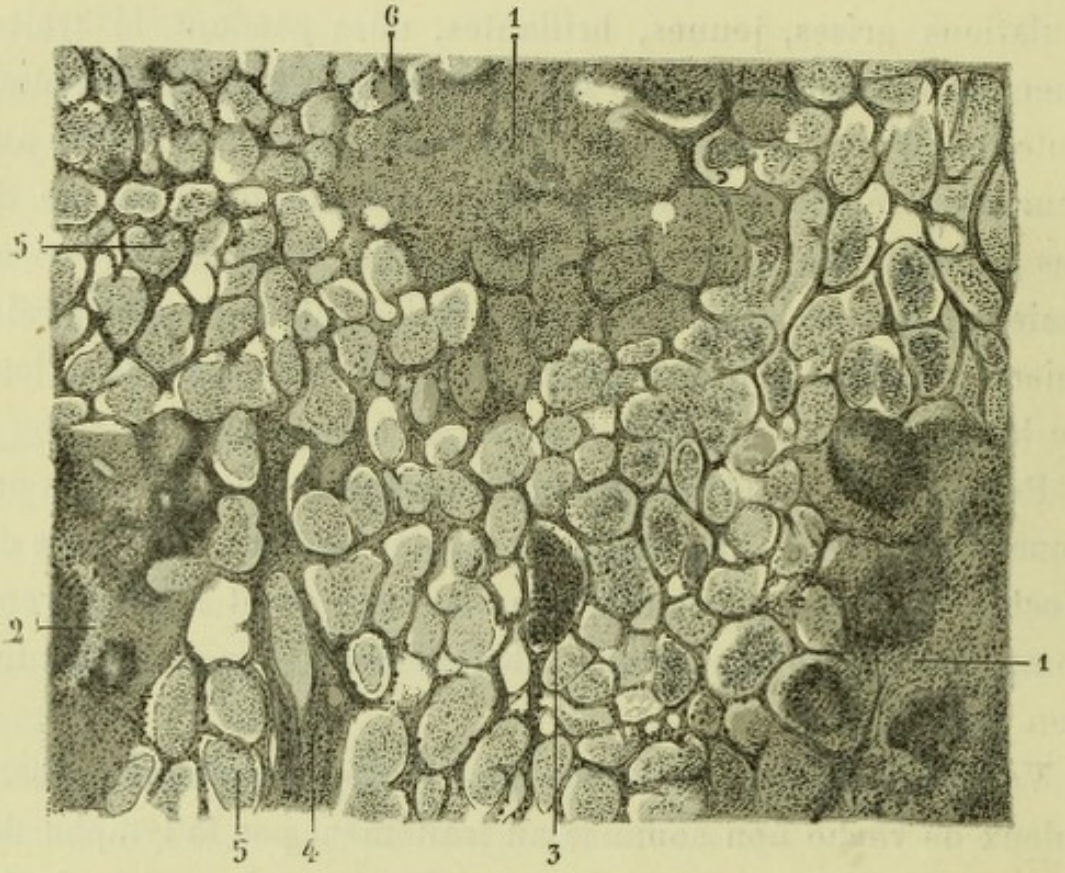

Fig. 32. — Coupe à travers le poumon d'une vache phtisique non soumise au traitement par la tuberculine (grossissement faible).

1, 1, masses de tubercules relativement jeunes, en voie d'accroissement à la périphérie ; 2, masse tuberculeuse dont le centre (2) commence à subir la dégénérescence caséeuse et dont la périphérie présente une zone hémorragique ; 3, alvéole rempli surtout de cellules épithéliales proliférées ; 4, espace interalvéolaire occupé surtout par des cellules lymphatiques en diapédèse ; 5, 5, alvéoles qui, comme le plus grand nombre, sont comblés par un exsudat fibrineux mélangé à quelques cellules épithéliales ; 6, alvéole en partie rempli par du sang épanché.

d'une masse amorphe et grenue (voy. fig. 32, 5 et fig. 33, 2 et 3).

Dans cet exsudat se trouvent noyées quelques cellules. Le noyau de certaines d'entre elles a pris assez bien le carmin ou l'hématoxyline ; celui de certaines autres est resté très pâle ; dans tous les cas, le corps protoplasmique présente un aspect granuleux prononcé. Ce sont des leucocytes en diapédèse, et

des cellules jeunes résultant de la desquamation et de la prolifération de l'endothélium alvéolaire. Çà et là on peut voir quelques-unes de ces dernières qui sont encore adhérentes aux parois et dont la position atteste l'origine (voy. fig. 33, 3,3); mais le fait est rare, et d'une manière générale les cellules contenues dans

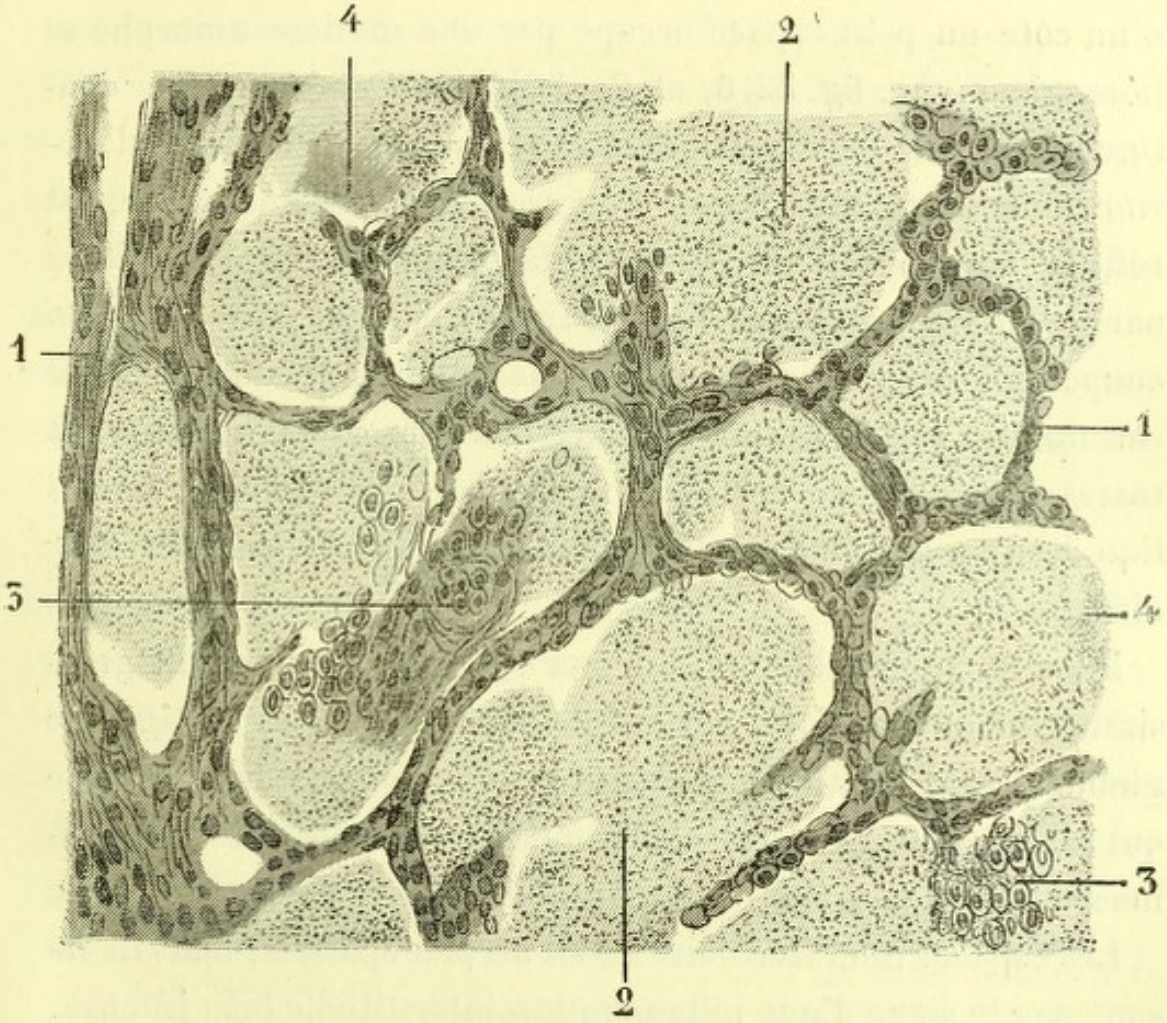

Fig. 33. — Portion de la coupe précédente vue à un fort grossissement.

1, 1, cloisons alvéolaires épaissies; 2, 2, alvéoles comblés principalement par un exsudat fibrineux; 3, 3, alvéoles où l'exsudat est associé à un nombre plus ou moins grand de cellules; 4, 4, points où le contenu des alvéoles est en partie formé par du sang épanché dont les éléments figurés sont peu ou point visibles.

les alvéoles et englobées dans l'exsudat sont peu nombreuses, surtout relativement à ce qui existe, comme nous le verrons plus loin, dans les poumons d'animaux traités; et nulle part on ne voit ici des alvéoles bondés d'amas de cellules épithéliales serrées les unes contre les autres. En d'autres termes, l'inflam-

mation catarrhale est peu prononcée chez cette bête tuberculeuse non traitée par la lymphe de Koch.

Dans un bon nombre d'alvéoles, une partie de la lumière est occupée par une matière bien différente de celle que nous venons de décrire : l'exsudat fibrineux, plus ou moins mêlé de cellules, occupe la plus grande partie de l'alvéole ; il laisse d'un côté un petit espace occupé par une matière amorphe et homogène (voy. fig. 32, 6, et fig. 33, 4,4). Cette matière, contiguë à un côté de la paroi alvéolaire, séparant celle-ci de l'exsudat fibrineux, sous forme d'un croissant ou d'une bande, est réfringente, de couleur jaune verdâtre sur les coupes traitées par le picro-carminate d'ammoniaque, jaune pâle dans les coupes colorées à l'éosine et à l'hématoxyline. Il faut voir dans cette matière jaune, soit du sang dont les éléments se sont tassés au point de former une masse homogène, soit la partie liquide d'un exsudat teintée par la matière colorante du sang diffusée.

Dans quelques alvéoles, un examen attentif, avec un grossissement un peu fort, permet de reconnaître des vestiges de globules rouges. En un point des coupes on voit une bronche qui est remplie de sang parfaitement reconnaissable aux stromas d'hématies à contours bien nets qu'il renferme.

Les espaces interalvéolaires sont un peu épaissis ; mais ils ne sont pas le siège d'une inflammation interstitielle bien intense. On peut y voir quelques cellules migratrices éparses ; on n'y trouve jamais de foyers de diapédèse comparables à ce que nous verrons dans les organes des animaux traités (voy. fig. 33, 1,1) ; il n'y a pas non plus d'extravasations sanguines interstitielles. Dans quelques-uns de ces espaces inter-alvéolaires, du tissu conjonctif fibrillaire a commencé à prendre naissance.

Conséquemment, dans ce poumon de bœuf tuberculeux non traité par la lymphe de Koch, le tissu intermédiaire aux tubercules est en état d'inflammation modérée ; ce qui domine, c'est

une exsudation intra-alvéolaire de nature fibrineuse ; il y a peu de prolifération de l'épithélium alvéolaire, peu de diapédèse, et s'il y a, il est vrai, du sang dans une bronche et les alvéoles d'un même territoire, il n'y a pas cette violente congestion, caractérisée par des vaissaux turgescents et entourés d'extravasation sanguine interstitielle comme nous les trouverons chez les animaux traités.

Si maintenant nous étudions des coupes faites dans le poumon d'animaux tuberculeux traités par la tuberculine, nous trouvons des lésions qui témoignent d'une formidable irritation.

Le poumon de la seconde vache traitée par la lymphe de Koch, celle qui mourut après un mois environ de traitement, est très instructif à cet égard, notamment dans les régions qui sont le siège d'un processus tuberculeux aigu, contemporain de l'administration du remède.

La plèvre et le tissu sous-pleural sont en état de violente inflammation (voy. fig. 34, 1). Les vaisseaux sous-pleuraux sont turgescents, gonflés de sang ; autour d'eux, existent des flaques d'une matière jaune verdâtre, homogène (la coloration est faite au picro-carminate), résultant sans doute d'extravasations sanguines avec fusion des hématies ; tout à fait à la surface, ces flaques s'étendent en une traînée presque continue dans les espaces lymphatiques sous-pleuraux où le sang a fait irruption (voy. fig. 34,S,S,S). Dans l'intervalle des vaisseaux de la plèvre, on voit de distance en distance des amas de cellules rondes, à noyau vivement coloré par le carmin, dont le corps protoplasmique est pour la plupart extrêmement réduit ; ce sont des foyers embryonnaires résultant d'une abondante diapédèse (voy. fig. 35, 1, 4, 4).

Le tissu pulmonaire proprement dit présente les lésions d'une inflammation intense, à la fois catarrhale et interstitielle (voy. fig. 34, 2, 5, 6). Presque partout le tissu est compact, sans vestiges de lumières d'alvéoles. Ailleurs, des alvéoles

sont en partie restés libres, et c'est ici que l'on peut le mieux analyser les lésions. Les travées interalvéolaires sont épaissies, et dans leur épaisseur existent de nombreux leucocytes et des cellules embryonnaires, qui, en quelques points, sont rapprochées en amas serrés (voy. fig. 35, 4). Les alvéoles sont remplis

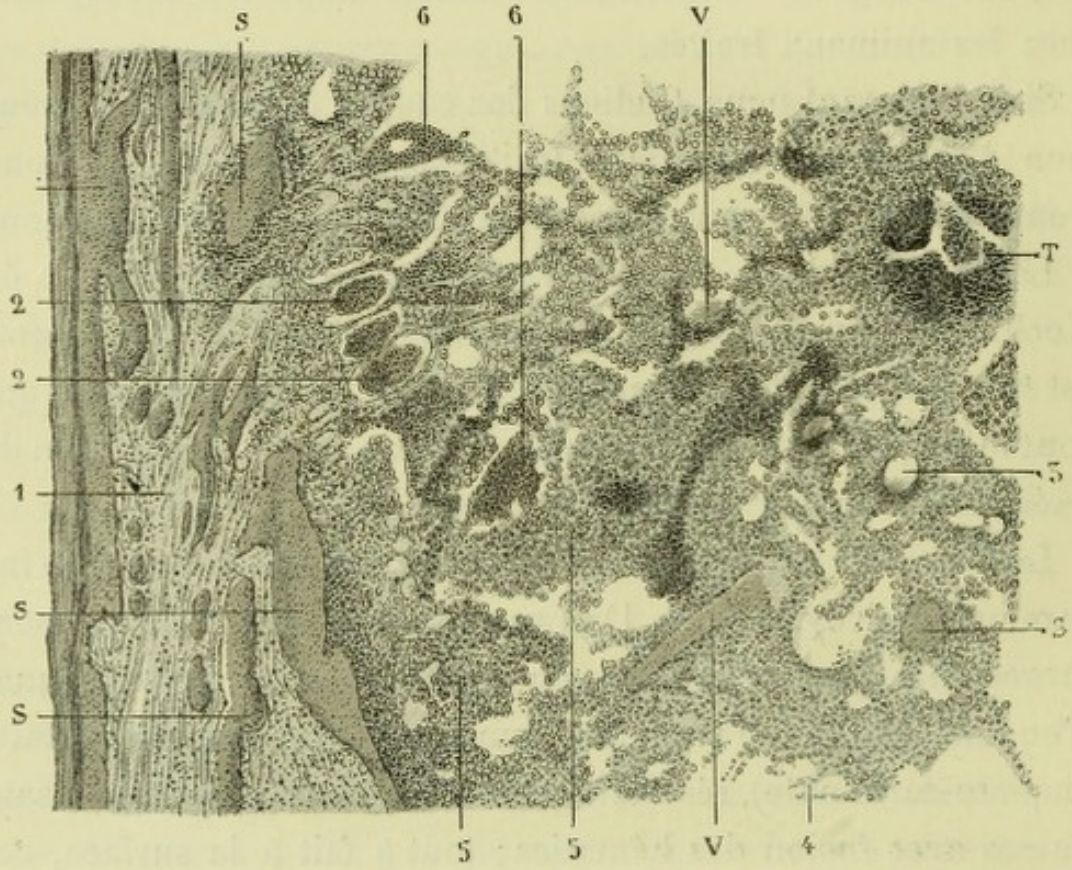

Fig. 34. — Coupe faite à travers le poumon d'une vache phtisique soumise à la tuberculine (faible grossissement).

1, plèvre considérablement épaissie; S, S, S, sang épanché dans les espaces lymphatiques sous-pleuraux, ou dans le tissu pulmonaire; V, V, vaisseaux gorgés de sang; T, masse tuberculeuse noyée dans le tissu pulmonaire enflammé; les cloisons sont épaissies et gorgées de cellules; les alvéoles sont le siège d'une inflammation catarrhale; 2, 2, alvéoles où les cellules entassées prennent bien le carmin; 5, 5, régions où les cellules ont déjà subi une dégénérescence spéciale; 6, 6, amas de cellules migratrices en bon état; 4, région où le tissu pulmonaire commence à devenir perméable.

de cellules qui résultent d'une active inflammation catarrhale (voy. fig. 35, 2, 2, 2) et d'exsudats à aspect varié que nous allons successivement étudier.

Les cellules intra-alvéolaires sont volumineuses, les unes rondes, d'autres anguleuses et polygonales; dans la plupart le noyau est franchement coloré par le carmin, dans quelques-

unes il n'est que très faiblement coloré ; on en trouve même dans lesquelles il est impossible de distinguer le noyau. Leur protoplasma est très granuleux et jaunâtre. On voit, en outre, dans les alvéoles un exsudat fibrineux à l'état fibrillaire ou

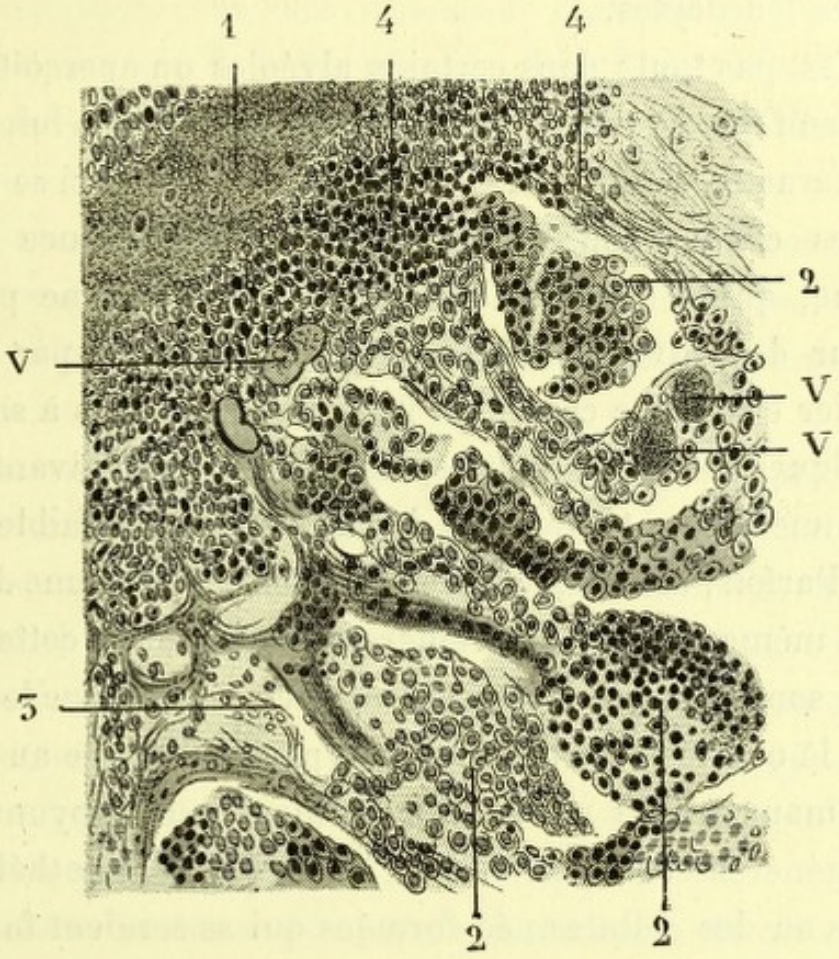

Fig. 35. — Portion de la coupe précédente vue à un fort grossissement.

1, sang extravasé parmi les cellules migratrices qui bourrent les cloisons interalvéolaires; on y distingue encore les hématies et quelques globules blancs : V, V, V, vaisseaux gorgés de sang où l'on distingue plus ou moins bien les hématies; 2, 2, 2, alvéoles remplies d'exsudat et de cellules, les unes intactes, les autres à divers degrés de dégénérescence; 3, sang épanché formant une masse hyaline ; 4, 4, amas de cellules migratrices associées à droite à une masse fibrineuse.

amorphe, en proportion très variable, relativement aux cellules, et suivant les alvéoles : dans quelques cavités, c'est l'exsudat qui domine, mais dans la plupart ce sont les cellules provenant de la prolifération épithéliale (voy. fig. 35, 2, 2, 2), contrairement à ce que nous avons vu dans le poumon de bœuf non traité par la tuberculine. Cette différence atteste dans

l'organe de la bête traitée une inflammation catarrhale beaucoup plus intense.

Sur de nombreux points, on voit, mêlés aux cellules et à l'exsudat fibrineux, des stromas d'hématies, et cela dans une série d'alvéoles voisins; on peut aussi çà et là y distinguer quelques leucocytes.

Ce n'est pas tout ; dans certains alvéoles on aperçoit, au lieu du contenu que nous venons de décrire ou à côté de lui, une matière à caractères singuliers (voy. fig. 35, 3); celle-ci se présente dans les coupes sous la forme d'une lame mince hyaline, amorphe, qui, d'un côté, adhère d'une part à une partie du pourtour de l'alvéole, et de l'autre se termine par un bord irrégulier et comme cassé ; on voit quelques stries à sa surface ou quelques fentes dans son épaisseur ; elle a, suivant les endroits, une légère teinte rose de carmin, ou une faible couleur jaune. Parfois, ces deux couleurs existent à côté l'une de l'autre dans la même lame. Il est remarquable que dans cette matière hyaline sont noyés de petits noyaux bien colorés par le carmin.

C'est là une lésion frappante, qui paraît spéciale au poumon des animaux traités par la tuberculine ; nous croyons y voir une dégénérescence particulière de la paroi endothéliale des alvéoles ou des cellules néo-formées qui se seraient fusionnées en masse homogène.

Dans les points les plus malades, la lumière des alvéoles a disparu ; on ne reconnaît même pas, au premier coup d'œil, la place de ces derniers et celle des travées interalvéolaires ; le tissu pulmonaire est compact. Mais un examen attentif à un fort grossissement permet de reconnaître ici les mêmes détails dans un état de confluence extrême. On distingue des amas de grosses cellules, à corps protoplasmique jaunâtre et granuleux, arrondies ou polyédriques, serrées les unes contre les autres en masses épithélioïdes ; en certains points, leurs contours sont mal définis ; elles semblent vouloir se fondre en une matière homo-

gène. Ces amas de cellules épithélioïdes sont séparés par des paquets ou des traînées de cellules embryonnaires. Çà et là, au milieu de ce tissu compact, on observe les signes d'une violente congestion, analogue à celle que nous avons déjà notée pour le tissu sous-pleural; les vaisseaux sont dilatés, gorgés de globules ; et autour d'eux, des traînées de globules rouges diffusent plus ou moins loin dans les espaces interstitiels (voy. fig. 35, 1).

Les cloisons interlobulaires sont épaissies et bourrées de leucocytes (voy. fig. 35).

Les lésions que nous venons de décrire se voient dans des coupes où il n'existe aucune formation tuberculeuse, par conséquent elles ne sont pas limitées au voisinage immédiat des tubercules.

En résumé, ce poumon provenant d'une vache traitée par la tuberculine diffère notablement de celui de la bête non traitée que nous avons étudié ci-dessus. L'inflammation, beaucoup plus intense, y est caractérisée par une violente congestion avec extravasations sanguines, par des foyers de diapédèse active et une abondante prolifération de l'épithélium alvéolaire et par les signes d'une dégénérescence spéciale et de la mortification des éléments intra-alvéolaires.

A la surface interne des parois thoraciques de cette vache, existaient, nous l'avons dit, des productions tuberculeuses bourgeonnantes. Sur les coupes, chacun des tubercules se montrait formé d'une partie centrale en dégénérescence caséo-calcaire, d'une zone moyenne épithélioïde et lymphoïde, et d'une coque fibreuse. Cette dernière se faisait remarquer par l'existence, dans son épaisseur, de nombreux vaisseaux gonflés de sang, et de flaques d'une matière amorphe, homogène, colorée en jaune, indices d'extravasations sanguines. Somme toute, là comme dans le poumon, la congestion est poussée jusqu'aux hémorragies.

L'étude des coupes du poumon de la première vache traitée

par la lymphe de Koch, et morte le troisième jour du traitement, révèle aussi une irritation violente causée par la tuberculine.

Si l'on examine le tissu pulmonaire à une certaine distance des tubercules, les alvéoles sont encore bien reconnaissables ; mais leur lumière est plus ou moins obstruée par des formations diverses, savoir : en premier lieu, des cellules à noyau plus ou moins coloré par le carmin, à protoplasma jaunâtre, arrondies ou polyédriques, mêlées à un exsudat fibrineux, ou seules et serrées les unes contre les autres en petites masses épithélioïdes quelquefois au point de commencer à se fusionner avec leurs voisines; en second lieu, une matière homogène, irrégulièrement teintée de jaune et de rose, adhérant à une partie du pourtour des parois, et se terminant en dedans par un bord irrégulier, parsemée de noyaux bien colorés, en un mot, semblable à des masses amorphes que nous avons trouvées et déjà décrites dans les coupes de l'autre vache.

Plus près des tubercules, le contenu de presque tous les alvéoles est transformé en une matière amorphe et homogène, dans laquelle on ne distingue plus que rarement des contours de cellules. On voit çà et là des amas de petites cellules à noyaux bien colorés, représentant des foyers de diapédèse dans les espaces interalvéolaires. C'est notamment autour des bronches qu'on observe des accumulations considérables de cellules embryonnaires.

De distance en distance, on remarque des vaisseaux gorgés de sang. On trouve, au milieu d'hématies à contours bien nets, des globules blancs en proportion insolite. On voit aussi de grandes extravasations sanguines. Par exemple, autour d'un vaisseau bien reconnaissable, on observe une tache étendue de couleur jaunâtre, un peu plus pâle que le contenu du vaisseau, où un fort grossissement permet de reconnaître des contours d'hématies. Dans ces points, le sang a diffusé dans les espace

interalvéolaires en se creusant des cavités artificielles sans limites précises. Les travées conjonctives interlobulaires sont bourrées de cellules lymphatiques. Par conséquent, nous avons encore là une forte inflammation interstitielle, avec de la congestion poussée jusqu'à l'hémorragie, et une inflammation épithéliale intense et spéciale, donnant lieu à la production de masses qui obstruent les alvéoles et subissent rapidement une dégénérescence particulière.

Sur des coupes de poumon provenant de *lapins* infectés avec la tuberculose bovine et traités par la tuberculine, on rencontre aussi des signes d'une forte inflammation. Sous la plèvre, les vaisseaux sont turgescents, entourés d'extravasations sanguines; le tissu sous-pleural, épaissi, est le siège d'une abondante accumulation de cellules lymphatiques. Autour des tubercules, les vaisseaux sont gonflés et accompagnés d'épanchements sanguins; certaines bronches renferment du sang. A distance des formations tuberculeuses, les alvéoles sont plus ou moins garnis de cellules épithéliales proliférées, et les espaces interalvéolaires bourrés de cellules embryonnaires. Beaucoup d'alvéoles renferment des débris de globules rouges. Ces signes d'inflammation à la fois catarrhale et interstitielle sont en certains points tellement intenses que le tissu est compact et que l'on ne distingue plus que rarement la place des alvéoles et de leurs cloisons. Quelques bronches renferment des amas de cellules en voie d'élimination, avec des débris de globules rouges.

Le poumon des animaux infectés avec la *tuberculose aviaire*, puis traités, a fourni des coupes très intéressantes. On y voit d'assez nombreux tubercules bien caractérisés, présentant un centre en dégénérescence caséeuse avec une zone épithélioïde et embryonnaire, et de jolies cellules géantes. L'existence de plusieurs centres caséeux dans certains foyers montre que des tubercules élémentaires sont en train de former par leur fusion des tubercules composés (voy. fig. 36, 1,2,2). En beau

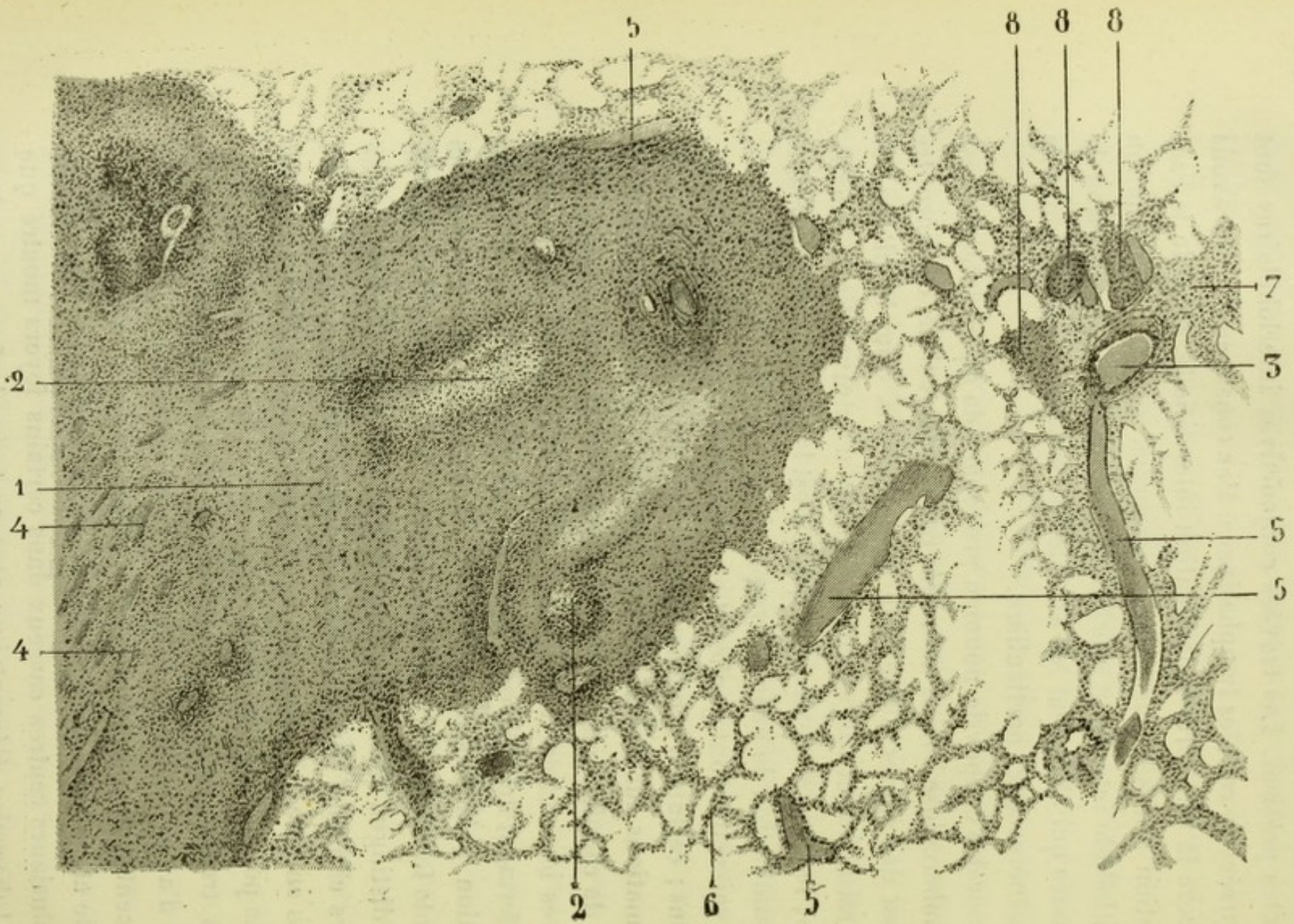

Fig. 36. -- Coupe à travers le poumon d'un cobaye tuberculeux (tub. aviaire) traité par la tuberculine (faible grossissement).

1, masse tuberculeuse développée avant le traitement, dont le centre, en 2, 2, commence à devenir caséeux, et dont la périphérie est en voie d'accroissement; 3, bronche remplie de sang extravasé; 4, 4, épanchements sanguins pérituberculeux actuellement englobés dans la masse tuberculeuse accrue; 5, 5, 5, vaisseaux sanguins gorgés de sang où les éléments figurés sont peu ou point visibles; 6, portion du poumon dont les cloisons sont épaissies; 7, portion péribronchique infiltrée de cellules migratrices; 8, 8, 8, trois tubercules jeunes en voie de formation malgré le traitement.

coup plus grand nombre, existent des amas de cellules embryonnaires fortement colorées, amas bien homogènes et privés de cellules géantes; ce sont des foyers de diapédèse, qui, pour la plupart, se montrent dans le voisinage d'un vaisseau ou d'une bronche. D'après cette disposition, il est vraisemblable qu'il s'agit là de formations tuberculeuses à l'état tout à fait naissant, embryonnaire (voy. fig. 36, 8,8,8).

Dans l'intervalle de ces formations, on observe des régions où les alvéoles ont conservé leur lumière ; mais les travées interalvéolaires sont épaissies (fig, 36, 6) et présentent, détail très remarquable, une dilatation considérable de leurs capillaires sous forme de petites anses gonflées de globules rouges; dans ces travées, sont disséminés des leucocytes en diapédèse. C'est seulement dans le voisinage des tubercules que les alvéoles sont obstrués par des cellules diverses, cellules épithéliales proliférées et cellules migratrices. Quelques-uns contiennent des lames hyalines ressemblant à ce que nous avons déjà noté dans les poumons de vache, sans contours cellulaires bien définis, et dans lesquelles on constate des noyaux bien colorés. Immédiatement auprès des tubercules, les vaisseaux sont gonflés et entourés d'extravasations sanguines. On voit à distance des tubercules, des nappes de sang épanché, où les débris d'hématies sont mêlés à tous les éléments du tissu.

L'étude de ces coupes, outre qu'elle confirme les données précédentes, fournit un enseignement très important : elle fait assister en quelque sorte à la formation de jeunes tubercules (voy. fig. 36, 8, 8, 8). Des foyers de diapédèse, qui vont évoluer dans le sens de l'édification tuberculeuse, apprennent en somme que, pendant le traitement par la tuberculine, malgré lui, sinon à cause de lui, éclosent de nouvelles poussées de tubercules.

Ce sont des lésions très analogues que nous trouvons dans les coupes du poumon d'un *cobaye* infecté de *tuberculose*

bovine et traité par la tuberculine (fig. 37). Sous-jacents à la plèvre, sont des vaisseaux gonflés de sang et des flaques de sang épanché dans les espaces lymphatiques. On voit, disséminés dans les coupes, de nombreux tubercules, à différents stades de développement, mais d'une manière générale très jeunes ; ils sont de préférence dans le voisinage d'une bronche. Dans

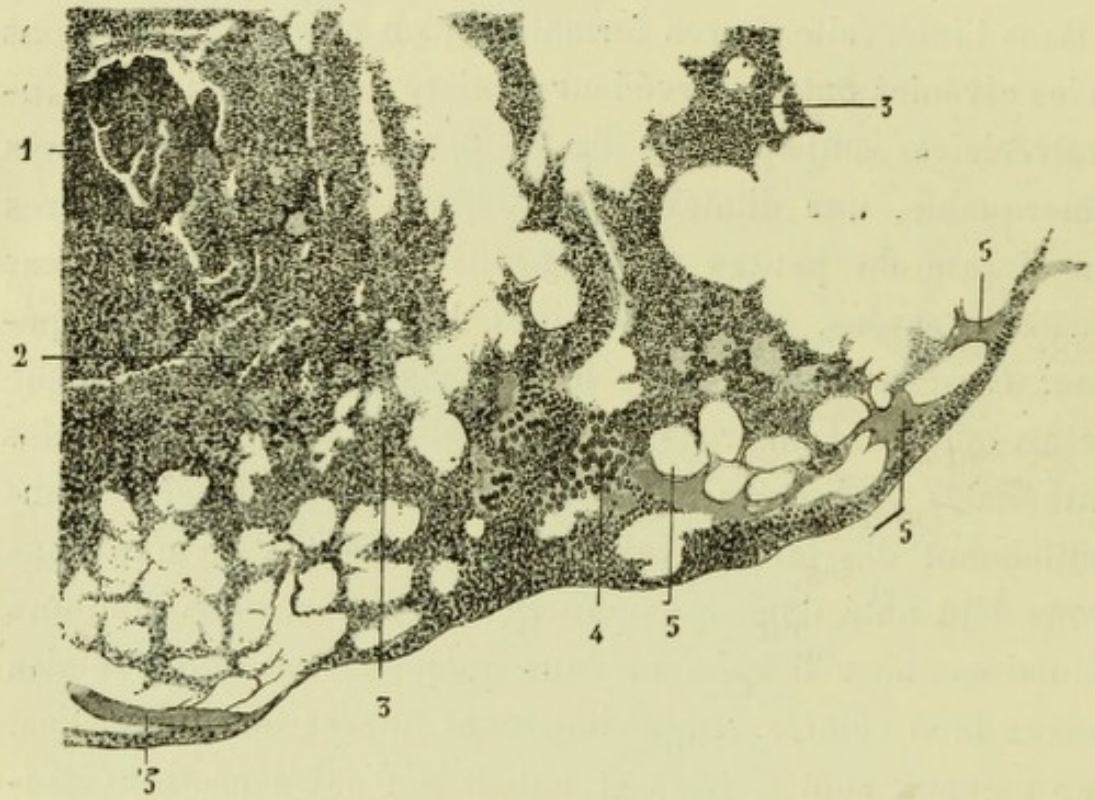

Fig. 37. — Coupe à travers le poumon d'un cobaye tuberculeux (tub. bovine) soumis à la tuberculine (faible grossissement).

1, masse tuberculeuse primitive; 2, zone d'accroissement de la masse susdite ; 3, 3, infiltration de cellules migratrices dans les cloisons et les alvéoles ; 4, zone qui est surtout le siège d'une inflammation catarrhale ; 5, 5, 5, points envahis par du sang extravasé. Ces lésions viennent corroborer celles que l'on a signalées précédemment.

l'intervalle des tubercules, le parenchyme pulmonaire est en état d'inflammation violente où domine l'élément catarrhal : les alvéoles contiennent de grosses cellules, dont le noyau, tantôt multiple, tantôt simple et souvent alors bourgeonnant, est ordinairement bien coloré, dont le corps protoplasmique est volumineux, arrondi ou polyédrique, granuleux; presque partout ces cellules remplissent les alvéoles, effaçant complè-

tement leur lumière (fig. 37, 4), et le tissu est alors une masse compacte où l'on distingue ces grosses cellules rondes, particulièrement rapprochées en amas dans certains points. Les cellules lymphatiques sont entraînées à la place des cloisons interalvéolaires, ou en petites masses denses (fig. 37, 3); elles sont très abondantes dans le voisinage de la plèvre. Au milieu de ce tissu compacte se détachent des vaisseaux, fréquemment entourés de sang épanché ; et souvent on voit, dans leur voisinage, des alvéoles dont une partie de la paroi est teintée par la matière colorante du sang. Cette teinture sanguine s'accompagne ordinairement d'un aspect hyalin des parois alvéolaires, ou de la présence, dans la lumière de l'alvéole, d'une lame hyaline, légèrement teintée par le sang et munie de quelques noyaux colorés par le carmin (fig. 37, 5).

Les coupes pratiquées à travers le foie des cobayes traités sont aussi très instructives.

Elles renferment un grand nombre de tubercules très jeunes, en voie de formation, souvent réduits à une seule cellule géante entourée d'une zone embryonnaire. En outre, le tissu est farci de leucocytes en diapédèse, disséminés ou entassés sur certains points. Ceux-ci constituent des amas de cellules rondes dans les espaces-porte et au centre des lobules hépatiques. Des traînées de ces mêmes cellules, partant des amas ou des jeunes tubercules, filent dans les lobules en écartant les travées de cellules hépatiques, et relient les foyers de diapédèse et les tubercules naissants les uns aux autres.

En certains points, on voit autour des jeunes tubercules des vaisseaux gorgés de sang entourés eux-mêmes de traînées d'hématies plus ou moins déformées et mêlées aux cellules embryonnaires, aux cellules hépatiques et aux éléments conjonctifs.

Le foie est donc le siège d'une forte congestion et d'une inflammation interstitielle en foyers qui évoluent rapidement

dans le sens de l'édification tuberculeuse. Quant aux tubercules, ils sont manifestement ultérieurs au début de l'administration de la tuberculine ; ils se sont produits malgré elle, s'ils n'ont pas été favorisés par elle.

Je signalerai encore les coupes du poumon de l'homme dont j'ai raconté tout à l'heure l'histoire clinique : c'est le plus bel

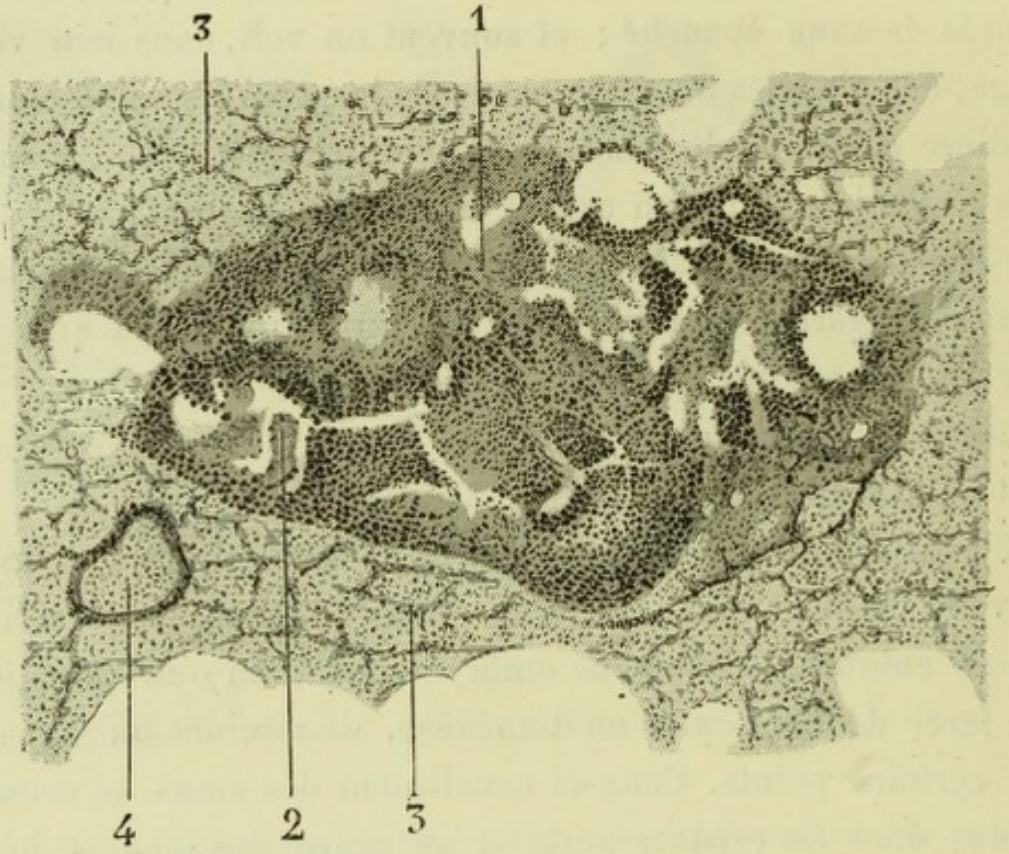

Fig. 38. — Coupe à travers le poumon d'un homme soumis à la tuberculine (faible grossissement).

1, masse tuberculeuse avec des points 2 plus ou moins infiltrés de sang et homogènes ; 3, 3, parenchyme pulmonaire où les alvéoles (dont les parois sont vaguement indiquées) sont gorgés de sang ; 4, vaisseau gorgé de sang.

exemple de congestion que nous ayons observé sous l'influence de la tuberculine ; l'hypérémie a été poussée ici jusqu'à l'inondation complète du parenchyme pulmonaire.

Les coupes sont farcies de tubercules jeunes très riches en cellules géantes ; dans l'intervalle de ceux-ci, le tissu est infiltré de sang ; partout on voit des globules rouges tassés, dans les vaisseaux dilatés, dans les bronches, dans les alvéoles (voy. fig. 38).

A un fort grossissement, on distingue avec la plus grande netteté l'hypérémie des parois alvéolaires; leurs capillaires se dessinent en sinuosités irrégulières, en boucles gonflées d'hématies et saillantes dans la lumière des alvéoles (voy. fig. 39, 2, 2). Dans l'intérieur de ceux-ci se trouvent, mêlés aux globules

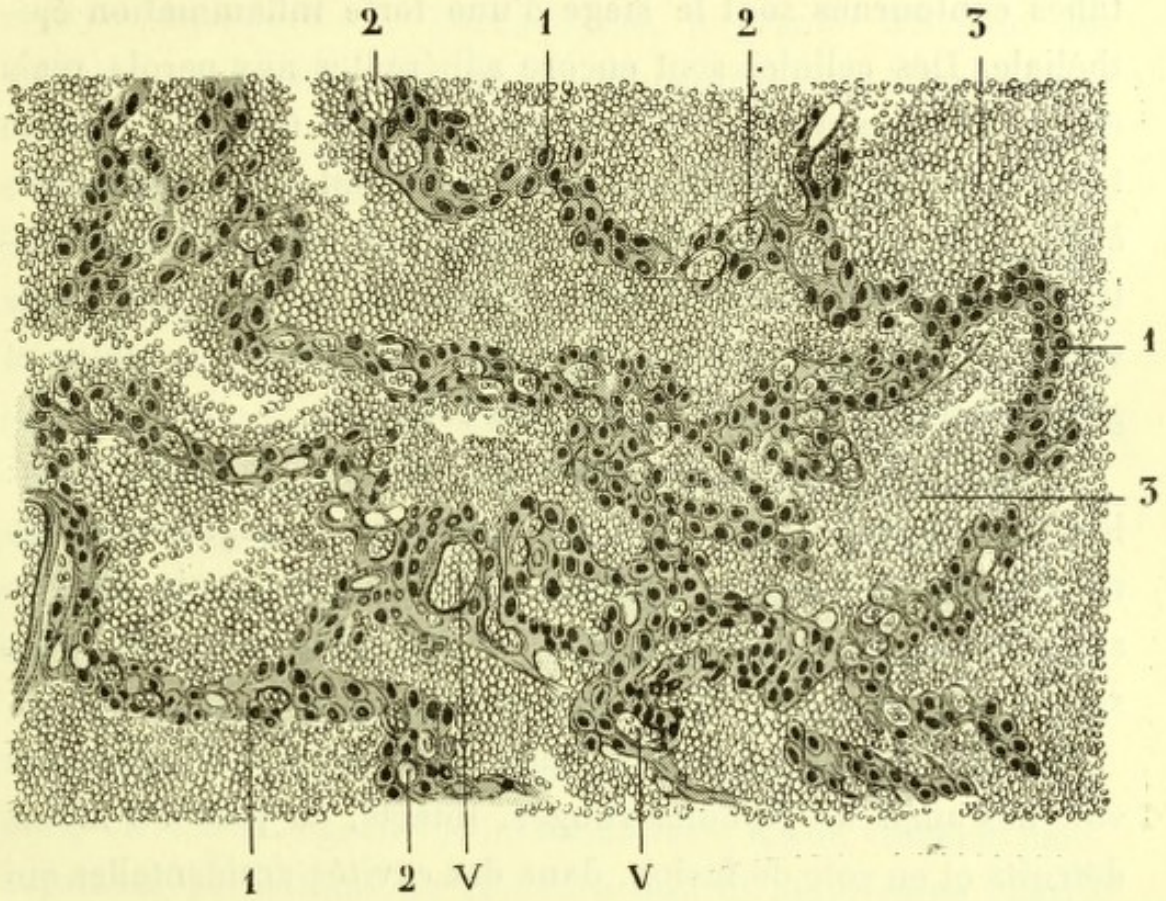

Fig. 39. — Une portion de la coupe précédente vue à un fort grossissement.

1, 1, cloisons des alvéoles légèrement épaissies; 2, 2, 2, coupes transversales des capillaires logés dans les cloisons, vides ou remplis de globules sanguins; 3, alvéoles où s'est faite une hémorragie abondante; les contours des hématies sont très visibles; V, V, vaisseaux des espaces interalvéolaires gorgés de sang.

rouges, de nombreux leucocytes et quelques grosses cellules d'inflammation catarrhale.

Ces lésions montrent plus particulièrement deux choses : d'abord, une hypérémie colossale (il ne s'agissait pas d'hypérémie circonscrite, l'observation macroscopique a montré que le poumon entier était infiltré de sang); en second lieu, l'existence de tubercules jeunes nés pendant le traitement, et, à en

juger par le grand nombre des belles cellules géantes, en voie d'accroissement.

L'étude histologique des reins, sur les animaux traités, établit que, en dehors des lésions tuberculeuses, l'administration de la lymphe de Koch détermine de la néphrite parenchymateuse. Sur des reins de lapin, privés de tubercules, on voit que les tubes contournés sont le siège d'une forte inflammation épithéliale. Des cellules sont encore adhérentes aux parois, mais elles sont gonflées, arrondies, granuleuses, troubles, à peine teintées par le picro-carminate. D'autres sont libres, et, mêlées à une petite quantité de matière amorphe granuleuse, elles obstruent la lumière des canalicules; elles sont arrondies, de volume variable, ou grosses ou très petites; elles sont troubles et granuleuses, et refusent la matière colorante.

Les tubes des anses de Henle sont moins malades ou sains: leurs cellules forment encore un revêtement régulier, et les noyaux de celles-ci sont très bien colorés par le carmin, de telle sorte que ces tubes forment des traînées rouges au milieu des sinuosités pâles des tubes contournés.

Les glomérules paraissent sains. Dans quelques points, on voit des amas de globules rouges, intacts, ou plus ou moins détruits et en voie de fusion, dans des cavités accidentelles qui témoignent d'extravasations sanguines.

En définitive, on trouve là, sans formations tuberculeuses, une inflammation caractérisée par le gonflement et la desquamation de l'épithélium des tubes contournés, démontrant que la tuberculine exerce sur les éléments sécréteurs du rein une action très irritante.

L'étude histologique permet donc de constater que les poumons des animaux tuberculeux traités par la tuberculine de M. Koch sont le siège des altérations suivantes :

1° D'une congestion intense, surpassant de beaucoup celle qui existe chez les animaux non traités, surtout marquée dans

le voisinage des tubercules et aussi à la surface des organes, sous le revêtement séreux;

2° D'une inflammation à la fois interstitielle et épithéliale, beaucoup plus active que dans les organes non soumis à l'action de la tuberculine; prédominant dans le voisinage des tubercules, où l'élément catarrhal prend souvent un énorme développement et transforme le parenchyme, à grande distance des formations tuberculeuses, en masse compacte et imperméable à l'air;

3° D'une dégénérescence hyaline de l'épithélium et de l'exsudat alvéolaire rappelant ce que l'on observe dans certaines gangrènes du poumon;

4° D'une néoformation tuberculeuse établie pendant le traitement par la tuberculine de Koch et à cause de lui.

Vous voyez que, si ce n'était cette dégénérescence particulière que nous vous avons signalée, les lésions que l'on trouve dans les organes des animaux tuberculeux traités par la tuberculine n'ont rien de bien spécial. Comme l'a dit M. Virchow, elles diffèrent seulement de celles des animaux non traités par leur intensité et la rapidité de leur développement; elles indiquent un état congestif et inflammatoire d'une violence inaccoutumée, permettant de conclure que la tuberculine exerce sur les organes atteints de lésions tuberculeuses une action irritante puissante, et dans un sens éminemment fâcheux.

La diapédèse pérituberculeuse forme l'un des caractères les plus remarquables des lésions provoquées par la tuberculine. On peut supposer qu'elle concoure à la résorption des tubercules, parce que les cellules migratrices qui les assiègent sont aussi des phagocytes; mais elle expose simultanément à la dissémination des bacilles. Le fait est que nous avons constaté chez nos animaux l'existence de poussées tuberculeuses pendant le traitement. Non seulement, la tuberculine ne rend pas l'organisme réfractaire à la fructification du virus

tuberculeux, mais encore cet agent provoque l'éclosion active de jeunes tubercules. Par conséquent, nous croyons que c'est avec raison que l'on a accusé la tuberculine de Koch d'étendre la généralisation tuberculeuse.

VINGT-SIXIÈME LEÇON

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULINE DE M. KOCH (*fin*). VALEUR PRÉVENTIVE.

Expériences de MM. Arloing, Rodet et Courmont. — La tuberculose humaine, la tuberculose bovine et la tuberculose aviaire se comportent de même vis-à-vis des animaux soi-disant vaccinés. — Effets prédisposants de la tuberculine. — Virulence des bacilles provenant des lésions traitées par la tuberculine. — Conclusions générales.

Les espérances que M. Koch a suscitées en vantant les propriétés curatives de la tuberculine, le silence gardé par l'auteur sur les autres propriétés de ce liquide ont fait complètement oublier un point extrêmement important et mis en lumière par M. Koch lui-même dans son discours de Berlin; je veux parler de la valeur préventive de la tuberculine, du pouvoir qu'elle posséderait de prémunir l'organisme, de le vacciner contre la tuberculose.

Quelques personnes se sont même demandé si M. Koch avait prétendu vacciner avec la tuberculine. Ses premières assertions ne laissent aucun doute à ce sujet et doivent fixer l'attention de l'expérimentateur.

Dans sa communication du mois d'août 1890, M. Koch dit effectivement, en parlant des substances qu'il avait découvertes : « Le cochon d'Inde, animal excessivement sensible à la tuberculose, devient réfractaire, lorsqu'on le traite par une de ces substances, à l'inoculation du virus tuberculeux.

« Cette même substance arrête complètement le processus morbide, lorsqu'on l'injecte à un cobaye arrivé déjà à un degré

avancé de tuberculose, et cela sans inconvénient aucun pour l'organisme. »

La dite substance a donc le double privilège de prévenir et de guérir.

Mais on s'est demandé, dans notre entourage, si cette substance était bien la tuberculine. Quiconque a suivi les rares confidences faites par M. Koch dans ses autres communications ne saurait en douter. C'est en inoculant des cultures où les bacilles étaient tués, qu'il a obtenu cette double action. Or, la tuberculine est un simple extrait concentré de cultures d'où les bacilles tués ont été retirés par la filtration.

Au surplus, quand on réfléchit bien à la théorie curative édifiée par M. Koch et surtout sur ce fait que la tuberculine ne tue pas les bacilles, on est forcément conduit à faire jouer un rôle important à l'effet préventif pour empêcher l'extension des foyers tuberculeux.

Quoi qu'il en soit, nous avons institué des expériences pour nous fixer sur les effets de la tuberculine au point de vue préventif.

Comme précédemment, nos expériences ont été divisées en trois séries, suivant qu'il s'agissait de prémunir les animaux contre la *tuberculose humaine*, la *tuberculose bovine* et la *tuberculose aviaire*.

Dans chaque série, comprenant des cobayes et des lapins, nous avons établi deux groupes : celui des témoins et celui des prétendus vaccinés. Ceux-ci recevaient une dose de tuberculine fractionnée en plusieurs injections s'élevant à 52 ou 60 milligrammes. Ensuite, au bout d'un temps variant entre sept et trente-quatre jours, on leur inoculait la tuberculose conjointement avec les animaux témoins. Lorsque des décès anticipés ne venaient pas troubler la marche des expériences, les animaux des deux groupes étaient sacrifiés simultanément et on les comparait entre eux sous le rapport de l'étendue et de l'impor-

tance des lésions. Pour la tuberculose bovine, une expérience a été faite sur une génisse.

1re *série. — Tuberculose humaine.*

Lapins. 1re *expérience.* — Plusieurs lapins sont imprégnés par des doses semblables à celles qui étaient injectées aux lapins traités (voir la leçon 24), et exactement aux mêmes dates, soit 24 milligrammes et demi de tuberculine introduits sous la peau de la cuisse, du 6 au 19 janvier 1891. A cette époque, plusieurs animaux étant morts d'intoxication progressive, nous cessons les injections.

Deux de ces lapins, ainsi que deux témoins, sont inoculés le 24 janvier, sous la peau, avec des granulations provenant des poumons d'un enfant.

Un vacciné meurt prématurément sans lésions. Les trois autres sont sacrifiés le 26 mai, soit quatre mois après l'inoculation.

D'après le procédé conventionnel adopté pour exprimer nos résultats, nous obtenons le tableau suivant :

TÉMOINS.	VACCINÉS.
+	?
±	±

2e *expérience.* — Deux lapins reçoivent 52 milligrammes de tuberculine injectés du 2 au 16 mars 1891. Le 23 mars, ces 2 lapins et 2 témoins sont inoculés sous la peau avec des lésions tuberculeuses humaines ayant passé une fois par le lapin.

Tous sont sacrifiés le 26 mai, soit au bout de deux mois.

Voici l'exposé synthétique des résultats :

TÉMOINS.	VACCINÉS.
±	±
±	++

Vous voyez que les lapins supposés vaccinés ont présenté un excellent terrain à l'évolution de la tuberculose humaine.

Cobayes. 1re *expérience*. — Un lot de cobayes est vacciné avec les mêmes doses et aux mêmes dates que les lapins de la 1re expérience, soit avec 24 milligrammes et demi, du 6 au 19 janvier.

Deux de ces animaux et deux témoins sont inoculés le 24 février, à la cuisse, avec des granulations grises recueillies sur un enfant.

Voici les résultats :

TÉMOINS.	VACCINÉS.
±	+
±	++

2e *expérience*. — Elle repose sur 5 cobayes, 2 témoins et 3 vaccinés, du 2 au 16 mars, par 42 milligrammes de tuberculine. Tous sont tuberculisés le 23 mars, sous la peau, avec des lésions tuberculeuses humaines ayant passé une fois par le lapin.

Malheureusement, les 2 témoins meurent prématurément; néanmoins vous allez voir que la tuberculose a rapidement évolué sur les vaccinés. Ils sont morts au bout d'un mois, et après ce court laps de temps, les organes habituellement tuberculisables, y compris les poumons, étaient littéralement farcis

de tubercules. L'inoculation n'avait été pratiquée que sept jours après la dernière injection vaccinale.

TÉMOINS.	VACCINÉS.
?	+
?	+ +
	+ +

Le cobaye, pas plus que le lapin, n'est donc rendu réfractaire à la tuberculose humaine par des injections sous-cutanées de tuberculine.

2e *série. — Tuberculose aviaire.*

Lapins. — Les lapins vaccinés, au nombre de 4, ont été empruntés au lot qui avait reçu 24 milligrammes et demi de tuberculine, du 6 au 19 janvier (voir plus haut). Ces 4 lapins vaccinés et 2 témoins sont inoculés le 16 février dans le péritoine avec 5 centimètres cubes d'une culture liquide datant du 19 décembre 1890. Tous ces lapins sont morts du 5 mars au 27 avril, avec de beaux tubercules péritonéaux et intestinaux.

TÉMOINS.	VACCINÉS.
12 mars, + +	4 mars, +
5 avril, + +	19 mars, + + +
	5 avril, +
	27 avril, +

L'action préventive a été nulle ou insignifiante.

Cobayes. — Cinq cobayes vaccinés parallèlement aux lapins

précédents (24 milligr. 1/2 du 6 au 19 janvier) et 2 témoins sont inoculés le 16 février, dans la cuisse, avec la même culture aviaire à la dose de 5 centimètres cubes.

Quatre vaccinés succombent du 24 mars au 2 mai. Le dernier vacciné et les 2 témoins sont sacrifiés le 12 mai.

TÉMOINS.	VACCINÉS.
12 mai, ±	±
±	24 mars +
	au 2 mai, +
	±
	12 mai, ++

Comme dans plusieurs des tableaux précédents, vous pouvez voir que la vaccination a paru au contraire prédisposer l'organisme à la tuberculose. En somme : mêmes résultats avec la tuberculose aviaire qu'avec la tuberculose humaine.

3e *série. — Tuberculose bovine.*

Lapins. — Quatre lapins sont vaccinés du 2 au 16 mars par 52 milligrammes de tuberculine injectés sous la peau de la cuisse. Ils sont, ainsi que 2 témoins, inoculés le 19 mars, c'est-à-dire trois jours après la dernière injection vaccinale, avec des lésions bovines ayant passé une fois par le cobaye.

Un vacciné meurt le 10 avril.
Un témoin — le 29 avril.
Un vacciné — le 16 mai.
Un témoin, Deux vaccinés } sont sacrifiés le 28 mai.

Les deux témoins ont présenté des lésions que l'on peut dire normales par l'intensité et la localisation. Il n'en a pas été de même des vaccinés qui tous, sauf le premier qui est mort en

moins d'un mois, ont offert des exemples de généralisation comme on en voit rarement dans les laboratoires.

Je vais vous énumérer les lésions offertes par les deux vaccinés sacrifiés le 28 mai en même temps qu'un témoin : Gros abcès local. Rate énorme très tuberculeuse. Quelques tubercules péritonéaux autour du foie. Maximum possible d'intensité des lésions pulmonaires. Semis tuberculeux très riche sur les plèvres et le péricarde. Les deux reins de chaque animal offrent une éruption tuberculeuse intense faisant saillie à l'extérieur et occupant la plus grande partie du tissu (ces lésions sont représentées dans les figures 40 et 41). Iritis tuberculeuse chez l'un d'eux.

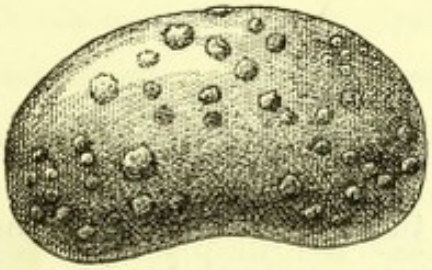

Fig. 40. — Rein tuberculeux de lapin, inoculé après vaccination par la tuberculine. Grandeur naturelle.

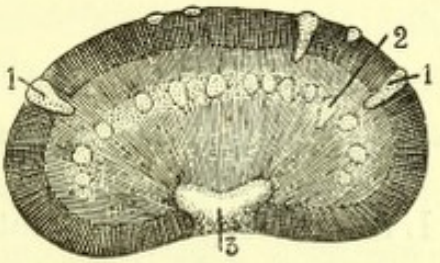

Fig. 41. — Coupe du rein précédent Grandeur naturelle.

1, tubercules saillants; 2, tubercules de la région des tubuli; 3, bassinet.

Le témoin ne présentait que des tubercules pulmonaires et quelques tubercules de la rate. L'influence prédisposante de la tuberculine a été très manifeste dans cette expérience. En voici le résumé :

TÉMOINS.	VACCINÉS.
29 avril, +	10 avril, +
	16 mai, ++
28 mai, +	28 mai, +++ / +++

Cobayes. — Trois cobayes sont vaccinés du 2 au 16 mars avec 42 milligrammes de tuberculine injectés sous la peau.

Le 19 mars, soit trois jours après la fin de cette préparation, ils sont, ainsi que 2 témoins, inoculés à la cuisse avec la même matière tuberculeuse que les lapins.

Un témoin meurt prématurément.

Les vaccinés meurent du 22 avril au 2 mai.

L'autre témoin meurt le dernier, le 5 mai.

TÉMOINS.	VACCINÉS.
?	+
±	+
	++

L'influence prédisposante de la tuberculine à l'évolution de la tuberculose bovine a été aussi nette sur les cobayes que sur les lapins.

Bouvillon. — Une expérience faite sur un bouvillon démontre bien l'incapacité de la tuberculine à créer l'immunité et à s'opposer à la marche du processus tuberculeux.

Cette bête reçut graduellement, en injections sous-cutanées, 224 milligrammes de tuberculine. Comme elle cessait de réagir, on inocula sous la peau de la joue droite des tubercules prélevés sur un cobaye infecté antérieurement avec de la tuberculose bovine.

Par surcroît, et à partir du moment de l'inoculation tuberculeuse, on lui injecta, par doses de 16 milligrammes, 128 milligrammes de tuberculine. Malgré ce double traitement préventif et curatif, la tuberculose s'implanta au point d'inoculation et, quelque temps après, la région parotidienne correspondante présenta une tuméfaction considérable, accusant ainsi l'ex-

tension du mal au ganglion lymphatique préauriculaire.

L'autopsie montra, sous la peau de la joue, un grand nombre de petites masses tuberculeuses et, dans le ganglion pré-auriculaire, plus de 100 tubercules dont l'évolution était plus ou moins avancée. Les viscères et tous les autres points de l'économie étaient exempts de tuberculose.

L'infection a marché sur cet animal comme elle marche dans le même temps à la suite de toutes les inoculations sous-cutanées de tuberculose sur le bœuf. Par sa localisation, elle établit péremptoirement que la tuberculisation du ganglion est bien consécutive à l'inoculation et ne résulte pas de l'extension d'une tuberculose préexistante.

En résumé, tous nos résultats sont défavorables à la tuberculine vaccin comme ils l'ont été à la tuberculine remède. Ni après trois jours seulement, ni après sept jours, ni après trente-quatre jours, les injections n'ont créé un commencement d'immunité. Bien plus, la *tuberculine a exercé dans plusieurs cas une action prédisposante*, attendu que ce sont des animaux prétendument vaccinés qui nous ont offert les lésions les plus confluentes et la généralisation la plus étendue.

D'autres expérimentateurs ont constaté comme nous l'inefficacité de la tuberculine dans la création de l'immunité contre la tuberculose. M. Jaccoud, M. Dujardin-Beaumetz et Dubief ont vainement cherché à vacciner des cobayes avec des doses de 10 à 50 centigrammes de tuberculine.

Avant de terminer l'étude expérimentale de la tuberculine, je veux encore rapporter quelques-unes de nos expériences qui vous fixeront définitivement sur un point intéressant de la question.

M. Koch nous avait dit d'abord que son remède modifiait la lésion tuberculeuse sans atteindre les bacilles. Un peu plus tard, il a laissé entendre que l'altération des éléments du tu-

bercule pouvait bien retentir sur les microbes. En fait, quelques observateurs croyaient voir, dans les lésions traitées, des bacilles un peu plus granuleux que dans les tubercules non traités.

L'expérimentation devait faire disparaître jusqu'au moindre doute.

M. le professeur Poncet, chirurgien de l'Hôtel-Dieu de Lyon, ayant traité un assez grand nombre de tuberculoses locales par l'administration de la tuberculine suivie de l'excision, il nous fut possible d'inoculer des lésions tuberculeuses provenant de sujets qui avaient cessé de réagir sous l'influence des doses croissantes du remède.

Le 15 janvier, un fragment d'épididyme tuberculeux, enlevé dans ces conditions, était inoculé à deux cobayes, sous la peau de la cuisse. L'un mourut le 5 février avec une tuberculose qui atteignait déjà les ganglions lombaires ; l'autre succomba le 5 avril avec une superbe tuberculose généralisée à tous les organes.

Le 20 février, des fongosités articulaires provenant d'un malade atteint d'une tumeur blanche du genou, et qui avait absorbé des doses énormes de tuberculine, furent de même inoculées à deux cobayes. Tous deux moururent le 7 et le 24 avril, avec des lésions généralisées jusqu'aux poumons inclusivement.

Nous avons également inoculé des tubercules pulmonaires, pris sur la première vache que nous avions traitée, à 5 cobayes qui sont tous morts très tuberculeux.

Par conséquent, d'après ce que nous avons vu, la virulence des bacilles reste intacte ou à peu près intacte dans les lésions chez les tuberculeux qui ont cessé de réagir et localement et d'une manière générale.

De ces expériences, nous devons tirer un enseignement : lorsque la fièvre de réaction cesse de se produire, une semence

virulente subsiste encore dans l'organisme et comme celui-ci n'est pas notablement prémuni par les injections de tuberculine, on peut redouter autant qu'auparavant, sinon plus, l'extension et la multiplication des foyers. Je dis « sinon plus », parce que la tuberculine a paru exercer plusieurs fois une action prédisposante. A l'appui des faits que j'ai déjà signalés, je rappellerai que, chez les cobayes traités, nous avons vu fréquemment de la tuberculose ganglionnaire du côté de la cuisse où l'on injectait la tuberculine ; ce qui n'aurait pas dû se produire vu la marche bien connue de la tuberculose chez cet animal (voy. fig. 18). Il semble donc que la région lymphatique qui reçoit fréquemment de la tuberculine soit un lieu prédisposé au développement des tubercules.

Une dernière question se rattache à la présence ou à l'absence de bacilles tuberculeux vivants au sein de la tuberculine de M. Koch. Dans les nombreuses expériences que nous avons faites avec de la tuberculine empruntée à plusieurs flacons, nous n'avons jamais constaté de tubercules dont le germe aurait pu provenir des injections. Il n'est pas inutile de présenter cette remarque, parce que l'on a accusé parfois la tuberculine de renfermer des bacilles vivants.

Sans sortir du terrain expérimental, je puis encore vous citer quelques auteurs qui ont complètement échoué dans le traitement de la tuberculose par le procédé de M. Koch.

M. Dubief a injecté la tuberculine à plusieurs cobayes tuberculeux, soit hâtivement une demi-heure après l'inoculation, soit tardivement, en continuant le traitement pendant plusieurs jours. Tous les animaux sont morts de l'affection tuberculeuse. M. Dubief a fait observer qu'il n'a constaté aucune réaction locale, et que l'élévation de la température a été faible, mais que de graves accidents ont fréquemment suivi des injections faites avec des doses inférieures à celles qu'a indi-

quées Koch. Dans un cas, la plèvre était distendue par un épanchement sanguinolent, le poumon et la muqueuse stomacale présentaient plusieurs ecchymoses, enfin il y avait une véritable hémorrhagie rénale.

D'autres expérimentateurs ont, comme nous, vainement tenté la vaccination par la tuberculine. C'est ainsi que M. Jaccoud, ayant injecté à un cobaye $0^{gr},50$ de tuberculine pure et ayant ensuite inoculé cet animal un mois plus tard avec une lésion tuberculeuse, le vit mourir tuberculeux avant un autre cobaye témoin. M. Dubief n'a pas réussi davantage à vacciner les cobayes contre la tuberculose au moyen de la tuberculine ; un lot de ces animaux a reçu pendant dix jours un centimètre cube par jour de la solution 1/100 et a ensuite été inoculé ; tous sont devenus tuberculeux.

Personne n'a donc pu constater le moindre commencement d'immunité en injectant la tuberculine de M. Koch.

En résumé, les expériences poursuivies au laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté de Lyon n'ont été qu'une suite d'échecs pour la tuberculine de M. Koch. Des qualités dont on avait plus ou moins explicitement revêtu cette dernière et sous lesquelles on l'avait offerte à la médecine pratique, une seule, la réaction générale, s'est manifestée assez clairement. Néanmoins, en raison même de la variabilité de ses caractères, elle ne peut inspirer une confiance aveugle et absolue dans la recherche des tuberculoses profondes ou douteuses.

Ne resterait-il donc rien de cette grande et malheureuse épopée scientifique qui agita le monde entier ?

Devant l'immense intérêt qui s'attache à la guérison de la tuberculose et la grande déception que nous avons éprouvée, nous n'osons pas insister sur les avantages scientifiques de la connaissance des effets provoqués par la tuberculine autour des lésions tuberculeuses. Pourtant, M. Koch nous a ouvert les

yeux sur une propriété qui, selon nous, appartient à plusieurs médicaments inflammatoires (la tentative récente de M. Liebreich en est un exemple) et dont la médecine profitera sans doute dans l'avenir.

L'expérimentateur peut, à la rigueur, trouver dans cette découverte une compensation à son attente. Mais le médecin... ?

Messieurs, nous ne pouvons nous résigner au nihilisme après tant d'espérances. Que les assertions de M. Koch aient été prématurément lancées et établies sur des bases mal consolidées, nous le croyons volontiers; mais qu'elles n'aient point eu de fondements, nous ne saurions l'admettre sans faire injure à la conscience d'un savant !

M. Koch a certainement observé les faits qui ont provoqué son entraînement. S'il est parvenu depuis à en fixer le déterminisme, il est regrettable qu'il n'ait pas fait connaître ses expériences avec plus de détails. Il est fâcheux, par exemple, de ne pas savoir si M. Koch a bien établi la non-récidive de la tuberculose et dans quelle condition il l'a observée ; car la base d'un traitement interne de la tuberculose par les produits de culture des bacilles, qui ne tuent point ces bacilles, repose sur ce fait préalable.

Dans des conditions que j'ai indiquées autrefois et que M. Charrin a vues de son côté, la réinoculation de la tuberculose était au contraire évidente. Cependant, j'admettrai aujourd'hui, en présence des faits nouveaux qui se sont produits, qu'il y a des cas où la réinoculation échoue. Si on analyse les circonstances où cette particularité s'est révelée, comme dans les expériences de M. Koch, on s'aperçoit qu'elle coïncide avec les cas où la tuberculose est liée à la présence de bacilles probablement peu actifs.

La tuberculose se placerait donc dans un groupe intermédiaire aux maladies virulentes récidivantes et non récidivantes.

Dans quelques cas, elle créerait une faible immunité; et, particularité curieuse, c'est dans les cas où elle dérive de bacilles atténués. Les tuberculoses atténuées seraient donc celles qui vaccineraient le plus facilement contre elles-mêmes et qu'on aurait le plus de chances d'arrêter par la création artificielle de l'immunité. Voilà ce que permettent d'entrevoir les communications de M. Koch.

Toutes les tentatives ayant pour objet de réaliser cette faible immunité méritent, en conséquence, de fixer vivement l'attention.

Les publications de M. Koch ont eu l'avantage de réveiller cette question qui semblait sommeillante et sur laquelle pourtant plusieurs de nos compatriotes recueillaient des matériaux.

Somme toute, M. Koch a entrevu des faits. On finira bien par en fixer les conditions, par les étudier en détails, et par élucider la question de l'immunité en ce qui regarde la tuberculose comme on l'a élucidée pour d'autres maladies, et cette fois au véritable profit de l'humanité.

Lorsque ce jour sera venu, on fera bien de se souvenir que les déboires de M. Koch en auront précipité l'avènement.

VINGT-SEPTIÈME LEÇON

DE LA TUBERCULOSE AU POINT DE VUE DE L'HYGIÈNE ALIMENTAIRE

État de la question avant l'année 1888. — Mesures contre les viandes des animaux tuberculeux. — Deux courants d'opinions sur ce sujet. — Objections faites aux partisans des mesures rigoureuses. — Examen critique de quelques-unes d'entre elles.

J'ai laissé pour la fin de ces leçons sur la tuberculose une question de premier ordre, à laquelle les médecins sont restés jusqu'à pésent un peu trop étrangers; je veux parler de la tuberculose au point de vue de l'hygiène alimentaire. Cependant, comme médecin, vous avez le devoir de connaître dans leurs plus petits détails les moyens de combattre les dangers de l'ingestion des aliments tuberculeux, et pour cela il vous est indispensable d'approfondir la question sous toutes ses faces. Il est temps que les vétérinaires ne soient plus les seuls à pousser le cri d'alarme.

Les mesures prophylactiques contre les maladies contagieuses ont été révisées par la loi du 21 juillet 1881. Vous pouvez relire le texte de cette loi; vous y chercherez vainement le nom de la tuberculose ; en 1881, nos législateurs ne considéraient pas cette affection comme une maladie contagieuse!

Les maires avaient donc pleine et entière liberté pour prendre à l'égard de la chair des animaux tuberculeux telles mesures qui leur paraissaient utiles à la conservation de la santé de leurs administrés. Vous jugez si la question de personnes et la question pécuniaire, pour n eparler que de celles-là, durent souvent peser sur les déterminations des maires! En tout cas,

les mesures ne pouvaient être qu'inégalement prises et, par conséquent, elles ouvraient la porte à beaucoup de discussions.

Les vétérinaires continuant à signaler les dangers offerts par les animaux tuberculeux, on ajouta la tuberculose à la liste des maladies contagieuses, par un décret en date du 12 novembre 1887, applicable à l'Algérie seulement. Enfin, le 28 juillet 1888, un autre décret étendit cette mesure à tout le territoire français. Un arrêté ministériel indiqua bientôt les mesures à prendre vis-à-vis des animaux tuberculeux, mais ne proposa en ce qui regarde la viande que des moyens mitigés, tels que la proscription de la chair des animaux archi-tuberculeux seulement, à cause du déficit pécuniaire qu'aurait entraîné une mesure plus radicale.

Bien plus, les municipalités ne se conformèrent pas toutes également aux prescriptions de l'arrêté, et les demi-précautions qu'il édictait ne furent pas rigoureusement observées. Des conflits regrettables avec les marchands de bestiaux ou les commissionnaires vinrent d'ailleurs fréquemment entraver les bonnes volontés.

Il importe donc qu'un nouveau texte vienne rendre obligatoires sur tout le territoire des mesures que les savants jugent aujourd'hui indispensables à la salubrité publique.

Sous l'influence des discussions qui ont alimenté les divers congrès sur ce sujet, grâce surtout à l'adhésion des médecins, à l'agitation déjà créée par les vétérinaires, l'idée de la nocuité de la viande des tuberculeux a pénétré dans le public et le grand courant qui s'est soulevé en notre faveur a calmé quelque peu les réclamations de nos adversaires. Cependant notre tâche n'est pas achevée.

En présence des difficultés pratiques que soulève notre défense contre la tuberculose, il importerait que nous fussions unanimes sur le point scientifique.

Si cette unanimité régnait parmi nous, nous verrions peut-

être les hygiénistes, les producteurs de viande et les pouvoirs publics chercher, amiablement et d'un commun accord, les moyens de concilier la protection due à l'espèce humaine avec les intérêts agricoles. C'est dans cet esprit que je désire vous parler ; car notre mission ne sera accomplie que le jour où les règlements fonctionneront sans provoquer de réclamations ni dans un camp ni dans l'autre.

C'est pourquoi je m'appesantirai un peu sur ce point de l'histoire de la tuberculose.

Dès 1872, M. Chauveau, après avoir constaté la transmission au bœuf de la tuberculose bovine et humaine, par ingestion, avait conclu à l'identité de ces deux affections et fait ressortir les dangers que l'usage de la viande des animaux tuberculeux doit faire courir à la santé de l'homme. Il semble que la simple indication de cette voie d'introduction de la tuberculose aurait dû, surtout par les preuves expérimentales sur lesquelles elle s'appuyait, émotionner les pouvoirs publics, mais une sollicitude vive et pent-être exagérée pour les intérêts agricoles a empêché jusqu'à ce jour l'édiction de mesures préservatrices sérieuses.

La question économique est selon moi l'unique cause des objections variées qui ont surgi contre la vérité si bien démontrée cependant de la virulence des viandes tuberculeuses. Pour ne pas avouer qu'on s'inquiétait moins de l'hygiène publique que des intérêts des éleveurs et des marchands, on a cherché à attaquer le côté scientifique de la question.

Je ne puis me défendre d'un certain étonnement, lorsque je vois des pathologistes mettre en doute les dangers que présente la consommation de la chair des bêtes tuberculeuses. Tous n'établissent pas leur doute sur les mêmes motifs ; mais d'une manière générale ils objectent :

1° Que l'identité de nature de la tuberculose de l'homme et de la tuberculose bovine n'est pas démontrée ;

2° Que la virulence des parties livrées à la consommation est contestable ou bien minime, lorsqu'elle s'exerce dans le tissu conjonctif et qu'elle est négligeable lorsqu'elle s'exerce dans le tube digestif ;

3° Que la cuisson suffit à faire disparaître les faibles dangers que présente l'utilisation de ces viandes ;

4° Qu'à supposer même que quelques dangers subsistent après la cuisson, on cause peut-être plus de dommage à l'humanité, surtout à la classe pauvre, en la privant de ces viandes qu'en les lui laissant consommer ;

5° Qu'il est donc inutile d'imposer une perte à l'agriculture et une entrave aux négociations commerciales en affichant une rigueur absolue à l'égard de la chair des animaux tuberculeux.

Je vais étudier une à une toutes ces objections dont la nature a varié avec les époques qui les ont vues naître.

On a commencé par *prétendre que rien ne démontrait l'identité de nature de la tuberculose de l'homme et de la tuberculose bovine.*

Aujourd'hui cette objection n'a plus aucune valeur.

Je rappellerai à ce sujet que M. Chauveau a tuberculisé le bœuf en lui faisant ingérer les lésions de la phtisie pulmonaire de l'homme sous toutes ses formes, depuis la granulie jusqu'à la pneumonie caséeuse, et qu'il lui était impossible de distinguer les résultats de ceux qu'il obtenait quand il faisait ingérer des tubercules de la pommelière.

Au Congrès de 1891, M. Chauveau a décrit avec de grands détails toutes ses expériences antérieures sur ce point, dont les résultats ne sont d'ailleurs plus contestés.

Quant à la réciproque, elle est assez clairement démontrée par plusieurs observations. Je rappellerai les plus récentes : d'abord, celle que M. E. Tscherning, de Copenhague, a publiée en 1888 et ensuite celle que M. Nocard racontait, en 1889,

à la tribune de l'Académie de médecine, d'après Pfeiffer.

M. Tscherning a soigné un jeune vétérinaire qui s'était fait une blessure au doigt avec un scalpel, en autopsiant une vache tuberculeuse. Trois semaines après l'accident, la petite plaie étant déjà guérie, les parties voisines se sont gonflées et, un peu plus tard, la tuméfaction s'est excoriée et s'est mise à suppurer. Malgré un traitement approprié, l'état local s'est aggravé; il a fallu intervenir chirurgicalement et extirper une masse tuberculeuse sous-cutanée, dans laquelle le microscope a révélé des tubercules bien nets et des bacilles caractéristiques. L'inoculation n'eut pas de suites plus fâcheuses. Nous nous en félicitons pour notre confrère et pour la science, car cette tuberculisation locale, à la suite d'une inoculation accidentelle, ne laisse aucun doute sur l'origine de l'infection. Il s'agissait bien de l'implantation fructueuse de la tuberculose bovine sur l'homme.

M. Nocard a rapporté qu'un vétérinaire de Weimar, nommé Moses, bien portant et exempt de prédispositions héréditaires, s'est blessé en 1885, pendant qu'il pratiquait l'autopsie d'une vache tuberculeuse. La plaie qui suivit s'ulcéra, puis guérit; mais on assista à l'évolution d'une tuberculose interne qui emporta le malade, en 1888.

Enfin, M. Ollivier et M. Boutet ont fait connaître un exemple bien saisissant où six cas de tuberculose se sont développés dans un pensionnat durant le séjour, dans l'étable de cet établissement, d'une vache laitière tuberculeuse.

Je pourrais vous citer des exemples semblables, mais je ne veux pas m'appesantir plus longtemps à vous démontrer l'inanité d'une objection qui est à peu près abandonnée aujourd'hui.

Les adversaires de mesures rigoureuses ont alors soutenu que *le virus est cantonné dans les lésions et n'est pas disséminé dans la chair*. Pour eux, la tuberculose serait le type des affec-

tions localisées, et l'ablation des lésions suffirait à rendre inoffensif un bœuf tuberculeux.

Je vous ai démontré, en étudiant la propagation du virus tuberculeux et le mode de généralisation de l'infection, que les bacilles se disséminent en suivant la voie des vaisseaux lymphatiques et sanguins. M. Jeannel nous a même appris que seize heures après une inoculation de matière tuberculeuse le sang de l'animal contient des bacilles de Koch. D'ailleurs, comment expliquerait-on la généralisation des lésions, leur éclosion loin de la porte d'entrée du virus, si les bacilles ne cheminaient pas dans les vaisseaux. Il est donc bien certain que le sang des animaux tuberculeux contient, au moins à certains moments, une notable quantité de bacilles, et non moins sûr que rien ne peut nous indiquer si un animal a été sacrifié à l'une ou en dehors de ces périodes. En outre, les exemples, rares à la vérité, de tuberculisation des muscles, prouvent que les bacilles peuvent se fixer dans les capillaires des masses charnues.

Les considérations précédentes étant un peu théoriques, je vais apporter à leur appui des expériences démontrant directement la virulence du sang des animaux tuberculeux. MM. Villemin, Toussaint, Galtier, Grancher, Cohnheim, Salomonsen, Hœnsell, Deutschmann, Baumgarten, etc., ont tuberculisé des animaux en leur inoculant du sang de sujets tuberculeux ; les réussites sont même, pour quelques-uns, au nombre de 50 p. 100. Koch, Charrin, Korth ont vu des bacilles dans des préparations microscopiques de sang suspect.

Bien plus, on a démontré que des muscles d'animaux tuberculeux exsanguifiés pouvaient encore contenir des bacilles de Koch. Je laisse de côté, bien entendu, le cas où des tubercules existaient dans les muscles; je ne parle que des essais poursuivis avec le suc de la chair exsangue de bœufs saisis dans les abattoirs comme tuberculeux. Voici de quelle façon on doit procéder pour cette recherche : on taille avec le thermo-

cautère des blocs dans des quartiers de chair musculaire provenant d'un animal tuberculeux sacrifié, par conséquent dans des quartiers exsangues, en ayant soin de constater qu'il n'existe pas de tubercules musculaires; on pèse, on réduit en pulpe et on exprime au moyen d'une presse à viande stérilisée; le suc obtenu par filtration définitive à travers un linge stérilisé est alors inoculé à un assez grand nombre de lapins, ou mieux de cobayes, dix au moins par expérience.

A l'aide de cette techniqne, on a mis au jour la virulence du suc musculaire dans un assez grand nombre de cas.

Mais comme on ne réussit pas constamment, certaines personnes s'emparent des cas négatifs pour déclarer que le virus tuberculeux ne sort pas des lésions macroscopiques; d'autres les envisagent avec complaisance, en exagèrent le nombre, au moins mentalement, et accordent une place presque insignifiante aux résultats positifs.

Nous avons dépouillé avec la plus grande impartialité 47 expériences poursuivies par M. Chauveau et moi-même, MM. Nocard, Galtier, Peuch et Veyssière, dans le but de chercher la virulence ou le degré de virulence de la chair des bêtes tuberculeuses exemptes de lésions musculaires. Le nombre de cobayes utilisés dans ces expériences s'élevait à 137.

Sur ces 47 expériences, 9 ont fourni un total de 13 résultats positifs.

Par conséquent, d'après cette statistique assez restreinte, la viande des animaux tuberculeux s'est montrée infectante dans 1 cinquième des cas, et a tuberculisé les sujets inoculés dans la proportion de 9,4 p. 100.

Nous tenons beaucoup à faire remarquer que ces chiffres sont des *minima*. On ne doit pas oublier, en effet, que les bacilles virulents sont irrégulièrement répartis dans les masses musculaires, qu'on n'inocule que des fractions très minimes de chair, et encore qu'on n'en inocule que le suc, et qu'on laisse dans la

trame du tissu soumis à la dilacération et à la presse un nombre de microbes peut-être plus élevé que celui qu'on extrait.

Si on inoculait une plus grande quantité de suc musculaire, et du suc emprunté à plusieurs régions de l'organisme, on obtiendrait certainement plus de résultats positifs. Nous avions entrepris de faire cette démonstration sur une large échelle; plus de cent cobayes avaient été rassemblés pour cela. Malheureusement, une maladie contagieuse bien intempestive a ruiné nos projets en quelques jours. Mais l'expérience que nous méditions a été faite par M. Galtier dans des proportions plus modestes. Cet auteur a constaté que le même suc, qui ne tuberculisait pas à la dose de 4 centimètres cubes, provoquait la maladie quand il était injecté à la dose de 12 centimètres cubes. Enfin, il a obtenu la tuberculose avec le suc des muscles de l'épaule, alors que, dans les mêmes conditions, celui des muscles de la cuisse ne la donnait pas.

L'irrégularité et l'inégalité de distribution du virus dans les muscles sont encore bien établies par les expériences de M. Stubbe, qui occupait récemment le poste d'inspecteur de l'abattoir à Louvain. Tandis que certains expérimentateurs ont échoué dans plusieurs tentatives, et chaque fois sur plusieurs animaux, deux fois avec un seul animal, M. Stubbe parvenait à révéler la nocuité de la viande; dans une troisième tentative, il obtenait un résultat négatif, bien qu'il eût soumis deux animaux à l'inoculation.

Nous croyons donc que l'on a tort d'attribuer aux expériences négatives, surtout à celles où l'on a pris comme pierre de touche un chiffre vraiment minime de cobayes, une valeur considérable.

M. Kartner, par exemple, élève de Bollinger, inocule dans le péritoine 16 cobayes avec du suc musculaire emprunté à 12 bœufs tuberculeux, et ne constate chez aucun la généralisa-

tion tuberculeuse. Il est impossible à un esprit réfléchi de se laisser influencer par une semblable expérience. Douze bœufs fournissent environ 3,600,000 centimètres cubes de suc musculaire; on en inocule 16, et on s'étonne d'avoir un résultat négatif! C'est le contraire qui serait absolument étonnant; ce serait une véritable chance si les quelques centimètres cubes que l'on inocule contenaient suffisamment de bacilles pour tuberculiser des animaux. Ces faits négatifs devraient d'autant moins attirer l'attention que d'autres observateurs, comme M. Stubbe, ont eu cette chance inespérée de mettre immédiatement la main sur de faibles quantités de suc musculaire infectantes.

Il ne faut pas, en effet, perdre de vue que les bacilles de Koch ne fourmillent pas, à proprement parler, hors des lésions; qu'ils s'y trouvent comme à l'état de dilution non homogène, distribués irrégulièrement, et que, par conséquent, 16 centimètres cubes peuvent ne pas contenir un seul bacille, pendant que les 16 centimètres cubes voisins en seront infestés. Les résultats obtenus par les expérimentateurs, avec le suc de viande d'animaux tuberculeux, sont ceux que M. Chauveau obtenait avec du virus vaccin dilué; ils sont très irréguliers. C'est pour cela que de pareilles tentatives doivent être faites sur une grande échelle, et qu'on n'a le droit de conclure que sur un grand nombre d'expériences. Chacune a une valeur égale, qu'elle soit positive ou négative; mais, se reportant aux conditions qui ont présidé à leur exécution, le savant doit savoir interpréter.

Nous tenons encore à ajouter que la virulence du suc musculaire ne donne pas une idée exacte de celle de la viande débitée à l'étal. En effet, celle-ci renferme des ganglions lymphatiques qui peuvent cacher quelques lésions tuberculeuses, ou recéler des bacilles, malgré les apparences d'une parfaite intégrité. Des travaux récents de M. Physalix ont établi que

dans les maladies où les microbes se répandent au sein des humeurs, les ganglions lymphatiques retiennent aisément des germes en respectant leur qualité pathogène. Mais, comme je désire autant que possible rester sur le terrain propre à la tuberculose, je citerai, à cette occasion, une expérience très intéressante de M. Lortet, doyen de la Faculté de médecine de Lyon.

Le service d'inspection de cette ville avait saisi un bœuf tuberculeux, dont l'embonpoint était néanmoins fort remarquable. La saisie ne manqua pas de soulever de vives protestations de la part du vendeur. M. le Maire se crut dans l'obligation de faire trancher le différend par une commission à laquelle appartenait M. Lortet. Cet expérimentateur préleva, dans les masses musculaires d'un membre postérieur, un ganglion lymphatique non tuberculeux à l'œil nu. Il réduisit ce ganglion en pulpe, et avec celle-ci il infecta le cochon d'Inde.

Ce fait a un double intérêt, puisqu'il prouve la virulence des ganglions lymphatiques, sans que leur aspect n'excite aucune défiance, et, de plus, la nocuité de ces organes chez un tuberculeux en superbe état de graisse, c'est-à-dire chez un sujet de la catégorie sur laquelle s'appuient quelques partisans de la tolérance pour donner plus de crédit à leurs revendications.

Je me contente, d'ailleurs, des résultats positifs que je vous énonçais tout à l'heure ; vous allez voir qu'ils suffisent à démontrer l'abondance des bacilles dans la chair des bœufs tuberculeux.

Je supposerai d'abord que 1 bacille suffit à infecter un cobaye ; sur 137 animaux inoculés chacun avec 1 centimètre cube, 13 sont devenus tuberculeux ; il y aurait donc 13 bacilles par 137 centimètres cubes, soit, par centimètre cube, $\frac{13}{137} = 0{,}094$ bacille.

100 grammes de viande donnent, sous la presse, 30 centimètres cubes de suc ; 100 grammes de viande contiendraient donc déjà 2 bacilles, 820 et 1 kilogramme 28 bacilles. Or, un

bœuf qui fournit en moyenne 280 kilogrammes de viande contiendra, par conséquent, 7,840 bacilles. Mais un auteur a soutenu qu'il fallait au moins 820 bacilles pour infecter un cobaye; nous devons donc multiplier 7,840 par 820, et nous obtenons 5,028,800 bacilles pour un bœuf tuberculeux, sans tenir compte de tous ceux qui, n'étant pas réunis en amas suffisant pour tuberculiser le cobaye, ont passé inaperçus. Comme toute la viande d'un bœuf est mangée, ce sont donc environ 5,028,800 bacilles qui pénètrent dans le tube digestif des consommateurs, toutes les fois qu'on laisse vendre les muscles d'un bœuf tuberculeux!

On objecte que les bacilles peuvent bien, à certains moments, faire irruption dans le sang, mais que cette invasion est intermittente, que, par suite, toutes les viandes ne sont pas infectantes. On pourrait simplement répondre que rien ne pouvant faire soupçonner le moment des invasions, que rien ne pouvant différencier la viande infectante de celle qui ne l'est pas, la prudence commande de traiter toutes les viandes comme dangereuses.

Poussons plus loin. Je concéderai, ce qui est bien certainement contraire à la vérité, que tous les bœufs qui ont donné des résultats négatifs ne contenaient pas un seul bacille de Koch dans leurs muscles; et que sur 47, 9 seulement auraient eu une chair infectante; je conclurai donc que 1 cinquième des bœufs tuberculeux sont dangereux pour l'alimentation publique. Mais je le répète, cette concession n'apporte aucune modification aux mesures à prendre, car rien ne peut indiquer quels sont les animaux dangereux parmi les autres.

Jusqu'à présent, j'ai supposé que tous les bœufs tuberculeux étaient tuberculisés par le bacille de Koch. Nous savons pourtant bien qu'il n'en est pas ainsi : Toussaint a trouvé un coccus tuberculeux *dans le sang* d'une vache tuberculeuse, puis, une seconde fois, *dans le sang* d'une truie tuberculisée par ingestion

de tubercules de vache ; voilà donc deux bœufs dont le sang fourmillait littéralement de bacilles tuberculeux. Enfin, rappelez-vous ce que je vous ai dit de la tuberculose bacillaire de M. J. Courmont : elle est le produit d'un bacille qui existe dans le sang en aussi grande abondance que le *bacillus anthracis* dans celui des animaux charbonneux, et elle provenait encore de la vache, d'une vache dont la viande a été débitée et mangée.

La tuberculose bovine peut donc relever d'agents tuberculeux, autres que le bacille de Koch, qui font du sang de leurs victimes leur habitat continuel et préféré et dont il faudrait aussi se préoccuper. Quelle est chez le bœuf la proportion des cas de tuberculose bacillaire de Koch et des tuberculoses de Toussaint ou de M. J. Courmont? Nous ne pouvons le dire. Cependant on peut affirmer que ces dernières ne doivent pas être très rares, puisqu'il en existe trois observations sur un très petit nombre de bœufs examinés à ce point de vue (1).

N'insistons pas davantage sur ces points, car généralement on veut bien reconnaître que la viande est parfois capable de tuberculiser par la voie du tissu conjonctif ou du péritoine. Examinons une objection plus saisissante.

Obligés d'admettre la présence des bacilles tuberculeux dans le sang des animaux malades et même dans les muscles exsangues privés de lésions visibles, nos adversaires ont alors *cherché à atténuer l'importance du fait.*

On a trouvé excessives les mesures réclamées par le Congrès de 1888, parce qu'il n'est pas prouvé, dit-on, que la viande crue d'origine tuberculeuse puisse infecter par le tube digestif.

On nous accuse d'admettre le danger par le simple raisonnement : la matière tuberculeuse est infectante par le tube

(1) Voir dans les *Études sur la tuberculose*, 1891, un nouvel exemple de tuberculose bovine bacillaire, sans rapports avec la tuberculose de Koch, se rapprochant de celle de M. Courmont.

digestif, donc le suc de viande, qui tuberculise quelquefois par le tissu conjonctif, peut causer la tuberculose par ingestion. Sans doute, ce raisonnement exerce sur notre esprit une action dirimante. Et, si tout était raisonnement dans cette question, il nous paraîtrait plus logique de conclure comme nous le faisons que de dire : le suc de viande renferme quelquefois le virus tuberculeux, le virus tuberculeux est infectant dans le tube digestif, donc la viande peut être ingérée sans danger. Mais nous ne sommes pas réduits à cet expédient; nous pouvons invoquer des expériences.

On a d'abord soutenu que les bacilles étaient déversés dans le sang par intermittence, à la suite de l'altération d'un vaisseau par une lésion tuberculeuse; conséquemment que les lésions ramollies pouvaient seules émettre du virus. Nous savons que cette ulcération des vaisseaux n'est pas indispensable à la pénétration des bacilles dans le sang.

On a ensuite assuré que les bacilles lancés dans les muscles avec le sang sont détruits en six jours, que ceux qui s'arrêtent dans les parenchymes peuvent seuls se conserver (Nocard).

Pourtant M. Nocard a soin de faire remarquer lui-même que les conditions ne sont pas les mêmes dans la nature et dans ses expériences, que les muscles vivants peuvent se comporter autrement que les muscles morts. Au surplus, l'émission bacillaire a pu se faire peu de temps avant le sacrifice et six jours sont plus que suffisants pour que la viande infectante soit vendue et consommée en entier. Enfin, les exemples de tubercules musculaires sont là pour nous apprendre que les bacilles peuvent se conserver dans les muscles, et même s'y établir avec succès.

On a encore cherché à atténuer les résultats expérimentaux dont je vous ai parlé, en disant que l'infection par les voies digestives étant beaucoup moins sûre que l'infection par le tissu

conjonctif, les dangers réels pour l'homme sont bien moindres que ceux courus par les animaux inoculés.

C'est possible ; mais le danger subsiste et l'inconvénient d'ingérer des matières tuberculeuses ne devrait plus être mis en question. Pour en finir avec ce point particulier, je vais vous citer les expériences démontrant la tuberculisation directe par l'ingestion de viandes d'animaux tuberculeux et non de lésions pulmonaires ou autres.

Déjà, en 1872, Harmz et Gunther avaient tuberculisé 2 lapins sur 4, en leur faisant ingérer de la viande tuberculeuse. Zürn a rendu des porcs tuberculeux à différents degrés par ingestion de lait et de chair de vaches phtisiques. Gerlach nourrit 35 animaux avec de la chair crue de bœufs tuberculeux : 8, c'est-à-dire 22,5 p. 100, deviennent tuberculeux. Johne nourrit de même 46 sujets d'espèces variées (ce qui est une condition défavorable, puisque peu d'espèces contractent également bien la tuberculose) et constate des lésions tuberculeuses dans la proportion de 13,1 p. 100. Peuch fait consommer en 10 jours 5 kilogrammes de viande crue tuberculeuse à 2 porcelets ; tous deux présentent 3 mois après une tuberculose discrète.

Il est vrai que M. Nocard a tenté vainement de tuberculiser 11 chats en les nourrissant avec de la chair de tuberculeux pendant 2 à 4 jours ; mais le chat devient si difficilement tuberculeux, que ce résultat ne doit pas nous étonner.

Que veut-on? Faut-il donc l'unanimité des succès pour faire ouvrir les yeux? C'est demander l'impossible ; la dilution des bacilles dans les aliments, l'action du suc gastrique sont autant de causes préservatrices quelquefois efficaces.

N'oublions pas surtout que l'homme malade ou convalescent peut être un terrain bien meilleur pour l'évolution de la tuberculose que l'organisme des animaux employés dans les expériences. M. Bouchard, par exemple, admet que la dilatation de

l'estomac empêche celui qui en est atteint de profiter de l'action défensive du suc gastrique. Un nombre restreint de bacilles peut suffire dans ces cas à forcer l'entrée de l'organisme.

En résumé, les expériences sur les effets de l'ingestion de la viande crue, telle qu'on la débite à l'étal, et même désossée, ont fourni un nombre de résultats positifs très respectable. D'après les faits qui sont parvenus à notre connaissance, l'ingestion de viande crue a tuberculisé les animaux dans la proportion de 11,8 p. 100, c'est-à-dire plus que l'inoculation dans le tissu conjonctif.

Nous avons lu dans un excellent travail de M. Nocard, qu'il n'existe pas une bonne expérience prouvant que l'ingestion des viandes à l'état cru est capable de donner la tuberculose, parce que, suppose-t-il, les auteurs précédents n'ont pas eu soin d'éviter la souillure des viandes ingérées par les liquides virulents, tels que le pus, les mucosités des voies respiratoires ou autres, et d'extraire les ganglions qui sont si souvent farcis de tubercules.

C'est faire bon marché des expériences gênantes, que de les taxer d'erreur! Nous imaginons, au contraire, que des expérimentateurs préoccupés de trouver une différence entre les qualités infectantes des lésions tuberculeuses proprement dites et des viandes suspectes ont dû prendre les précautions nécessaires pour que des matières sûrement virulentes ne puissent pas troubler les résultats qu'ils cherchaient.

Ajoutons que si les souillures de l'ordre sus-indiqué sont si fort à craindre, il suffit d'avoir assisté à l'*habillage* de quelques animaux dans un abattoir, pour déclarer que les viandes d'origine tuberculeuse qui nous sont vendues sont réellement très redoutables.

En somme, prétendre que les expériences où l'on s'est proposé de montrer l'infectiosité des viandes rentrent dans le cadre de celles où la tuberculose a été provoquée par l'inges-

tion de produits tuberculeux, me paraît une assertion hasardée. N'est-il pas plus sage de voir les choses telles qu'elles sont, et d'accepter que les viandes d'animaux tuberculeux peuvent causer l'infection tuberculeuse par le tube digestif ?

Toutefois, hâtons-nous de dire que nous aimons à penser que l'infection est beaucoup moins fréquente dans les cas d'ingestion naturelle, que dans les cas d'ingestion expérimentale, parce que, dans ces derniers, on a eu soin d'administrer la viande suspecte en grande quantité et à des intervalles rapprochés.

Après avoir réduit à ses dernières limites la nocuité des viandes crues, on prétend nous rassurer complètement en avançant que *la cuisson détruit les quelques rares bacilles qui peuvent exister hors des lésions tuberculeuses.* Nous ne doutons pas un seul instant que la viande bien cuite soit parfaitement stérilisée, mais nous savons aussi que dans nombre de préparations culinaires la stérilisation est loin d'être assurée.

Toussaint a constaté la tuberculisation des trois quarts des animaux inoculés avec la partie centrale d'un bloc de viande tuberculeuse rôtie.

J'ai démontré avec M. Chauveau qu'une température de + 70° agissant pendant une demi-heure sur du virus tuberculeux, est indispensable pour le détruire. Or toutes les fois qu'une viande est saignante, c'est-à-dire toutes les fois que son albumine n'est pas coagulée, c'est qu'elle n'a pas été chauffée à + 70°, et, dans les cas où elle a été exposée à cette température, souvent elle ne l'a pas été pendant assez longtemps. Le centre du rôti de Toussaint n'était pas resté pendant une demi heure à + 70°.

Johne a d'ailleurs examiné la question sur une large échelle. Ayant fait ingérer à 62 animaux des substances tuberculeuses qui avaient séjourné pendant 10 à 15 minutes dans l'eau bouillante, il a constaté que 35,5 p. 100 sont devenus tuber-

culeux. La même expérience a été faite avec de la viande crue et a donné une proportion de 61,5 p. 100 de succès.

La cuisson, qui fait donc disparaître les chances de tuberculisation quand elle est parfaite, les diminue simplement de moitié, quand elle n'aboutit pas à la coagulation de l'albumine du suc dans tous les points de la viande.

Un travers curieux des partisans de la tolérance consiste à admettre comme dangereuse la viande des bœufs étiques, et à regarder celle des bœufs gras comme inoffensive. M. Baillet s'est fait le champion de ces animaux qui s'accommodent si bien de leur tuberculose. On a vu des bœufs tuberculeux primés comme bœufs gras. Le virus tuberculeux qu'ils contiennent ne serait-il pas un virus atténué, pour être ainsi toléré?

MM. Veyssière et Humbert, de Rouen, ont tuberculisé deux lapins avec 1 centimètre cube de jus de viande d'une vache tuberculeuse très grasse. MM. Lortet et Despeignes ont également tuberculisé un cobaye avec le suc d'un ganglion sain en apparence, emprunté à un bœuf gras saisi par le service d'inspection de Lyon, qui avait été estimé environ 900 francs. M. Van Hertsen, de Bruxelles, fait d'ailleurs remarquer que les lésions des bœufs gras sont habituellement très étendues, ce qui ne plaide pas en faveur de leur innocuité.

Ajoutons que ces viandes, très belles d'apparence, sont peut-être plus dangereuses que les viandes maigres, car elles sont plus exposées que les secondes à être mangées saignantes, mal cuites; je les juge très suspectes.

Il est donc bien acquis, malgré toutes les objections qu'on a pu faire, que la viande des animaux atteints de tuberculose est dangereuse pour l'alimentation.

Maintenant, si vous le voulez bien, nous allons nous livrer à un calcul qui nous donnera une idée plus précise du danger auquel expose la consommation des viandes de tuberculeux. Nous tiendrons compte dans nos évaluations de toutes les

circonstances et de toutes les conditions de nature à en diminuer l'importance. Loin d'exagérer les calculs dans le sens de nos idées, nous pousserons le scrupule jusqu'à les exagérer en faveur de nos adversaires, lorsqu'il y aura lieu d'utiliser des moyennes.

Nous nous souvenons que sur 137 cobayes inoculés avec 1 centimètre cube de suc de viande suspecte, 13 deviennent tuberculeux. Nous avons déterminé que 100 grammes de viande soumis à la presse donnent 30 grammes de suc. On a donc utilisé 450 grammes de viande, soit en chiffres ronds 500 grammes, pour inoculer les 137 cobayes ci-dessus désignés. Un bœuf fournissant 300 kilos de viande nette en moyenne pourrait, en conséquence, s'il est tuberculeux, infecter 600 fois 13 cobayes, soit 7,800 cobayes. Mais l'infection par ingestion ne donnant que 11,8 p. 100 de succès, le nombre 7,800 se réduira à 920. Enfin, la cuisson diminuant les chances d'infection de moitié, *le nombre des cobayes tuberculisés par la viande d'un bœuf tuberculeux se limitera à* 460.

Continuons : à Lyon, où l'on sacrifie annuellement 50,000 têtes de gros bétail, 5 p. 1,000, soit 250, sont atteintes de tuberculose. D'après notre statistique, les expériences sur l'infectiosité du suc musculaire sont fructueuses dans 1/5 des cas soumis à l'épreuve. Nous admettrons donc que sur 250 bêtes tuberculeuses, 50 seulement sont dangereuses. Conséquemment, la viande des bœufs tuberculeux sacrifiés, année moyenne, à Lyon, pourrait infecter 23,000 cobayes.

M. Lydtin nous apprend qu'en 1888 il a trouvé dans les abattoirs de tout le duché de Bade 2,232 animaux tuberculeux, sur lesquels 458 seulement ont été retirés de la consommation. D'après nos évaluations, sur les 1,774 autres, 1/5 soit 355 étaient infectants et auraient pu tuberculiser 163,300 cobayes.

Toujours d'après les mêmes évaluations, très modérées,

avec la viande tuberculeuse qui sort des abattoirs de Paris, sans compter celle qui est introduite par les barrières, on pourrait tuberculiser chaque année 156,700 cobayes, par la voie digestive, avec de la viande soumise à une cuisson incomplète.

Combien une pareille quantité de matière infectante a-t-elle pu tuberculiser de sujets de l'espèce humaine? Personne ne peut le dire; pourtant nous avons tous le devoir de nous le demander, et, tant que nous ne serons pas en situation d'affirmer, preuves en mains, que le nombre des victimes est nul, nous devrons prendre des mesures défensives énergiques.

Aussi je réponds à ceux qui veulent cacher le danger pour ne pas affoler les populations, pour ne pas soulever une coalition des éleveurs, des engraisseurs et des bouchers, lésés dans leurs intérêts les plus légitimes, pour ne pas mécontenter les consommateurs menacés, assure-t-on, d'une élévation du prix de la viande, je réponds, dis-je, que les intérêts supérieurs de l'hygiène doivent faire dédaigner ces considérations, si respectables soient-elles.

Cependant je veux bien examiner les moyens de sauvegarder les intérêts des producteurs, à la condition expresse qu'on sacrifiera tout à la santé publique, qu'on ne mettra aucune restriction aux mesures destinées à la protéger.

Aux personnes qui se demandent si l'on ne cause pas plus de dommage à l'humanité, surtout à la classe pauvre, en la privant des viandes tuberculeuses qu'en la lui laissant consommer, je réponds qu'elles se laissent guider par une appréciation inexacte des dommages qui résulteraient de la destruction des viandes tuberculeuses.

D'abord, ces viandes sont, en général, de moyenne ou de basse qualité. Ensuite, la diminution infligée à la consommation par l'abandon de ces viandes est véritablement minime.

En évaluant à 5 pour 1000 le nombre des animaux tubercu-

leux, la saisie totale et rigoureuse priverait chaque Français pris individuellement des 5/1000 de sa consommation annuelle. Or, le poids moyen de la viande consommée par un citadin étant de 64^{kgr},600, par un habitant de la campagne, de 21^{kgr},890, la saisie totale et rigoureuse priverait donc le premier de 323 grammes, et le second de 109 grammes de viande en une année.

Conséquemment, nos propositions antérieures ne sont pas de nature, ce nous semble, à atteindre notablement la source à laquelle nous puisons une part d'énergie.

Peut-être estimera-t-on qu'il vaut mieux infliger cette perte à la société, que d'atteindre sa vitalité par la création de quelques nouveaux foyers de tuberculose.

Mais, comme je le dirai plus tard, je ne voudrais pas imposer cette perte, je souhaiterais, au contraire, économiser ces 5/1000 de la production annuelle, au moyen d'une loyale entente.

Les mesures prises depuis quelques années ont-elles amené une diminution des cas de phtisie chez l'homme? On le croirait: dans les villes où l'inspection se fait d'une façon aussi sérieuse que possible.

A Lyon, les décès par phtisie atteignaient en 1880-81 la proportion de 0,37 p. 100; en 1886-87, ce chiffre est tombé à 0,35 p. 100 malgré une augmentation de 29,027 habitants; depuis il a encore diminué.

A Bordeaux, où on est moins sévère qu'à Lyon, où on est partisan d'une certaine tolérance, le nombre des phtisiques s'est accru de 1876 à 1884. En 1876 on avait noté 824 décès par phtisie sur 215,462 habitants, soit 0,38 p. 100; en 1884, pour une population de 221,462 habitants, les décès ont augmenté dans la proportion de 8,05 p. 100.

Je vous ai fait toucher du doigt le danger que fait courir l'ingestion des viandes des animaux tuberculeux; je dois

maintenant vous montrer ce qu'on a fait pour le conjurer et examiner si les mesures prises jusqu'à ce jour ont présenté des inconvénients sérieux ; ce sera ma réponse à la cinquième objection. Puis je développerai ce qui, selon moi, devra être fait.

VINGT-HUITIÈME LEÇON

DE LA TUBERCULOSE AU POINT DE VUE DE L'HYGIÈNE ALIMENTAIRE (*suite*).

Différentes mesures prises par les municipalités avant l'inscription de la tuberculose parmi les maladies contagieuses des animaux. — Propositions faites dans divers congrès : à Bruxelles, à la Haye, à Paris. — Arrêté du ministre de l'agriculture de France, juillet 1888. — Augmentation de la sévérité des inspecteurs. — Opposition des producteurs et de leurs représentants. — Objections. — Réfutation.

Je viens de vous faire connaître les expériences et observations qui démontrent d'une façon indubitable la virulence de la viande des animaux tuberculeux, vérité pendant longtemps contestée et dont les preuves n'étaient d'ailleurs guère sorties des publications vétérinaires.

Je vais maintenant examiner ce qu'on a fait pour préserver l'homme de ce danger.

Pendant longtemps, le choix des mesures ayant été abandonné aux municipalités, vous devinez facilement avec quelle inégalité elles ont été prises; nulles ici, rudimentaires là, sévères ailleurs et quelquefois radicales. De là sont nées trois jurisprudences :

1° Le laissez-faire ;

2° La saisie partielle ;

3° La saisie totale ;

Je n'ai rien à dire sur le *laissez-faire*, sinon qu'il était moralement condamnable.

La *saisie partielle* comprenait deux ordres d'opérations. On retirait de la consommation les animaux tuberculeux étiques ;

quant aux autres, on les livrait au public après avoir eu soin d'enlever les viscères et les parties du cadavre qui renfermaient des lésions tuberculeuses manifestes; parfois, on se bornait à *éplucher* les régions tuberculisées.

Les partisans de la saisie partielle étaient bien convaincus de la transmissibilité de la tuberculose par ingestion, néanmoins ils se rallièrent à cette mesure indulgente par la frayeur qu'ils avaient de mécontenter le producteur et le boucher. Pour justifier leur faiblesse, ils se sont alors ingéniés à se forger sur la tuberculose des idées qui pouvaient concilier en même temps les intérêts de l'hygiène et les intérêts agricoles et commerciaux. C'était une entreprise bien difficile. Ainsi Johne et Gerlach avaient fait des expériences aussi démonstratives que possible sur la virulence des viandes tuberculeuses, cependant, ils se sont efforcés de faire des distinctions et d'indiquer dans quelles conditions les viandes sont dangereuses.

Gerlach dit : « La viande commence à être nuisible dès qu'on peut démontrer, par les traces qui persistent, que la maladie pommelière, partie d'un foyer tuberculeux limité, s'est répandue plus ou moins généralement dans l'organisme. »

Johne croit que la viande n'est pas dangereuse « aussi longtemps que les bêtes de boucherie atteintes de tuberculose ne présentent pas les caractères de la métastase tuberculeuse, c'est-à-dire de la tuberculose généralisée. »

Mais quels sont les signes d'une généralisation ? Pour les uns, ils seraient révélés par la présence des lésions hors de l'organe qu'on suppose atteint primitivement, si peu abondantes que soient ces lésions ; pour d'autres, ils seraient fournis par une extension considérable de la maladie.

Ce mot « généralisation », par les interprétations différentes qu'il a reçues, a créé une confusion regrettable.

Il en résulte, au point de vue pratique, une grande incertitude dans l'esprit des inspecteurs. Ceux-ci, en l'absence de

règles précises, et en présence de résistances presque invincibles, ont éludé souvent des mesures préservatrices qui leur causaient des déboires. Aussi beaucoup ont-ils réclamé qu'on veuille bien définir nettement leur conduite et indiquer officiellement les signes de la généralisation.

En Allemagne, on avait imaginé une pratique, qui permettait à l'inspecteur de se tirer d'embarras dans le plus grand nombre de cas, celle du *freibank*.

Le freibank est une boucherie de viandes de mauvaise qualité où l'inspecteur envoie celles qui lui paraissent dangereuses. Les consommateurs qui achètent ces viandes, sachant alors à quoi s'en tenir, peuvent prendre les précautions nécessaires à leur préservation pendant que le vendeur réalise encore une part sérieuse de la valeur de son animal. Dans le canton de Vaud, on fait même quelquefois annoncer au son du tambour qu'il va être procédé à la vente de chairs tuberculeuses. Dans le duché de Bade, une certaine année, sur 2,232 bœufs tuberculeux, 458 ont été retirés de la consommation, 688 ont été livrés au commerce libre et 1,086 ont été vendus au freibank.

Je fais au freibank les reproches les plus vifs. Si la viande ainsi débitée était toujours mangée par celui qui l'achète, on serait à peu près sûr qu'elle serait soumise à une cuisson suffisante pour la rendre inoffensive ; mais comme elle peut être achetée par des restaurateurs qui ont intérêt à en cacher la provenance, elle sera servie sous toutes les formes à des gens sans défiance. Je trouve donc la mesure fort imparfaite, elle ne peut profiter qu'au restaurateur au détriment de la santé des consommateurs.

En 1884, à Bruxelles, H. Bouley, frappé des inconvénients d'une pratique dépourvue de principes et de règles, frappé également des expériences de Toussaint qui venait de démontrer la virulence du sang et du jus de viande crue ou rôtie, proposa

au *Congrès international de médecine vétérinaire* de déclarer : « qu'il y a lieu d'éliminer de la consommation de l'homme les viandes provenant d'animaux tuberculeux, quel que soit le degré de la tuberculose ou quelles que soient les qualités apparentes de la viande. » Cette proposition était plus simple et plus vraie que celle du rapporteur M. Lydtin, qui admettait *en théorie du moins une certaine tolérance*.

M. Lydtin exigeait, pour qu'une viande pût être livrée à la consommation : « que la maladie soit encore à son début, que les lésions ne soient étendues qu'à une petite partie du corps, que les *glandes lymphatiques se montrent encore exemptes de toutes lésions tuberculeuses*, que les foyers n'aient pas encore subi de ramollissement, que la viande présente les caractères d'une viande de première qualité et que l'état général de la nutrition ne laisse rien à désirer. »

La proposition de H. Bouley fut admise par 15 voix contre 14 et 9 abstentions. Ce vote produisit une véritable panique dans le camp des modérés, qui cherchèrent un argument contre lui dans la distribution des voix. La majorité des membres présents n'était pas pour la proposition Bouley.

Presque à la même époque (1884), le Congrès international d'hygiène de La Haye vota également l'interdiction absolue des viandes tuberculeuses, malgré l'avis de M. Vallin, qui voulait laisser circuler les viandes grasses.

L'émotion fut si grande à la suite de ces deux votes, parmi les consommateurs et les producteurs et dans les sphères officielles, que H. Bouley eut des scrupules. Il se demanda si les expériences de Toussaint sur lesquelles il s'était principalement appuyé étaient bien rigoureuses, et l'année suivante (1885), au Congrès sanitaire vétérinaire français, il inspira à M. Nocard des conclusions beaucoup moins radicales.

M. Nocard, à cette date, ne demandait même pas encore l'inscription de la tuberculose parmi les maladies visées par la loi

du 21 juillet 1881, et quant aux viandes, il ne réclamait que la saisie partielle :

« Il doit être interdit de livrer à la consommation les viandes, même de belle apparence, provenant d'animaux atteints de tuberculose :

« 1° Lorsque la tuberculose s'accuse par des lésions disséminées dans un grand nombre d'organes : poumons, plèvre, foie, rate, péritoine, ganglions lymphatiques, muscles;

« 2° Lorsque les lésions siègent à la fois sur les organes des cavités thoracique et abdominale;

« 3° Lorsque les tubercules ont envahi, en grande quantité, le péritoine et le système ganglionnaire abdominal.

« Dans tous les autres cas, les viandes grasses pourront être livrées à la consommation, à la condition expresse de détruire les organes tuberculeux avec les vaisseaux lymphatiques qui en émanent et les ganglions les plus voisins. »

C'était un pas en arrière sur les résolutions prises à Bruxelles et à La Haye.

A ce moment, j'ai participé à la discussion de cette grave question. Je venais de faire avec M. Chauveau des expériences très démonstratives sur la contagion par le suc musculaire; je combattis les conclusions du rapporteur, de concert avec M. Butel. Le Congrès fut, sur ma demande, plus sévère que ne le voulait M. Nocard; il émit les vœux : 1° que la tuberculose fût inscrite le plus tôt possible dans la loi sur les maladies contagieuses; 2° qu'un règlement uniforme exclût de la consommation les viandes *même de belle apparence*, toutes les fois que les lésions tuberculeuses d'un viscère ou d'une séreuse ont de la tendance à se généraliser, c'est-à-dire ont *franchi les ganglions lymphatiques afférents à cet organe.* »

Le Congrès a donc montré plus de sévérité que le rapporteur, puisqu'il frappait les viandes tuberculeuses de belle apparence comme les autres, lorsque certaines conditions étaient

remplies. J'avoue avoir faibli en ne demandant pas la prohibition complète, attendu que l'émission des bacilles peut se faire à une époque quelconque, avant même la tuberculisation apparente des ganglions. M. Butel voulait aller plus loin; il avait raison.

Je n'ai pas tardé à m'apercevoir que j'avais fait consacrer une erreur sur le mode de migration des bacilles, en admettant que la tendance à la généralisation existe seulement lorsque les lésions ont franchi les ganglions lymphatiques afférents à l'organe tuberculisé. M. Chauveau démontra qu'il peut exister des ganglions tuberculeux dans les masses musculaires sans qu'il y ait de traînées lymphatiques les rattachant à la lésion primitive. Aussi ai-je, vu avec le plus grand déplaisir, ma proposition servir de base à l'arrêté ministériel qui fit suite, en 1888, à l'inscription de la tuberculose parmi les maladies contagieuses, et dont voici les termes :

« Les viandes provenant d'animaux tuberculeux sont exclues de la consommation :

« 1° Si les lésions sont généralisées, c'est-à-dire non confinées exclusivement dans les organes viscéraux et les ganglions lymphatiques;

« 2° Si les lésions, bien que localisées, ont envahi la plus grande partie d'un viscère ou se traduisent par une éruption sur les parois de la poitrine ou de la cavité abdominale.

« Ces viandes, exclues de la consommation, ainsi que les viscères tuberculeux ne peuvent servir à l'alimentation des animaux et doivent être détruits. »

A l'instant même où ces instructions allaient être publiées, je demandais au Congrès pour l'étude de la tuberculose (1888) de se prononcer en faveur de l'interdiction absolue de la chair des animaux porteurs de lésions tuberculeuses, *jusqu'au jour on l'on aura trouvé un moyen pratique de rendre ces viandes inoffensives.*

Le Congrès a voté, à l'unanimité moins 3 voix, la proposition suivante de M. Butel, qui est la mienne sous une forme un peu différente. Le Congrès décide qu' « *il y a lieu de poursuivre par tous les moyens, y compris l'indemnisation des intéressés, l'application générale du principe de la saisie et de la destruction totales, pour toutes les viandes provenant d'animaux tuberculeux, quelle que soit la gravité des lésions spécifiques trouvées sur ces animaux* ».

Cette résolution du Congrès eut un grand retentissement dans le public. Sa valeur était grande, attendu qu'elle avait été prise par une réunion comprenant des médecins et des vétérinaires de presque tous les pays civilisés.

En 1889, au cinquième Congrès international de médecine vétérinaire, tenu à Paris, je fus désigné comme rapporteur de la question de la tuberculose. J'ai repris très catégoriquement, selon ma conviction intime, la proposition que j'avais faite au Congrès international pour l'étude de la tuberculose. Je me suis prononcé encore pour la *saisie totale* et j'ai eu la satisfaction de voir adopter, à l'unanimité moins 4 voix, les conclusions suivantes :

« *Il y a lieu d'éliminer de la consommation de l'homme et des animaux les viandes provenant d'animaux tuberculeux, mammifères et oiseaux, quel que soit le degré de la tuberculose et quelles que soient les qualités apparentes de la viande.* »

Actuellement, il existe partout un grand courant d'opinion en faveur de mesures prophylactiques sévères contre les viandes tuberculeuses.

En France, où l'on s'en tient aux prescriptions contenues dans l'arrêté ministériel faisant suite au décret de juillet 1888, ces mesures, quoique insuffisantes, n'ont pas été observées rigoureusement partout. A Paris notamment, on a continué, dit-on, à faire preuve d'indulgence. A Lyon, où elles ont été

prises au pied de la lettre (1), elles ont été l'objet de vives réclamations, de la part des éleveurs et des commissionnaires en bestiaux qui ont même cherché à affamer la ville. On n'avait pas de reproches assez vifs à adresser aux gens de laboratoire qui provoquaient, disait-on, le renchérissement de la viande.

L'attitude aggressive des intéressés et de leurs complices procédait d'un égoïsme exagéré et d'une certaine indécision des administrations publiques. Elle trouvait même des encouragements jusque dans la façon dont quelques membres du parlement et des académies s'exprimaient sur cette question sans l'avoir envisagée attentivement sous toutes les faces.

Avant d'aller plus loin, demandons-nous si les mesures de 1888, contre lesquelles on a tant crié, ont amené une perturbation notable au point de vue social et économique.

On a effectivement reproché assez vivement aux partisans de mesures défensives d'imposer une perte considérable à l'agriculture et, par les menaces incessantes suspendues au-dessus de la tête des producteurs, d'apporter une entrave sérieuse aux négociations commerciales, pour parer à de minces dangers.

Les auteurs de l'accusation amoindrissent les dangers de la viande tuberculeuse autant qu'ils peuvent et ne manquent pas d'exagérer les conséquences de la sévérité. D'aucuns insinuent que c'est au progrès des idées contagionnistes et à la rigueur qui en est résultée, qu'il faut attribuer l'élévation croissante du prix de la viande.

Voyons ce que l'on doit penser de ces assertions.

Dans l'impossibilité de faire plus et mieux, nous avons tenté de connaître le nombre des animaux tuberculeux présentés dans les abattoirs de chef-lieu de tous nos départements.

(1) Dès le 26 juillet 1884, un arrêté du maire portait : « Que la saisie totale des viandes est faite dans le cas : 1° de tuberculose généralisée avec lésions sur les viscères, les ganglions de la poitrine et de l'abdomen, et quel que soit l'état d'amaigrissement de l'animal ; 2° de maigreur et de tuberculose associées, quel que soit le degré de l'une ou de l'autre. »

Pour cela, nous avons adressé, dans le courant de l'année dernière, au vétérinaire chargé de l'inspection dans les chefs-lieux, une circulaire par laquelle nous demandions : 1° le nombre des veaux, des bœufs, vaches ou taureaux et des porcs sacrifiés pendant les années 1885, 1886, 1887, 1888, 1889; 2° le nombre des animaux tuberculeux trouvés dans chaque catégorie pendant ces mêmes années ; 3° le nombre de ces derniers qui fut livré à la consommation.

Grâce à l'obligeance de la plupart de nos confrères, nous avons obtenu des renseignements sur 1,734,502 veaux ; 1,013,808 bœufs, vaches ou taureaux; 1,116,351 porcs.

Les veaux ont fourni 43 tuberculeux, soit 0,024 p. 1000.

Les bœufs, vaches ou taureaux, 4,326 tuberculeux, soit 3,88 p. 1000.

Les porcs, 126 tuberculeux, soit 0,112 p. 1000.

Sur 43 veaux tuberculeux, on en a retenu 33 ; sur 4,326 tuberculeux adultes de l'espèce bovine, on en a retenu 1,600, et sur 126 porcs, on en a saisi 40.

Il en résulte que dans 52 chefs-lieux français, en cinq ans, l'inspection des viandes a confisqué, pour cause de tuberculose, 15/10000 de la viande de bœuf ou de vache, 19/1000000 de la viande de veau, 3/100000 de la viande de porc.

Dans son excellent traité de zootechnie générale, M. Cornevin nous dit qu'en 1882, la France a consommé pour 820,415,847 fr. de viande de bœuf; 264,312,597 fr. de viande de veau, et pour 584,610,118 fr. de viande de porc.

En admettant que l'exclusion ait été dans tout le pays ce qu'elle a été dans 52 chefs-lieux, la perte subie par la viande de bœuf aurait été de 1,230,615 fr., par la viande de veau de 5,020 fr., par la viande de porc de 17,538 fr., répartis sur cinq années. En moyenne : 250,634 fr. par an, de 1885 à 1889. Semblable perte ne peut pas affoler un capital de 1,670 millions.

Faut-il ajouter, maintenant, que l'on ne saurait imputer aux

mesures prohibitives le renchérissement éprouvé par la viande dans ces dernières années?

Si l'augmentation avait dû compenser purement et simplement la perte infligée par les saisies, le prix de la viande n'aurait pu subir de ce chef qu'une élévation négligeable de quelques millimes, tandis qu'il a subi, de 1862 à 1882, une augmentation de 42 p. 100 sur le bœuf, de 20,60 p. 100 sur le porc.

Comme nous ne faisons pas spécialement œuvre d'économiste, nous nous abstiendrons d'indiquer quelques-unes des véritables causes du renchérissement de la viande, mais à coup sûr il serait puéril de signaler parmi elles les mesures prises contre les viandes tuberculeuses.

Jusqu'à ce jour, on ne saurait donc nous accuser sérieusement d'avoir compromis à aucun point de vue les intérêts des classes pauvres et de l'agriculture. Si les producteurs et les commissionnaires ont mené grand bruit autour des mesures répressives, c'est dans un but facile à comprendre. Seulement nous reconnaissons volontiers que si les intérêts de l'agriculture n'ont pas été compromis, ceux de certains agriculteurs ont quelquefois souffert, et cette situation nous a fortement préoccupé.

Je développerai dans la prochaine leçon le remède qu'il convient d'apporter à la situation présente. En un mot, après avoir exposé ce qui a été fait, avoir démontré l'innocence relative de ces mesures incomplètes, j'indiquerai les moyens que je crois efficaces pour la prophylaxie de la tuberculose et peu préjudiciables aux intérêts de l'agriculture et du commerce.

De véritables conflits entre les administrations municipales et les producteurs ou les bouchers sont nés des mesures prises contre la viande des animaux tuberculeux. De semblables conflits sont toujours latents. Si j'ai contribué quelque peu à les provoquer, je ne me reproche rien. Au contraire, je me féli-

cite que mon attitude résolue ait fixé l'attention sur le péril : car depuis les temps sont passablement changés. Autrefois, on daignait à peine écouter nos doléances ; aujourd'hui, on est au moins forcé de discuter avec nous. Si nos adversaires apportaient à la discussion l'esprit de conciliation dont nous sommes animés, l'entente ne tarderait probablement pas à se faire. Il ne peut entrer dans la pensée des éleveurs de vouloir semer quand même la phtisie parmi leurs semblables ; de même, nous ne voudrions pas imposer obstinément et de parti pris une perte sèche à des éleveurs qui souvent sont de la plus entière bonne foi. Dans ces conditions, les deux partis devraient chercher d'un commun accord les moyens de se concilier et de tout concilier.

Nous le répétons, il ne s'agit pas de détruire complètement les viandes fournies par les animaux tuberculeux ; il s'agit de les utiliser sans préjudice pour la santé publique.

VINGT-NEUVIÈME LEÇON

DE LA TUBERCULOSE AU POINT DE VUE DE L'HYGIÈNE ALIMENTAIRE (*suite et fin*).

Insuffisance de l'arrêté ministériel de 1888. — Nécessité de procéder à la saisie totale dans tous les cas de tuberculose. — Atténuation des conséquences de cette mesure par l'autorisation d'utiliser la viande après l'avoir stérilisée. — Des moyens qui assureront la stérilisation. — Perte résultant de la stérilisation comblée par une indemnité. — Résumé des mesures à prendre pour que l'alimentation par les viandes soit aussi inoffensive que possible.

De la virulence du lait des bêtes tuberculeuses. — Des conditions dans lesquelles la virulence est surtout redoutable. — Mesures prophylactiques.

L'arrêté ministériel de 1888, visant le sujet qui nous occupe, prescrit d'exclure la viande des animaux tuberculeux :

« 1° Si les lésions sont généralisées, c'est-à-dire non confinées exclusivement dans les organes viscéraux et leurs ganglions lymphatiques ;

« 2° Si les lésions, bien que localisées, ont envahi la plus grande partie d'un viscère ou se traduisent par une éruption sur les parois de la poitrine ou de la cavité abdominale. »

Ces prescriptions ont entraîné dans le service de l'inspection des viandes un progrès sérieux. Par elles, l'autorité supérieure indiquait aux magistrats municipaux le devoir qu'ils avaient à remplir et, aux vétérinaires inspecteurs, les limites dans lesquelles ils avaient à sévir.

Quelques-uns de nos confrères estiment que l'arrêté ministériel de 1888 donne satisfaction à toutes les exigences, et fait disparaître tous les dangers.

Nous avons le regret de ne pas partager leur optimisme.

L'arrêté ministériel de 1888 ne nous satisfait ni au point de vue scientifique, ni au point de vue pratique.

Effectivement, en admettant des animaux tuberculeux à la libre circulation pour la raison que les altérations ne paraissent pas avoir franchi l'organe qui en est atteint, il implique que les bacilles virulents chez ces animaux ne se trouvent jamais dans les réseaux vasculaires des muscles et des ganglions, ce qui est une prétention excessive et erronée dans nombre de cas (1). Ensuite, en laissant aux inspecteurs la latitude de juger de l'importance et de l'étendue des lésions tuberculeuses, il ouvre la porte à des divergences d'appréciation et de conduite très fâcheuses.

Nous l'avons bien vu à Lyon, lorsque le vétérinaire inspecteur de cette ville a voulu se conformer aux dispositions de l'arrêté ministériel. Les saisies étant devenues plus nombreuses, les commissionnaires en bestiaux ont protesté et ont opposé à la sévérité que l'on montrait à Lyon l'indulgence dont on usait encore dans d'autres grandes villes. Il a fallu recourir à M. le Ministre et lui faire déclarer que l'arrêté devait être appliqué rigoureusement.

De plus, dans la pratique, les intentions de M. le Ministre sont interprétées et appliquées de différentes manières.

Pour plus de logique et de simplicité, nous demandons que l'on adopte partout le principe de la saisie totale dans tous les cas indistinctement.

Je me hâte d'ajouter que, le principe de la saisie générale étant admis, je serais disposé à accorder certaines latitudes qui diminueraient notablement les conséquences de cette mesure rigoureuse.

Je n'ignore pas que les viandes tuberculeuses ont encore,

(1) Récemment, au Congrès d'hygiène tenu à Londres (août 1891), MM. Mc. Faydeau et Woodhead ont fait connaître un cas où des tubercules intra-musculaires coïncidaient avec de rares nodules seulement dans les poumons et dans quelques ganglions lymphatiques.

le plus souvent, quelque valeur nutritive et qu'elles pourraient être utilisées pour l'alimentation de l'homme, si préalablement on les rendait inoffensives.

J'ai demandé autrefois la destruction de toutes les viandes tuberculeuses jusqu'au jour où l'on aurait trouvé un moyen de supprimer leur nocuité. Actuellement, je demande qu'elles soient retenues à l'état de viandes fraîches, mais que l'utilisation en soit tolérée après leur stérilisation complète.

Dans les précédents Congrès, particulièrement au Congrès international vétérinaire de 1889, on a proposé de rendre les viandes tuberculeuses inoffensives par deux procédés : la cuisson et la salaison.

Malheureusement, on n'a pu s'entendre, lorsqu'on a parlé d'adopter l'une ou l'autre, parce que l'on cherchait un procédé unique qui donnerait des garanties égales dans tous les pays et dans toutes les conditions.

La cuisson, c'est-à-dire une exposition assez longue à une température suffisamment élevée pour que le virus tuberculeux soit complètement détruit, peut rendre la viande inoffensive; mais elle n'a paru praticable que dans les grands abattoirs ; elle est impossible dans les campagnes, où l'installation pour une opération de cette nature fait et ferait défaut.

Pour rendre cette mesure plus pratique, M. Morot, vétérinaire inspecteur à Troyes, a proposé de faire, avec les viandes des tuberculeux, des conserves préparées en boîtes, à la façon de la plupart des conserves alimentaires.

Je voudrais trouver dans l'idée de M. Morot un moyen général de résoudre la difficulté soulevée par la cuisson; malheureusement, je ne le saisis pas encore. La fabrication des conserves faciliterait l'écoulement de ces viandes, mais elle ne serait possible que dans certaines localités trop peu nombreuses.

La salaison n'a pas pour but de détruire les bacilles de Koch; on a même constaté que ceux-ci se conservaient mieux dans

les viandes salées que dans les autres, mais elle oblige le consommateur à faire bien cuire la viande. Ce procédé serait plus facile à appliquer partout que le premier. Toutefois, on a objecté que dans certains pays, en raison des habitudes courantes, la viande salée sera mangée crue, et le remède sera pire que le mal.

Il est donc impossible de donner une préférence marquée, d'une manière absolue, soit à la cuisson soit à la salaison. Il est surtout difficile de trouver un moyen applicable en tous lieux et en tous pays.

Je ne crois pas indispensable de trouver un procédé unique réunissant ces qualités presque introuvables. Le mieux est de s'inspirer des ressources et des habitudes locales. Dans les grands centres, où l'industrie privée trouvera assez de matériaux à transformer en conserves cuites, en extraits de viande, sous le contrôle d'un inspecteur, on pourrait adopter la cuisson. Dans les petites localités ou les campagnes, on imposerait la salaison. Ce moyen simple porterait ses fruits dans la presque totalité du territoire français.

En résumé : tout animal tuberculeux devra être retenu par le service d'inspection ; si sa viande est maigre, elle sera détruite ; dans le cas contraire, elle sera rendue inoffensive avant d'être livrée à la consommation.

Grâce à ces moyens, on ne détruirait pas sans profit pour l'espèce humaine une source importante d'énergie, on ne priverait pas la classe pauvre d'un aliment économique.

Le principe de la saisie totale et de la stérilisation des chairs étant accepté, quel que soit le degré d'utilisation des viandes saisies, il en résultera toujours une dépréciation de la marchandise et une perte pour le propriétaire des sujets abattus et saisis. Par conséquent, il faut trouver le moyen d'indemniser ce dernier.

C'est le moment de se souvenir que la résistance aux mesures

contre les viandes tuberculeuses est liée étroitement à une question d'argent. Nous avons dit précédemment que les mesures atteignaient certains agriculteurs plus que l'agriculture. Si nous parvenions à retourner le sens des blessures qu'elles infligent, nous aurions fait beaucoup pour la pacification des esprits.

En d'autres termes, il faudrait répartir les dommages causés par les saisies sur tous les agriculteurs éleveurs, bref sur toutes les personnes qui retirent des bénéfices du commerce des animaux de boucherie, au lieu de les laisser peser en entier sur les dépossédées.

Les personnes les plus compétentes estiment que le service d'inspection ne peut fonctionner rigoureusement sans le principe de l'indemnité.

Mais si presque tout le monde est d'accord sur la nécessité de l'indemnité, la plupart n'osent pas l'envisager sérieusement, sous prétexte qu'elle exigerait des sommes considérables très difficiles à trouver.

Assurément, l'État ne peut se charger, dans l'état actuel, d'acheter tous les animaux tuberculeux. Cependant il pourrait accepter la surveillance d'une caisse, qui serait alimentée par tous les Français propriétaires d'animaux et par toutes les personnes qui font entrer des animaux sur notre territoire.

Nous proposons de se rattacher à la garantie mutuelle, obligatoire, que nous n'avons pas inventée, et qui produirait certainement une détente brusque à dater du jour où elle serait appliquée.

Rendons-nous compte de l'étendue du sacrifice qu'on imposerait aux producteurs ou à leurs intermédiaires.

Nous avons cherché à l'établir à l'aide des documents que nous possédions.

Nous prêchons en faveur de la saisie totale; par conséquent,

nous devons établir le *quantum* des cas de tuberculose, d'après la statistique générale.

On s'entend pour fixer ce *quantum* à 5 p. 1000 sur les bovidés adultes (1). Pour les veaux et les porcs, on peut adopter les moyennes que nous avons données précédemment, savoir 0,024 p. 1000 pour les premiers, 0,112 p. 1000 pour les seconds.

Or, en 1882 on a sacrifié en France environ pour 820 415 847 francs de viande de bœuf, dont les 10 millièmes seraient 8 204 158 francs. Mais les animaux n'ayant guère qu'une valeur égale aux deux tiers de celle d'un sujet bien portant, cette somme se réduit à 5 469 434 francs. La chair de ces animaux, transformée, possédant encore la moitié environ de sa valeur primitive, l'indemnité à payer aux producteurs victimes des saisies s'élèverait donc seulement à 2 734 716 francs.

La viande de veau représentait une valeur de 264 312 597 fr., dont les 0,024 p. 1000 s'élèveraient à 6 344 francs.

La viande de porc se chiffrait par 584 610 188 francs, dont les 0,112 p. 1000 se montent à 65 476 francs.

Au total, le montant des indemnités pour la viande tuberculeuse atteindrait, année moyenne, la somme de 2 806 536 francs.

Pareille somme serait facile à couvrir, si l'on voulait bien frapper d'une taxe minime les bœufs ou vaches, les veaux et les porcs au moment où ils sont sacrifiés pour la consommation, non seulement dans les abattoirs, mais dans les tueries particulières et dans les exploitations rurales. On se fera une idée de la modicité de la taxe, si l'on veut bien se rappeler que l'on a sacrifié en 1882 environ 1 872 091 bœufs ou vaches, 2 820 438 veaux et 3 517 873 porcs.

Si l'on prélevait 1 franc par tête de gros bétail, 0^{f},25 sur chaque veau et 0^{f},20 par porc, on obtiendrait annuellement

(1) On nous a reproché de donner un *quantum* trop faible. Pour la suite de nos calculs, nous le porterons à 10 p. 1000.

4 216 819 francs, c'est-à-dire presque 1 million 1/2 de plus que le taux des indemnités.

Actuellement, un commissionnaire en bestiaux de Lyon garantit les risques de saisie moyennant 1 franc par bête vendue sur le marché et conduite aux abattoirs. Et l'on prétend que l'assureur fait d'assez jolis bénéfices.

On se demandera sans doute ce que nous comptons faire de l'excédent de taxe. Nous voudrions qu'il fût consacré à payer les frais d'inspection dans les communes incapables de faire face à cette dépense.

La plupart des personnes qui me font l'honneur de m'entendre aiment probablement savoir que des hommes compétents veillent sur la salubrité des viandes qu'on leur sert tous les jours. Qu'elles veuillent bien se dire que plus de la moitié de leurs compatriotes sont privés de cette sécurité!

Nous racontions plus haut que nous avions adressé une requête au vétérinaire inspecteur du chef-lieu de nos départements : trente-cinq départements n'ont donné aucune réponse; plusieurs ont déclaré que l'inspection était organisée depuis peu de temps. Faisons la part de la négligence; nous n'en conclurons pas moins qu'en l'année 1890, certains chefs-lieux de départements ne possédaient pas encore de service d'inspection des viandes. Faut-il, après cela, s'étonner que le trafic de la viande s'exerce, dans les campagnes, sans frein et sans contrôle, souvent au détriment de la santé publique ou des intérêts de l'acheteur, car si ce dernier a la chance d'échapper à la contagion après avoir mangé de la viande tuberculeuse, il n'en est pas moins trompé sur la qualité de la marchandise vendue.

L'homme de science ou l'administrateur éclairé qui persisterait à prétendre que l'état actuel est satisfaisant, se ferait tout au moins le complice des bouchers qui vendent aux consommateurs sans défiance une viande suspecte pour une viande de bonne qualité. Car il est impossible à qui que ce soit de déclarer

qu'une viande provenant d'un animal faiblement tuberculeux est un aliment irréprochable. Cependant, dès qu'elle a reçu l'estampille de l'inspecteur, elle passe pour telle.

C'est après avoir longuement médité sur la question et après l'avoir envisagée sous toutes ses faces que je me suis fixé aux mesures que je viens d'exposer.

Au Congrès pour l'étude de la tuberculose tenu à Paris en 1891, j'ai demandé que son comité permanent voulût bien se charger de poursuivre devant les pouvoirs administratifs, dans l'intérêt de la santé publique, la réalisation des vœux suivants :

1° Le service d'inspection des viandes sera établi sur toute l'étendue du territoire dans le plus bref délai possible ;

2° La viande des animaux tuberculeux, dans tous les cas indistinctement, ne sera jamais livrée à la consommation sous l'état frais ;

3° Elle sera stérilisée ou transformée par une application suffisante de la chaleur ou salée, suivant les lieux et les circonstances, avant d'être livrée à la consommation ;

4° La moins-value résultant de ces transformations ou modifications sera compensée par une indemnité ;

5° L'indemnité devra provenir d'une légère taxe prélevée sur toutes les têtes de bétail soumises à l'inspection, taxe perçue et utilisée sous le contrôle des communes.

Le Congrès les a adoptés presque à l'unanimité (1).

De tous ces vœux, le plus pressant est relatif à la généralisation du service d'inspection des viandes. Les différents pays n'ont qu'à imiter la Belgique qui vient d'organiser pareil service sans imposer de charges à l'État. Il est payé par les per-

(1) Ces vœux ont été présentés aussi au Congrès international d'hygiène de Londres. Le premier a été bien accueilli. On a fait des réserves sur les autres. L'objection principale qui leur a été opposée est que la tuberculose est trop fréquente dans certaines contrées pour que l'on songe à saisir la viande de tous les tuberculeux. L'objection est simplement terrifiante.

sonnes qui font inspecter la viande. La taxe est perçue par les communes qui se chargent de rémunérer les inspecteurs.

La généralisation de l'inspection est importante, d'abord parce que la préservation contre la tuberculose ne peut être efficace qu'à la condition d'être poursuivie sur tous les points du territoire en même temps. Limitée aux grandes villes, l'inspection n'aurait d'autre résultat que d'infecter les campagnes et les petites localités, avec les bœufs que les marchands regarderont comme suspects et qu'ils ne présenteront pas aux grands abattoirs inspectés.

Ensuite, lorsque ce service aura fonctionné pendant quelques années, nous posséderons des renseignements précis sur la fréquence de la tuberculose et nous serons en mesure d'apprécier exactement l'importance et la gravité des autres vœux qui, à notre avis, sont les compléments naturels et obligés du premier.

Le lait des vaches tuberculeuses est-il virulent? Après la publication des expériences de M. Chauveau sur la tuberculisation par ingestion, M. Van Hertsen, de Bruxelles, fut le premier à attirer l'attention sur la fréquence de la tuberculose des mamelles chez les vaches et par suite sur les dangers que doit faire courir l'ingestion du lait de ces animaux. Ce n'était qu'une présomption; il fallait que l'expérimentation vînt la transformer en vérité démontrée. Gerlach, de l'Ecole de Berlin, fit la première expérience tendant à prouver la virulence du lait des vaches tuberculeuses. Il nourrit pendant 21 à 50 jours avec du lait suspect 2 veaux, 2 porcs, 1 mouton et 2 lapins. Tous ces animaux, sauf un veau qui mourut prématurément, offrirent à l'autopsie des lésions tuberculeuses du tube digestif, des ganglions mésentériques, des poumons et des plèvres. Klebs confirma ces résultats en opérant de même sur 5 lapins et 1 chien, qui devinrent tous tuberculeux. Johne nourrit 91 animaux avec du lait de vache tuberculeuse et les

vit s'infecter dans une proportion de 30,7 p. 100. Bollinger, ayant fait prendre pendant dix semaines 1 litre 1/2 à 3 litres par jour de lait de vache phtisique à 4 cobayes, et ayant nourri pendant 15 jours un porc avec le même lait, constata l'infection tuberculeuse de ces 5 animaux.

Tous ces faits expérimentaux furent soumis au contrôle d'une grande commission dont Virchow fut rapporteur; la conclusion du rapport affirma qu'*un grand nombre* des animaux nourris avec du lait de vache phtisique deviennent tuberculeux.

En France, l'expérimentation donna les mêmes résultats. M. Peuch (1880) sacrifia successivement, après leur avoir fait ingérer pendant 35, 52, 93 et 130 jours du lait de vaches tuberculeuses, 2 porcs et 2 lapins ; il trouva sur tous les 4 des lésions tuberculeuses proportionnelles en étendue à la quantité de lait ingéré. Le même auteur fit en 1888 une deuxième expérience dont le résultat fut négatif; un porcelet qui avait ingéré en 5 jours 4 litres 1/2 de lait ne présenta aucune lésion; cependant le lait absorbé était bien infectieux, puisque 4 lapins qui en reçurent dans le péritoine à plusieurs reprises devinrent tous tuberculeux.

M. H. Martin démontra par des inoculations intra-péritonéales que le lait débité à Paris est fréquemment infectieux.

Le lait des vaches tuberculeuses fait donc courir un danger certain et bien démontré.

Faut-il pour cela que la mamelle qui le fournit soit elle-même tuberculeuse? En d'autres termes, le lait d'une vache tuberculeuse à mamelles saines ne serait-il pas inoffensif?

M. Galtier, en 1879, ne parvint pas à infecter 10 lapins, qu'il inoculait avec du lait ou du suc de mamelle de vaches tuberculeuses, dont les glandes mammaires étaient exemptes de lésions; l'ingestion de ce lait donna également des résultats négatifs. En 1888, dans deux cas où la mamelle était légèrement tuberculisée, le même auteur constata la virulence du lait, alors

que le sang et le suc musculaire se montrèrent inoffensifs dans les mêmes proportions.

M. Nocard a recherché les bacilles de Koch dans le lait provenant d'animaux tuberculeux ; dans 14 cas de tuberculose avérée, l'examen microscopique ne lui a pas décelé un seul bacille.

Ces faits sembleraient donner raison aux nombreux expérimentateurs (Chauveau, Bollinger, Klebs, Cohnheim, Peuch, Nocard et peut-être Galtier) qui pensent que le lait n'est dangereux qu'autant que la mamelle présente des lésions tuberculeuses. Il n'en est rien cependant; cette opinion est trop absolue, *le lait peut contenir le virus tuberculeux bien que provenant de mamelles absolument saines.*

Déjà en 1879, Bollinger annonçait, au Congrès de Bade, que le lait d'animaux tuberculeux dont la mamelle est saine peut, injecté dans le péritoine, produire une tuberculose miliaire chez le porc. Ultérieurement, Stein et May sont arrivés à la même conclusion. En 1887 M. Hirschberger fit 29 inoculations intra-péritonéales avec du lait de vaches plus ou moins tuberculeuses dont les mamelles étaient ou paraissaient saines ; dans les 20 cas où les vaches étaient très tuberculeuses, il eut 11 succès; dans les 9 autres, où la tuberculose de la vache était bien moins avancée, il ne constata que 3 fois l'infection des animaux inoculés. Pour lui, le lait des vaches tuberculeuses à mamelles saines est donc souvent virulent, surtout lorsque la tuberculose de la vache est très avancée.

M. Bang, de Copenhague, a étudié la tuberculose de la mamelle et la virulence du lait avec beaucoup de soin, et a publié ses résultats à Copenhague, en 1884, et à Paris, en 1888. Sur 21 lapins inoculés chacun dans le péritoine avec 1 à 2 centimètres cubes de lait de vaches tuberculeuses dont les mamelles étaient saines, il n'a obtenu que deux résultats positifs.

M. Bang a étudié de la même manière le lait de 8 femmes phtisiques et ne l'a jamais trouvé virulent.

Au contraire, dans le cas de mammite tuberculeuse, le lait lui a toujours paru virulent, même lorsqu'un seul quartier glandulaire était atteint.

Koubanof a procédé autrement ; ayant injecté quelques gouttes de pus tuberculeux à une femelle qui venait de mettre bas, il a constaté la virulence du lait au bout de deux semaines.

Il faut en somme conclure que le lait des vaches tuberculeuses est toujours virulent lorsque les mamelles sont le siège de lésions, et l'est quelquefois lorsque celles-ci sont saines.

Les résultats positifs n'ont rien qui doivent beaucoup nous étonner, puisque nous savons que les bacilles peuvent traverser les épithéliums sains : tuberculisation par ingestion, virulence du sperme sortant de testicules sains, etc.

La virulence se conserve-t-elle dans les produits dérivés du lait?

M. Bang a démontré la persistance du bacille de Koch dans les divers produits fabriqués avec du lait tuberculeux. Quand le lait est écrémé par la force centrifuge, les bacilles sont lancés pour la plus grande partie au dehors avec les sédiments ; néanmoins il en reste une certaine quantité dans le lait écrémé, dans la crème et dans le beurre.

M. Galtier a fabriqué du fromage avec du lait tuberculisé, et a conservé le petit lait. Le fromage inoculé après 5, 10, 15, 20 et 30 jours a donné un assez grand nombre de résultats positifs ; le petit lait s'est également montré virulent après 15 à 16 jours et d'une manière plus constante que le fromage.

Enfin, M. Galtier est parvenu à tuberculiser des animaux en leur inoculant du fromage fabriqué depuis un an avec du lait tuberculisé.

Les bacilles de Koch se conservent donc avec leur virulence dans les produits dérivés du lait et spécialement dans le fromage.

Le danger connu, quelles mesures faut-il prendre pour le combattre?

Toute vache tuberculeuse est au moins *suspecte* de pouvoir communiquer la tuberculose par son lait; elle est *certainement dangereuse* si elle présente des signes de mammite, le lait conservant les caractères normaux. Les vacheries devraient donc être soumises à une surveillance active et périodique, comme on le fait dans certaines villes de la Hollande et du Danemark. A Copenhague, la surveillance de vacheries importantes est faite par les soins de certaines sociétés commerciales. Dans les grandes villes, l'autorisation d'ouvrir ou de tenir une vacherie pourrait n'être accordée qu'à certaines conditions fixées par les conseils d'hygiène d'accord avec les préfets, parmi lesquelles figurerait l'obligation de soumettre les vaches laitières à des visites fréquentes et l'engagement de les retirer de la vacherie aux premiers signes de suspicion. A Carlsrhue, l'administration passe de véritables contrats de cette nature avec les demandeurs. Ce serait le cas, pour éprouver ces animaux suspects, de recourir à l'emploi de la tuberculine, pourvu que l'on n'ait pas la prétention de diagnostiquer à coup sûr l'existence de la phtisie, mais d'avoir de simples présomptions que l'on pourrait alors faire partager plus aisément à un industriel consciencieux (1).

Quant au lait, sa provenance étant généralement inconnue lorsqu'il est débité dans les centres urbains, il est fatalement suspect. Par conséquent, il est prudent de le mettre dans l'impossibilité de nuire avant de le consommer. M. Bang a constaté que l'échauffement du lait pendant 5 minutes entre 30° et 60° n'a pas le moindre effet sur les bacilles qu'il contient, que l'échauffement à 70° ou 72° donne des résultats inconstants, qu'à 80° on peut encore obtenir de la tuberculose par inoculation (2 animaux sur 4), tandis que la température de 85°, main-

(1) M. Nocard a déclaré chaleureusement devant l'Académie de médecine (novembre 1891) que la tuberculine pourrait rendre de très grands services en pareille occurrence, et a demandé que l'administration de l'agriculture soumît cette question à l'étude.

tenue pendant 5 minutes, paraît supprimer entièrement toute virulence dans le lait. Une seconde série d'expériences, dans lesquelles il fit l'épreuve de la virulence par ingestion, confirma ses premiers résultats. Il parut même à cet auteur qu'après échauffement à 70° ou 75°, la virulence est assez affaiblie pour que la tuberculose ne puisse envahir le tube digestif.

L'ébullition du lait avant sa consommation est donc une précaution sage et suffisante. Les hygiénistes et M. Duclaux sont d'ailleurs d'accord pour reconnaître que ce traitement n'enlève au lait ni ses qualités nutritives ni rien de sa digestibilité.

Dans le monde scientifique, d'aucuns recommandent volontiers la stérilisation du lait par la chaleur, alors qu'ils opposent encore une résistance assez vive aux mesures contre la viande des animaux tuberculeux. Ce fait démontre bien que la question d'argent domine les esprits dans l'examen de la prophylaxie de la tuberculose. Effectivement, la virulence de la viande est à peu près égale à celle du lait. M. Bang, qui se trouve dans le camp des hygiénistes modérés, disait, au Congrès de Londres, que sur 73 vaches phtisiques, la viande s'était montrée virulente 10 fois, alors que sur 77 vaches tuberculeuses dont 14 très avancées, le lait avait été infectant 12 fois. Ces résultats ne sont pas pour nous faire comprendre tant de prudence d'une part, et tant de confiance de l'autre.

Quelques personnes éprouvent une certaine répugnance pour le lait bouilli. Aussi se préoccupe-t-on de stériliser le lait par un autre procédé que l'échauffement. Comme les efforts tentés dans cette direction n'ont pas encore donné de résultats pratiques, nous n'insisterons pas davantage sur ce point.

ADDENDUM

1° *La tuberculose chez le* Meriones, *par M. Metchnikoff.*

Le *Meriones* est un petit rongeur de l'Afrique, chez lequel la tuberculose et les bacilles tuberculeux présentent des caractères très intéressants sur lesquels M. Metchnikoff a fixé l'attention au Congrès international d'hygiène (Londres, août 1891).

Le Meriones n'est pas réfractaire au bacille de la tuberculose humaine ; il résiste cependant beaucoup mieux à ce microbe que le cobaye et tant d'autres animaux. Inoculé dans la chambre antérieure de l'œil il vit pendant au moins huit mois. Lorsqu'on sacrifie l'animal au bout de 6 à 8 mois, on trouve des tubercules dans les ganglions et la rate et quelquefois dans d'autres organes, comme les poumons, les reins et le foie. Dans la plupart de ces organes, notamment dans la rate, on trouve beaucoup de tubercules non caséifiés, composés de cellules épithélioïdes et géantes vivantes, se colorant de la façon normale.

Les cellules géantes renferment des bacilles tuberculeux qui ne présentent que très rarement leur état habituel. Dans la plupart des cas, ces bacilles sont enveloppés par une ou plusieurs enveloppes concentriques présentant les mêmes réactions chimiques que la membrane du bacille normal.

Ces enveloppes sont en outre imprégnées de phosphate de chaux, et présentent des corps tout à fait semblables à ceux qui ont été décrits par Schüppel dans la scrofulose humaine. Les bacilles, emprisonnés par les couches calcifiées, perdent leur propriété de retenir la coloration et finissent par disparaître complètement dans l'intérieur d'une cellule géante vivante.

Il s'agit ici d'un cas de phagocytose, d'une lutte de la cellule géante avec le bacille. Il est plus que probable que le phosphate

est sécrété par la cellule géante qui présente une réaction alcaline très prononcée.

Puisque cette lutte permet au Meriones de résister à l'invasion du bacille pendant une longue période et puisque cette résistance présente une analogie spéciale avec les phénomènes observés chez l'homme, il serait très important de connaître les conditions qui favorisent ou qui diminuent cette résistance. C'est précisément cette question qu'étudie M. Metchnikoff.

2° *La tuberculose expérimentale chez les animaux vertébrés à sang froid, par M. V. Despeignes.*

M. le Dr Despeignes a fait des expériences sur l'inoculation de la tuberculose aux animaux à sang froid, dans le laboratoire de M. le professeur Lortet, à Lyon.

L'auteur a inoculé le virus tuberculeux à des grenouilles, dans le tube digestif, dans la chambre antérieure de l'œil, sous la peau. Les animaux furent maintenus à la température ambiante (+ 10° au minimum, + 20° au maximum) ou placés dans une étuve chauffée à + 25°. Tous succombèrent plus tôt que des sujets témoins entretenus dans les mêmes conditions. Ils étaient devenus tuberculeux *totius substantiæ*. En effet, ces grenouilles ne présentent pas de lésions macroscopiques de nature tuberculeuse; il est même difficile de trouver les bacilles dans leurs organes; et pourtant, M. Despeignes a tuberculisé deux cobayes avec des portions quelconques de leur corps. La température du milieu ambiant n'a pas paru exercer d'influence sur les suites de l'inoculation aux grenouilles.

Plusieurs expériences analogues furent entreprises sur le triton. Des circonstances variées empêchèrent la plupart de réussir. Bien que peu nombreux les résultats positifs ont permis à M. Despeignes d'affirmer que la tuberculose peut se développer à la température ordinaire chez les tritons, et déter-

miner chez eux des lésions capables de rendre tuberculeux les cobayes auxquels on les inocule.

Le travail de M. Despeignes prouve que le bacille tuberculeux peut s'entretenir et pulluler dans l'organisme des animaux à sang froid, et par conséquent, que le bacille de Koch se passe d'une température de + 30° lorsqu'il est placé au milieu nutritif mieux approprié que nos bouillons de culture ordinaire. Il prouve, en outre, que là où il vit, il ne provoque pas nécessairement et toujours l'édification néoplasique tuberculeuse.

3° *Quatrième communication sur un traitement de la tuberculose, par M. Koch* (*Deutsche med. Wochensch.*, du 22 octobre 1891).

L'auteur indique le procédé de préparation de la tuberculine.

D'abord, il a fallu faire de grandes quantités de cultures. Pour cela, M. Koch a employé un milieu nutritif liquide. C'était du bouillon de veau ordinaire, faiblement alcalin, enrichi de 1 p. 100 de peptone et de 4 à 5 p. 100 de glycérine ou bien une solution d'extrait de viande à 1 p. 100. Le bouillon était déposé à la dose de 30 à 50 centimètres cubes dans des fioles d'Erlenmayer et ensemencé à la surface avec un fragment d'une culture assez large pour surnager. Les cultures étaient ensuite abandonnées à + 38°. Les parcelles de semence se développent, dans ces conditions, avec une intensité extraordinaire, forment une sorte de croûte passablement épaisse qui, au bout de six à huit semaines, s'imbibe et tombe au fond en se fragmentant par lambeaux. Ces flocons abandonnent au bouillon la plus grande partie de la substance active. Aussi, pour obtenir la tuberculine, M. Koch ne se donne-t-il plus la peine de traiter les cultures avec une solution aqueuse de glycérine. Il se borne à les réduire au dixième de leur volume, au bain-marie, à une température voisine de 100° et à les filtrer à travers un filtre de porcelaine ou de terre pour éliminer complètement les

bacilles qui, d'ailleurs, ont été détruits par l'action de la chaleur.

Comme le bouillon de culture renfermait 4 à 5 p. 100 de glycérine, lorsque la préparation est achevée par centralisation, la tuberculine contient 40 à 50 p. 100 de glycérine et se trouve ainsi protégée contre la fermentation secondaire.

M. Koch reconnaît que la tuberculine obtenue par ce procédé n'est pas un produit constamment semblable à lui-même, ce que l'on conçoit aisément lorsqu'on est familiarisé avec la culture des microbes. Aussi, avant de l'employer, il conseille d'en vérifier l'activité par une série d'inoculations à doses décroissantes sur des cobayes tuberculeux. Chez des animaux dont la tuberculose est due à une inoculation remontant à huit ou dix semaines, 1 centigramme de bonne tuberculine suffit souvent à amener la mort. Quand l'inoculation remonte à quatre à cinq semaines, il faut employer deux à trois décigrammes de tuberculine pour faire mourir les cobayes; on réussit infailliblement avec 5 décigrammes. La mort survient en six à trente heures suivant le degré de la tuberculisation.

Dans la même note M. Koch fait connaître le résultat de ses recherches pour isoler le principe actif de la tuberculine.

M. Koch a d'abord tenté de précipiter ce principe avec une quantité plus ou moins considérable d'alcool (5 à 25 volumes). Mais à l'aide de l'alcool seulement il n'est pas parvenu à précipiter toute la substance active contenue dans la tuberculine, ni à écarter toutes les substances inactives.

En collaboration avec MM. Proskauer et Brieger, il traita le précipité alcoolique avec une série de corps employés dans l'isolement des ptomaïnes. Le résultat ne fut pas satisfaisant.

M. Koch se rattacha à un autre procédé qui consiste à mélanger la tuberculine à 2 ou 3 volumes d'alcool seulement, à attendre 24 heures avant de laver le précipité qui se forme avec de l'alcool à 60 p. 100. On décante le liquide surnageant et on répète le lavage jusqu'à trois fois.

On finit par obtenir un dépôt qui, séché dans le vide, est d'un blanc neigeux, tandis qu'il est légèrement teinté en gris lorsqu'on l'a séché à 100°.

« Ce précipité, dit M. Koch, est tellement supérieur en activité à toutes les substances retirées de la tuberculine à l'aide des autres procédés, et il donne lieu d'une façon si constante à toutes les réactions observées lors de l'emploi de la tuberculine, qu'on peut le regarder comme en représentant la substance active dans sa pureté presque absolue ; peut-être même constitue-t-il, en réalité, ce principe actif complètement isolé. Tandis qu'il faut au moins 50 milligrammes du précipité recueilli à l'aide de l'alcool absolu pour obtenir le même effet qu'avec 5 décigrammes de tuberculine, il suffit de 10 milligrammes du précipité recueilli à l'aide de l'alcool à 60 p. 100; dans plusieurs expériences, j'ai vu les animaux succomber avec les effets caractéristiques de la tuberculine, après l'injection de 5 milligrammes et même de 2 milligrammes seulement du précipité en question. »

La solution aqueuse de tuberculine purifiée s'altère assez rapidement, tandis que la solution dans la glycérine à 50 p. 100 est très stable.

La tuberculine purifiée appartient pour les réactions chimiques au groupe des matières albuminoïdes. Toutefois, elle se différencie des toxalbumines et des peptones.

Naturellement, lorsque M. Koch eut obtenu la substance active de la tuberculine dans un état d'isolement aussi complet que possible, il s'enquit de savoir si ce produit exerce sur l'homme sain et tuberculeux des effets plus heureux que la tuberculine brute.

Sur l'homme sain, la tuberculine purifiée détermine parfois des troubles graves, sans que rien permette de les prévoir.

Sur l'homme tuberculeux la substance active a été essayée à doses beaucoup plus faibles et avec des précautions considérables. M. Koch résume ces expériences en disant « qu'ici en-

core la tuberculine pure ne se différencie pas de la tuberculine brute ». Seulement, elle est 40 fois plus active que la seconde.

Au point de vue du dosage, le produit pur ne présente pas d'avantages sur le produit brut ; c'est au lit du malade que la dose des deux médicaments est à déterminer selon les circonstances particulières à chaque cas. M. Koch termine ainsi son exposé sur la tuberculine purifiée : « Quelque intéressants que soient donc les efforts faits pour isoler le principe actif de la tuberculine, au point de vue théorique, ils n'ont pas encore apporté d'élément bien important dans la pratique, ce qui ne m'empêchera pas d'ailleurs de poursuivre cette étude. »

4° *Contribution à l'étude du poison tuberculeux, par MM. Straus et Gamaleïa.*

D'après MM. Straus et Gamaleïa (*Arch. de méd. exp.*, nov. 1891), les bacilles de la tuberculose humaine contiendraient une substance, survivant à la mort du microbe, qui provoquerait directement les tubercules.

Pour le démontrer, ils ont dilué dans de l'eau distillée un grand nombre de bacilles tuberculeux portés à 115° à l'autoclave pendant dix minutes. Ayant injecté dans le sang ou dans le péritoine de lapins, cobayes et chiens une émulsion un peu épaisse de ces cadavres de bacilles, ils ont vu ces animaux mourir avec une éruption pulmonaire de tubercules contenant des bacilles nettement colorables par la méthode d'Ehrlich. L'injection sous-cutanée n'a produit qu'un abcès local. La propriété de déterminer des tubercules appartiendrait donc à une substance contenue dans le corps des bacilles même morts.

Lorsque la quantité de cadavres bacillaires injectée est trop faible, les animaux ne succombent pas, mais sont excessivement *prédisposés* à une inoculation tuberculeuse ulétrieure.

Les tubercules ainsi obtenus n'ont pas été réinoculés.

LEÇONS

SUR CERTAINES

SEPTICÉMIES

PREMIÈRE LEÇON

DES SEPTICÉMIES

Création du mot Septicémie. — Sa signification étymologique. — Nécessité actuelle de limiter cette dernière. — Il existe des septicémies, au moins temporairement. — Manière de les caractériser pour éviter des confusions.

Le mot « septicémie » a été introduit dans la nomenclature médicale par Piorry, pour désigner un groupe d'affections mal définies causées par « l'altération du sang à la suite de l'action des matières putrides de diverses sortes », des matières « liquides ou gazeuses, propres ou étrangères à l'organisme, résultant de la putréfaction ».

Il était évident, disait Piorry, que l'injection des matières putrides dans les veines (Magendie, Gaspard, etc.), que l'inspiration de gaz ou de vapeurs provenant de ces mêmes matières, déterminaient, indépendamment de toute lésion viscérale primitive, une série de phénomènes généraux des plus graves et

d'une nature spéciale. Ils ne différaient pas des symptômes qui se déclarent à la suite de la pustule maligne ou des gangrènes, suivies de ramollissement et de résorption; ils étaient analogues, au degré près, à ces accidents que les médecins ont, dans tous les âges, reconnu exister dans une série de maladies générales, qu'ils ont successivement désignées sous les noms de fièvres putrides, putrides malignes, pestilentielles, typhoïdes, synoques putrides, épidémies putrides, etc. (*In Traité de médecine pratique et de pathologie iatrique ou médicale*, t. III).

Ce groupe manquant de limites précises se grossit bientôt de toutes les maladies graves qui semblaient dériver d'une altération profonde des humeurs et dont l'étiologie était mal connue. Dès lors, il est facile de se faire une idée du caractère vague et confus des documents qu'il faut dépouiller pour parler des septicémies, et de comprendre combien est laborieuse la sélection indispensable à cette étude.

Si, pour plus de clarté, on se rattache à la signification étymologique du mot, on est peu satisfait. « Septicémie » vient de *septique* et de αἷμα (sang). *Septique* vient lui-même de Σηπτικὸς lequel dérive de Σηψ. Σηψ était le nom d'un reptile auquel les anciens attribuaient des propriétés redoutables. Certains liquides qu'il sécrétait passaient pour déterminer la dissolution de la chair et même des os. Ces phénomènes étaient comparables à ceux d'une putréfaction.

Conséquemment, « septicémie » signifie « altération du sang par des matières putrides agissant à la façon des poisons ».

Ainsi comprise, la « septicémie » pourrait embrasser aujourd'hui à peu près toutes les maladies virulentes.

Certains microbes, tels que ceux de la tuberculose, provoquent par leur présence des néoformations qui se substituent à la masse de tels ou tels organes essentiels, ou bien agissent de même dans une zone très restreinte, par les produits solubles qu'ils fabriquent. On peut donc dire que ces microbes déter-

minent la mort par les altérations matérielles considérables qu'ils produisent.

Mais la plupart des autres n'agissent pas de cette manière. Toussaint avait supposé que le *bacillus anthracis* tue en pullulant et en s'accumulant dans les capillaires des organes indispensables à la vie, c'est-à-dire par encombrement des vaisseaux, par embolies microbiennes. Nous savons aujourd'hui que cette opinion est excessive. Les points du système circulatoire encombrés par le *b. anthracis* ne sont pas toujours très nombreux, et parfois la mort survient à un moment où les bacilles sont encore très rares dans le sang. M. Chauveau a cité des exemples remarquables de ces derniers cas. M. Pasteur, frappé des propriétés aérobies du *b. anthracis*, avait pensé que la mort des malades est la conséquence d'une lutte engagée entre les microbes et les éléments anatomiques pour la possession des principes nutritifs et spécialement de l'oxygène. D'après cette hypothèse, l'animal charbonneux mourait d'asphyxie interne. Une étude attentive la fit reléguer au second plan. M. Chauveau, Toussaint et moi-même avons démontré que l'animal charbonneux possède encore au moment de sa mort assez d'oxygène dans le sang pour entretenir la vie. J'ai constaté de plus que les modifications de la respiration sont peu différentes dans les cas de charbon et de septicémie gangréneuse, bien que le microbe de l'une de ces maladies, le charbon, soit aérobie et celui de l'autre, la septicémie, soit anaérobie. On ne saurait douter que le *bacillus anthracis* enlève de l'oxygène à l'organisme ; mais la spoliation est insuffisante à entraîner la mort.

Ce n'est pas non plus parce qu'ils produisent çà et là des pustules, la diapédèse des leucocytes, que les microbes des maladies éruptives et ceux de la suppuration entraînent la mort. Si l'on envisage la nature des organes qui sont atteints et l'étendue des lésions dans ces organes comparativement à la partie qui reste saine, on est convaincu que les conditions à

l'entretien de la vie subsistent encore lorsqu'arrive le dénoûment fatal.

Ce n'est donc ni par leur présence, ni par les lésions matérielles qu'ils produisent que la plupart des microbes causent la mort des malades. On est d'accord aujourd'hui pour attribuer les accidents mortels à une intoxication de l'organisme par les sécrétions microbiennes.

On a parlé d'abord des *ptomaïnes*, mais à l'heure actuelle on attribue un rôle important aux substances précipitables par l'alcool, aux *diastases* ou ferments solubles, sur lesquelles j'ai été des premiers à appeler l'attention et à d'autres corps albuminoïdes mal définis.

Les diastases agissent exactement comme des ferments solubles, et un microbe peut en fabriquer plusieurs. Ainsi j'ai constaté que les sécrétions du *b. heminecrobiophilus* digèrent complètement la fibrine du sang, intervertissent le sucre candi, saccharifient l'amidon et saponifient les graisses.

Isolées, les ptomaïnes, les diastases et les autres produits albuminoïdes déterminent un trouble plus ou moins marqué des grandes fonctions et parfois la mort.

Ce n'est pas tout encore, les microbes, dans les milieux vivants où ils sont implantés, peuvent fabriquer des produits volatils, des carbures, voire même des gaz toxiques.

Toutes ces matières nocives sont d'abord déversées dans le sang et c'est par lui qu'elles sont distribuées aux éléments anatomiques. Il y a donc primitivement une véritable altération du sang dans les maladies virulentes. Par suite, avec les idées actuelles et la définition étymologique du mot septicémie, toute maladie virulente devrait être regardée comme une affection septique.

Cependant, telle n'a pas été l'intention du nosographe qui préconisa ce terme en médecine. Il est donc de plus en plus nécessaire d'en préciser et d'en restreindre la signification.

Dans cette voie, on a voulu réserver le nom de « septicémie » aux maladies générales infectieuses à marche rapide où la mort ne s'accompagne ni de pus, ni de métastase, ni de lésions accusées, externes et internes, c'est-à-dire à des maladies infectieuses *totius substantiæ*.

Cette limitation si elle était rigoureusement adoptée serait loin d'être satisfaisante. Par exemple, elle aurait l'inconvénient d'écarter du groupe des septicémies la maladie qui présente au plus haut point les caractères impliqués par le mot « septicémie ». Je veux dire la septicémie gangreneuse, puisque cette affection est regardée comme une putréfaction sur le vivant et qu'elle s'accompagne d'énormes accidents locaux et de lésions métastatiques (phlyctènes). En outre, elle obligerait à regarder comme deux maladies distinctes des formes pathogènes qui relèvent d'un seul microbe à des degrés différents de virulence. Ainsi, certain streptocoque sous un état particulier de virulence produit l'intoxication rapide, presque sans lésion, qui porte le nom de septicémie puerpérale; sous un autre état, il engendre chez les accouchées des foyers pyémiques plus ou moins nombreux. A s'en tenir à la définition précédente, cette forme ne mériterait pas le nom de septicémie.

On saisit immédiatement les défauts de semblable limitation. En écartant des septicémies certaines maladies accompagnées d'accidents pyogènes, on s'expose à faire des coupures irrationnelles.

On voulut aussi faire de septicémie le synonyme de putréfaction sur le vivant (Davaine). Mais il est facile de s'apercevoir que ce point de vue n'apporte pas pour cela plus de précision.

La putréfaction est un phénomène complexe auquel prennent part des microbes variés, les uns nocifs, les autres innocents pour l'homme, les uns aérobies, les autres anaérobies. De plus, elle n'exige pas nécessairement le concours de tous les microbes

que l'on peut rencontrer dans une putréfaction donnée. On remarquera, en outre, qu'un agent déterminé, très nocif pour l'homme ou les animaux, ne se trouve pas toujours et en tous lieux dans une même matière en putréfaction.

Davaine fut tenté de concevoir la septicémie de cette manière, parce qu'il avait déterminé des accidents mortels très prompts sur le lapin, en lui inoculant une toute petite quantité de sang de bœuf putréfié. Mais le microbe inoculé par Davaine et qui, en définitive, caractérise la maladie existe-t-il toujours dans du sang putréfié? Non. Vulpian et M. Chauveau ne purent jamais le rencontrer bien qu'ils se fussent placés dans des conditions semblables en apparence à celles que Davaine avait signalées.

De plus, la septicémie étudiée par Davaine est bien différente de celle que l'on provoque avec le vibrion septique, qui peut se trouver dans les matières putréfiées.

Que faire pour répondre au desideratum exprimé plus haut?

Il faut d'abord retirer du groupe des septicémies les maladies infectieuses générales avec signes d'intoxication, assez bien caractérisées d'autre part, pour avoir reçu des noms spéciaux : fièvres éruptives, fièvre typhoïde, diphtérie, tétanos, etc. Il faut également laisser de côté les maladies désignées jusque là sous le nom de septicémies, mais dont le virus est déterminé et dont la symptomatologie assez nette permet la création d'une appellation spéciale, par exemple l'ostéomyélite, la pyhémie. Il faut, au contraire, ranger dans les septicémies les affections où la destruction plus ou moins putréfactive des tissus se lie à des phénomènes toxiques graves et celles où ces derniers sont accompagnés de lésions matérielles presque nulles, et pour lesquelles un autre nom serait scientifiquement introuvable ou injustifié à l'heure actuelle. La septicémie de Davaine par exemple n'a aucun caractère dominant qui puisse la faire dénommer autrement.

Mais on ne doit pas oublier que, malgré ces restrictions, le mot septicémie a un sens très général, et que l'on aura mal défini une affection en lui donnant simplement cette appellation.

Pour donner à ce terme la précision désirable, il faut avoir soin de lui ajouter un qualificatif, tiré de l'un des caractères dominants de la maladie (septicémie gangréneuse, septicémie puerpérale) ou de son microbe producteur, ou bien le faire suivre du nom de l'observateur qui a étudié le premier ou le plus complètement l'affection visée. Ce qualificatif ne sera pas emprunté au nom d'une espèce animale, comme on l'a fait trop souvent, car la même septicémie peut attaquer plusieurs espèces, ou bien la même espèce est susceptible de contracter plusieurs septicémies. Davaine, Koch, Charrin ont décrit chacun une septicémie du lapin. Voilà trois maladies, qui auraient le même nom si l'on se contentait de qualifier la septicémie par l'animal sur lequel on l'a étudiée. Ce serait une confusion regrettable. En pareil cas, il vaut mieux qualifier la septicémie du nom de l'observateur et dire : septicémie de Koch, septicémie de Charrin, etc.

Enfin, autant que faire se pourra, au fur et à mesure des progrès de la science, on élaguera du groupe des septicémies, pour en faire une maladie indépendante ou la classer dans un autre groupe, toute affection qui sera suffisamment caractérisée et distinguée pour avoir sa place rationnelle et un autre nom dans la nomenclature nosologique.

Je fais donc des *Septicémies* un groupe absolument factice et temporaire, destiné à disparaître avec les progrès de la bactériologie, qu'il est impossible de définir exactement, mais qu'il est également difficile de supprimer aujourd'hui. C'est un groupe utile pour y ranger certaines maladies générales infectieuses qui, jusqu'à présent imparfaitement connues, n'ont pas encore été classées à leur véritable place, sous un nom spécial et précis.

Je n'étudierai pas le groupe entier des *Septicémies*, je me contenterai de deux affections qui sévissent sur l'homme et que l'expérimentation a le mieux étudiées : la septicémie gangréneuse et la septicémie puerpérale. La septicémie gangréneuse me servira de prétexte à dire un mot de maladies qui lui ressemblent par quelques symptômes frappants, mais qui au fond en sont différentes.

DEUXIÈME LEÇON

SEPTICÉMIE GANGRÉNEUSE

Historique. — Dénominations diverses. — Symptômes de la septicémie gangréneuse. — Durée, terminaison de la maladie. — Une observation de septicémie gangréneuse. — Lésions. — Du microbe présent dans celles-ci et parfois dans tout l'organisme.

La septicémie gangréneuse est une complication des accidents ou des opérations chirurgicales connue depuis longtemps, puisqu'elle a été décrite par Fabrice de Hilden, le 21 juillet 1607. Elle a souvent coïncidé avec d'autres affections, telles que la diphtérie, l'infection purulente, l'érysipèle, etc., qui ont masqué souvent sa nature. Aussi, pendant longtemps, la plus grande confusion a-t-elle régné dans cette partie de la pathologie.

En 1836, Boyer et Martin de Bazas attirèrent de nouveau l'attention sur cet accident des plaies.

En 1840, Renault, d'Alfort, publia un long travail expérimental et clinique sur la gangrène traumatique des animaux.

En 1850, la septicémie gangréneuse apparut de nouveau dans les publications scientifiques et dans l'enseignement officiel de la chirurgie humaine. Chassaignac fit sa thèse de concours sur ce sujet.

Pendant les vingt années qui suivirent la thèse de Chassaignac, elle fut étudiée par Maisonneuve (1853), Pirogoff (1854), Velpeau (1855), Salleron (1858, guerre de Crimée).

La guerre de 1870 fut le signal de nouvelles publications, car après le mémoire de Bottini (1871), nous voyons paraître

ceux de Maurice Perrin (1872), de Frery (1873), de Terrillon (1874), de Jubin (1876), de Moraud (1877), de Perret (1880, thèse d'agrégation).

A Lyon, la septicémie gangréneuse fut l'objet de plusieurs articles que lui consacrèrent les chirurgiens Poncet, en 1881, et D. Mollière, en 1881-82.

A cette époque et à l'occasion d'une sorte d'épidémie qui régna à l'Hôtel-Dieu, M. Chauveau et moi-même avons étudié cette affection et publié nos résultats à la Société des sciences médicales de Lyon et à l'Académie de Médecine. Ces résultats furent rassemblés dans la thèse de M. Courboulès faite en 1883 sous notre direction.

Depuis 1877, des recherches expérimentales et des observations cliniques ont été publiées collatéralement par M. Nepveu, M. Pasteur, M. Koch, MM. Roux et Chamberland, par M. Chauvel et M. Triffaud.

La septicémie gangréneuse a été désignée sous des noms différents :

Gangrène traumatique (Renault);

Gangrène foudroyante (Maisonneuve, Salleron, Perrin, Frery, Jubin, Mollière);

Œdème aigu purulent (Pirogoff);

Erysipèle traumatique (Velpeau);

Gangrène traumatique envahissante (Bottini);

Septicémie à forme gangréneuse (Terrillon);

Septicémie gangréneuse aiguë (Moraud);

Gangrène gazeuse (Poncet);

Œdème malin (Koch);

Septicémie gangréneuse (Chauveau et Arloing).

Cette nomenclature variée s'applique pourtant à une seule maladie. Pour ne laisser aucun doute dans l'esprit sur la nature de la complication que nous voulons étudier, nous allons la caractériser par les symptômes qu'elle revêt chez l'homme.

La septicémie gangréneuse se développe à la suite de plaies accidentelles ou de plaies opératoires, parfois insignifiantes, comme une injection hypodermique.

Les grands délabrements, les vastes contusions ne sont donc pas, comme on l'a dit, des conditions indispensables à l'apparition de la maladie; ce sont simplement des causes prédisposantes.

Dès que le germe septique est introduit assez profondément dans le tissu conjonctif, les accidents apparaissent, que la plaie soit minime ou considérable.

Généralement, 24 ou 36 heures après le traumatisme ou une intervention chirurgicale nécessitée par une affection plus ancienne (phlegmons, fistules, etc.), en un mot, 24 ou 36 heures après l'inoculation, les premiers symptômes apparaissent.

Comme ces signes initiaux ne se disposent pas toujours dans le même ordre successif, on a distingué deux formes. Dans l'une, la complication s'annonce par des phénomènes généraux graves; le malade est triste, anxieux, sa face est terreuse, ses yeux sont caves; il est pris de frissons; la température monte à 38°, 39°, puis 40°. Dans l'autre, les modifications locales attirent d'abord l'attention. La plaie est le siège d'une vive douleur, avec sensation de gonflement et de constriction. Les malades, persuadés que leur pansement, trop serré, est la cause de cette sensation, en sollicitent vivement l'ablation. Les phénomènes généraux éclatent ensuite; mais bien que se montrant un peu plus tard, ils sont les mêmes que dans la forme indiquée ci-dessus.

Il est à peine besoin d'ajouter que cette distinction est artificielle; elle n'a d'autre importance que de faciliter la description et le classement des symptômes. La maladie, en effet, est toujours identique à elle-même; seulement, dans certains cas, les substances toxiques peuvent se répandre dans l'orga-

nisme avant que des modifications importantes se soient établies dans la plaie.

Parmi les symptômes hâtifs, j'attirerai votre attention sur la *dyspnée*. Ce trouble, véritablement effrayant, survient au bout de quelques heures et dure autant que la maladie.

Localement, la plaie présente toujours du gonflement. Ce phénomène est surtout sensible lorsque le traumatisme a porté sur un membre; celui-ci augmente deux fois de volume en quelques heures. Simultanément, des stries grises et jaunâtres sillonnent les téguments, s'accusant de plus en plus, le long du trajet des vaisseaux, d'où résulte un aspect marbré de la peau caractéristique. Une sanie roussâtre ne tarde pas à s'écouler de la plaie, mêlée à des bulles de gaz qu'une pression convenable des régions voisines crépitantes chasse à l'extérieur.

La distension du membre par les liquides et les gaz s'étend graduellement et gagne peu à peu la racine de l'organe et même quelquefois le tronc. La percussion donne un son tympanique. La sanie s'écoule plus abondante; elle devient louche, grumeleuse; elle est remplie d'éléments mortifiés sans être purulente; elle exhale une odeur fort désagréable.

Les symptômes généraux s'accusent davantage; le facies devient alarmant; le corps se couvre de sueur; la température s'abaisse au-dessous de 37°; le délire s'empare du malade qui succombe bientôt dans le coma. Quelquefois la mort survient beaucoup plus hâtivement par syncope.

Il n'est pas rare de constater, au cours de la maladie, des accidents éloignés, tels que des plaques ou phlyctènes qui apparaissent çà et là dans plusieurs points du corps et principalement dans ceux où s'exercent des pressions. Ces phlyctènes, qui peuvent d'ailleurs apparaître autour de la plaie, atteignent quelquefois le volume d'un verre de montre. Elles sont pleines d'un liquide roussâtre ressemblant à du sang

défibriné; une fois rompues, elles laissent une tache rougeâtre formée par le derme dénudé. Je vous répète qu'il n'est pas rare de les constater en des points très éloignés de l'accident primitif; aucune traînée phlogosée ou autre ne les rattache à ce dernier.

La mort est la terminaison constante de la septicémie gangréneuse. On a bien cité quelques cas de guérison, mais ils se rapportent probablement à des affections qui s'accompagnent de la production de gaz, mais n'ont que des analogies avec la septicémie. Je vous raconterai plus tard que j'ai eu l'occasion d'étudier un cas semblable observé chez l'homme. D'ailleurs, il existe en pathologie vétérinaire des exemples de tuméfactions crépitantes curables dont la nature est mal connue : la tuméfaction appelée vulgairement charbon blanc, sur l'espèce bovine, guérit presque toujours, bien que donnant lieu à une abondante production de gaz.

En un mot, il existe des agents généralement peu dangereux dont les accidents peuvent se confondre avec ceux de la septicémie gangréneuse parce qu'ils résultent d'une sorte de fermentation sur le vivant.

Tous les moyens ont été tentés pour combattre l'affection qui nous occupe : débridements, incisions, lavages, injections antiseptiques, cautérisation, amputation au-dessus de la limite apparente des lésions, alcool à hautes doses, etc.

Tous se sont montrés inefficaces. Le territoire occupé réellement par le microbe dépasse toujours les bornes que le chirurgien peut assigner par l'examen de la région malade. De plus, l'agent est souvent répandu avec une grande rapidité partout, comme en témoignent les phlyctènes métastatiques.

La marche est essentiellement rapide, d'où le nom de *gangrène foudroyante* adopté par quelques auteurs. La mort survient au bout de 24 à 50 heures et quelquefois plus hâtive-

ment. Salleron et Frery ont cité des cas consécutifs à des blessures de guerre, et dans lesquels par conséquent la date de l'inoculation était bien précise, dont la durée a été de 5 à 8 heures.

La mort survient alors brusquement par syncope, suite d'un empoisonnement rapide par les substances solubles émanées du foyer septique.

Au point de vue du siège, je ne ferai qu'une remarque : c'est que la septicémie gangréneuse n'a jamais été mentionnée à la suite des plaies contuses du cuir chevelu.

Pour mieux fixer dans votre esprit les symptômes de cette affection, que beaucoup de personnes aujourd'hui n'ont pas l'occasion d'observer, en raison de sa rareté, je vais citer *in extenso* une observation typique que j'emprunterai à la thèse de M. Courboulès.

Amputation de la jambe pour écrasement du pied (Accident de chemin de fer). — *Septicémie gangreneuse.* — M. B..., employé de chemin de fer, 26 ans, est entré dans le service de D. Mollière, le 8 juin 1883.

Le matin, à 3 heures, en voulant prendre le train à Givors, cet homme glissa sur le marchepied et son pied gauche fut écrasé par une roue de wagon.

On l'amène à 9 heures, après qu'il a perdu beaucoup de sang ; il est tellement faible qu'on décide l'amputation immédiate sans anesthésie. — L'opération est rapidement exécutée à 4 cent. au-dessus des malléoles. — Hémostase. — L'opéré ne perd pas un dé à coudre de sang. — Quelques points de suture. — Les téguments de la jambe ont leur aspect habituel. — L'ecchymose remonte jusqu'au niveau du point amputé.

Le soir un peu de douleur; T.R. = 38°4. — Légère agitation. — Pas d'appétit. — Faciès assez bon. — Soif vive. — Alcool à discrétion.

9 Juin.— Agitation plus accentuée vers le soir.— Douleur excessivement vive dans le moignon ; le blessé croyait à une compression trop forte, et voulait à chaque instant défaire les pièces du pansement. — Vers 6 heures du soir, la douleur ne fait que s'accentuer. — Le malade devient ivre, mais conserve toutes ses facultés.

10 Juin. — La douleur étant aussi forte, on défait le pansement. — Imminence de sphacèle. — Un peu de sonorité jusqu'au niveau de la rotule. — Cautérisation large, profonde des téguments et des surfaces amputées jusqu'à l'intérieur du tibia. — Le soir, douleur intolérable; un peu de dyspnée. — Le faciès devient anxieux. — Pas d'obnubilation de l'intellect.

11 Juin. — Pansement le matin. — Sonorité jusqu'à la racine de la cuisse; quelques phlyctènes brunâtres se montrent sur la jambe, surtout à la partie externe. — La douleur a complètement disparu. — Dyspnée très vive. — Intelligence parfaitement conservée. — Pas d'ébriété.

Le soir, la zone brunâtre s'est élevée jusque sur la partie moyenne de la cuisse; les phlyctènes sont assez larges, brunâtres mais flétries et contiennent peu de liquide. On en a extrait cependant avec des tubes capillaires. — Dyspnée toujours vive. Aucun trouble de l'intelligence jusqu'à la mort qui a lieu vers 1 heure du matin. Aux derniers moments, agitation vive. — Chute à bas du lit. — Mort en pleine connaissance.

A l'autopsie : on note un gonflement considérable du corps ; l'emphysème s'étend à tout le tissu cellulaire; la sérosité et le sang examinés au microscope contiennent les microbes de la septicémie gangréneuse.

Ajoutons quelques détails concernant les *lésions*.

La production de gaz continue après la mort, surtout en été, à tel point que le cadavre prend un aspect monstrueux; parfois il n'y a plus aucune démarcation entre le cou et le tronc. Si on perce la peau ainsi distendue, on entend s'échapper des bulles de gaz que l'on *peut* enflammer au contact de l'air et qui brûlent avec une teinte bleuâtre.

La putréfaction est extrêmement rapide; aussi la meilleure étude des lésions locales a-t-elle été faite sur les membres malades amputés.

A part les marbrures ecchymotiques qui suivent le trajet des vaisseaux, la teinte bronzée, les phlyctènes et l'infiltration séreuse de sa couche profonde, la *peau* n'est pas altérée, sauf quelques petits lambeaux mortifiés au voisinage de la plaie.

Le tissu conjonctif sous-cutané et intermusculaire est infiltré d'une sérosité roussâtre, mélangée à des gaz, formant un œdème citrin qui se vide peu à peu par la surface de section. Outre les bulles de gaz, on voit quelquefois dans ce tissu de véritables poches gazeuses, surtout au voisinage des gros troncs nerveux et des grosses branches artérielles, c'est-à-dire aux points où le tissu conjonctif est accumulé. Les éléments du tissu conjonctif et du tissu adipeux sont dissociés; les cellules conjonctives ont leurs prolongements rompus, la graisse est remplacée

dans les cellules par des granulations. On ne trouve jamais de pus.

Les muscles infiltrés sont plus pâles, plus mous qu'à l'état normal, faciles à dissocier. Le sarcolemme des fibres est détruit çà et là; la substance contractile fait défaut en plusieurs points; cependant, d'une façon générale, le muscle a conservé sa structure normale. On voit également dans les masses musculaires quelques petits foyers hémorragiques très circonscrits, comme des infarctus, produits par la rupture de capillaires.

Le périoste est infiltré de sérosité dans ses parties les moins serrées; des gaz peuvent même s'accumuler entre sa couche profonde et le tissu osseux, et en amener le décollement.

Je répète que ces lésions, qui ont été bien étudiées sur des membres amputés, sont masquées sur le cadavre par la rapidité de la décomposition. Prématurément, l'épiderme se décolle sous l'influence du moindre frottement; les veines superficielles sont saillantes, violacées; les vaisseaux superficiels ou profonds sont parsemés de bulles qui interrompent la masse sanguine de distance en distance; le cœur est souvent rempli de gaz; le sang qu'il contient est mou, diffluent. Dans les grandes cavités du tronc et de l'abdomen, qui exhalent à l'ouverture une odeur repoussante, les séreuses sont injectées et décollées par les gaz; les poumons sont congestionnés et emphysémateux; le foie est pâle et ramolli, ses cellules sont en dégénérescence granulo-graisseuse; la rate est molle et crépitante; les reins ont subi la dégénérescence comme après certains empoisonnements aigus et présentent quelques foyers apoplectiques.

Connaissant les symptômes et les lésions de la septicémie gangréneuse, nous allons chercher leur agent producteur.

Un examen microscopique suffit pour faire constater la présence de microbes dans les phlyctènes, dans la sérosité qui infiltre le tissu conjonctif, dans les lambeaux mortifiés, dans

les séreuses et parfois dans le sang. Ces microbes avaient été fort mal décrits avant nos premières recherches remontant à 1878.

Dans la sérosité roussâtre des phlyctènes, on voit des bacilles pourvus ou non d'une spore préterminale, doués d'une grande mobilité. Les individus non sporulés ont 0,018 μ à 0,030 μ de longueur sur 0,012 à 0,015 μ de largeur, sans traces de segmentation. Les individus sporulés, plus courts, plus trapus, n'ont guère que 0,006 à 0,010 μ de longueur; la spore y occupe une des extrémités habituellement renflée pour la recevoir.

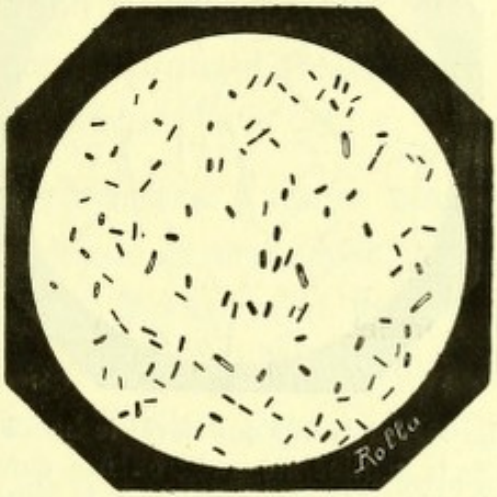

Fig. 42. — Formes diverses présentées par le bacille de la septicémie gangréneuse dans la sérosité des phlyctènes de l'homme et dans le tissu conjonctif inter-musculaire de l'homme ou du cobaye (Grossissement, 400 D.).

Dans la sérosité du tissu conjonctif, on rencontre les deux formes précédentes avec prédominance des formes asporulées. Quelques individus sont même longs, ressemblant beaucoup à ceux du charbon, avec cette différence toutefois que le *bacillus anthracis* est rarement articulé sur le vivant et surtout n'y prend jamais de spores, tandis que le bacille de la septicémie dans ce lieu est assez souvent articulé. Quelques bacilles sont inclus entièrement ou partiellement dans des cellules migratrices ou fixes du tissu conjonctif, ou engagés à l'intérieur des fibres musculaires.

Dans les lambeaux mortifiés, les bacilles fourmillent, affectant principalement la forme courte et trapue, avec ou sans spores.

Dans les séreuses, notamment dans le péritoine, autour du foie, on constate la présence d'individus grêles et longs. Ils paraissent homogènes à l'état frais; mais ils sont poliarticulés,

comme on le voit très bien après dessiccation et coloration. On peut faire d'excellentes préparations, en étalant sur des lamelles de verre les éléments que l'on recueille à la surface du foie ou sur la face inférieure du diaphragme, à l'aide d'un pinceau. Quand ces préparations sont séchées et colorées au violet de gentiane, par exemple, on voit admirablement, mélangés aux

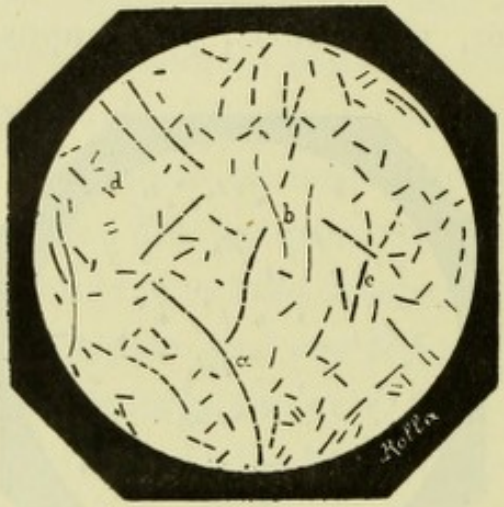

Fig. 43. — Formes que revêt le bacille de la septicémie gangréneuse dans le péritoine du cobaye, à la suite d'une inoculation pratiquée à la cuisse (Grossissement, 400 D.).

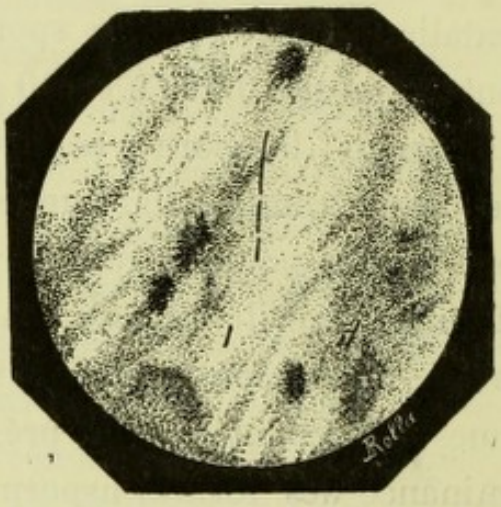

Fig. 44. — Quelques bacilles de la septicémie gangréneuse dans une préparation desséchée et colorée, faite avec le sang d'un cobaye mort de cette maladie (Grossissement, 400 D.).

cellules endothéliales détachées de la séreuse, des bacilles homogènes ou bi, tri et poli-articulés, droits ou légèrement infléchis.

Dans le sang, les bacilles sont très rares, au moment de la mort ; ils y pénètrent ensuite sous l'aspect des formes courtes et moyennes ; on y trouve aussi quelquefois des formes longues, mais jamais nous ne les avons vues à l'exclusion des courtes.

TROISIÈME LEÇON

SEPTICÉMIE GANGRÉNEUSE (*suite*)

Inoculation de la septicémie gangréneuse dans le tissu conjonctif. — Expériences de Bottini et de Tédenat. — Expériences systématisées de Chauveau et Arloing. — Des animaux sur lesquels évolue la septicémie gangréneuse. — Comparaison des différentes voies d'inoculation. — Observations importantes faites à ce propos.

L'inoculation était la première expérience à tenter pour se renseigner sur la nature de la septicémie gangréneuse.

A ma connaissance, c'est Bottini, de Novare, qui fit la première inoculation de septicémie gangréneuse (je dis septicémie gangréneuse et non septicémie ou septicémie expérimentale). Il a opéré sur le lapin et le cobaye en introduisant soit dans un godet creusé au sein du tissu conjonctif, soit dans le long trajet hypodermique d'une seringue à injection, de la sérosité exprimée de deux membres amputés pour cause de gangrène envahissante. Il a minutieusement décrit, de la manière suivante, les lésions et les troubles physiologiques qu'il a provoqués.

« Pour ces expériences, je me suis servi de l'inoculation hypodermique, ainsi que de l'inoculation par une blessure artificielle, du liquide exprimé de fragments mortifiés de membres amputés pour cause de gangrène envahissante.

« Les incisions furent pratiquées de préférence sur le dos des cobayes et la substance infectante déposée sous les lambeaux de ces plaies.

« Trois ou quatre heures après l'inoculation, la plaie se gonfle, ses lèvres deviennent jaunâtres; la pression révèle une crépitation emphysémateuse sensible; les points de suture tombent

d'eux-mêmes et il en résulte un écoulement abondant de sérosité citrine assez visqueuse.

« Plus tard, il se dégage de la plaie une odeur fétide, identique aux exhalaisons de la gangrène envahissante; les bords se sphacèlent, le fond devient œdémateux et gris rougeâtre, transformant ainsi l'incision en une vaste solution de continuité d'un aspect *sinistre*.

« Au 2e jour, le bord de cette plaie se relève d'un cercle chaud et assez douloureux, dû à la pullulation des bourgeons charnus, barrière vivante destinée à arrêter la propagation du mal.

« Les inoculations avec la seringue de Pravaz chargée de liquide putride furent pratiquées dans le tissu conjonctif sous-cutané de l'abdomen.

« Elles occasionnèrent une mortification plus ou moins diffuse des parties molles tapissant la zone contaminée. Pour ne point soulever la peau et éloigner les chances de gangrène par arrêt mécanique de la circulation, nous nous bornons à injecter un seul gramme de liquide, excluant ainsi certaines vraisemblances que les phénomènes observés puissent avoir quelque rapport avec la quantité matérielle de liquide injecté.

« Peu de minutes après l'infection, l'animal se cache et reste immobile, donnant pendant quelques heures des signes non équivoques d'une grande prostration des forces. On le fait difficilement marcher, malgré de brusques incitations; parfois, il fait quelques pas chancelants, puis il tombe sur le flanc; il n'émet aucune plainte et a plutôt l'apparence de la stupeur ou d'endurer une profonde souffrance.

« Une heure après l'expérience, la température s'élève de 1 à 2 degrés, puis décroît sensiblement et se fixe après 24 heures; la respiration est accélérée, ensuite visiblement haletante; l'animal refuse les aliments et les boissons; quelquefois il est pris de soubresauts musculaires, d'autres fois les poils se hé-

rissent et les membres s'agitent comme si l'animal était pris d'un accès de fièvre.

« Deux heures environ après une injection, quelques sujets ont d'abondantes déjections alvines; d'autres, au contraire, des vomituritions baveuses. Des phénomènes adynamiques sont communs à tous les animaux; pourtant ils sont plus ou moins accentués selon la taille et la vigueur des sujets.

« Les effets locaux des injections ne sont pas identiques tant sur les animaux de la même espèce que sur ceux d'espèces différentes. Ainsi sur les chiens, certaines injections sont suivies de vastes destructions gangréneuses, tandis que d'autres, pratiquées cependant avec le même liquide et d'après le même procédé, déterminent une réaction locale insignifiante.

« Sur les lapins, par contre, les phénomènes locaux sont moins éclatants, tandis que les troubles adynamiques sont très prononcés. Cependant, je dois dire que je n'ai employé ces animaux qu'en second lieu, c'est-à-dire lorsque j'avais déjà pratiqué beaucoup d'injections sur le chien et que le liquide avait perdu en grande partie sa propriété virulente.

« Dans un second groupe d'expériences exécutées avec le suc tiré du second cas clinique, j'eus constamment l'inflammation et la chaleur de la mortification jusqu'à la mort de l'animal, qui arrivait d'ordinaire, pour les robustes et jeunes lapins, le deuxième jour après l'inoculation. Sur un seul lapin que j'ai inoculé à la face interne de la cuisse droite avec un gramme de liquide, le processus de mortification a semblé s'arrêter au 2e jour; mais, plus tard, il reprit en s'étendant au ventre, au point de tuer l'animal. »

Tels sont les résultats très intéressants obtenus par Bottini; d'où se dégage un fait curieux, savoir, que les premiers accidents consécutifs à l'inoculation ont une grande tendance à la guérison, lorsque la sérosité infectante est simplement déposée dans un godet cutané peu profond.

En 1879, M. Tédenat, à Lyon, inocula avec succès la sérosité des phlyctènes et la sérosité inter-musculaire de deux cas observés, l'un dans le service de M. Ollier, l'autre dans celui de D. Mollière. La sérosité pure ou diluée, additionnée d'eau ou de liquides antiseptiques, était inoculée à des cobayes qui moururent avec les lésions classiques. La présence des antiseptiques déterminait un retard dans l'éclosion des accidents.

L'inoculabilité de la septicémie gangréneuse était donc acquise en 1879. En reprenant ces recherches, M. Chauveau et moi nous n'avons donc pas eu l'intention d'établir ce fait, mais celle d'en étudier les détails, ceux-ci pouvant fournir de précieux renseignements sur la nature et la pathogénie de la septicémie gangréneuse. Autrement dit, nous avons soumis au contrôle d'une expérimentation étendue, méthodique et raisonnée, les notions connues à cette époque.

Au début, nous avons *déterminé les espèces animales propres à l'inoculation.*

Un grand nombre d'espèces parmi celles qui servent aux études de laboratoire peuvent contracter *expérimentalement* la septicémie gangréneuse.

Si l'on se proposait de les ranger par ordre de réceptivité, on obtiendrait le tableau suivant :

Homme

1 Cheval (Renault, 1840).
2 Ane.
3 Mouton.
4 Porc.
5 Chien.
6 Chat.
7 Cobaye.
8 Rat blanc.
9 Lapin (réceptivité moyenne).
10 Poulet.
11 Canard.

L'intérêt de cette détermination n'est pas seulement absolu; il résulte surtout de la comparaison du domaine de cette septicémie avec celui des autres affections qui reçurent aussi le nom de septicémie ou bien de celles qui présentent des symptômes, comme la production de gaz par exemple, ana-

logues à ceux de la septicémie gangréneuse. Ainsi la *septicémie expérimentale* ou *de Coze et Feltz et Davaine* peut s'inoculer aux animaux suivants, qui sont, par ordre de sensibilité :

Le lapin (très sensible).
La souris (très sensible).
Le cobaye (peu sensible).
Le rat (très peu sensible).

Elle n'a aucune action sur :

Le mouton (Colin).
Le poulet (Davaine).
Le pigeon (Davaine).

Elle pourrait, en outre, se manifester spontanément sur la vache (Magne, Davaine).

Le charbon symptomatique a beaucoup d'analogies avec la septicémie gangréneuse ; mais les animaux sur lesquels on le fait évoluer artificiellement ne sont pas les mêmes que ceux sur lesquels on transmet expérimentalement la maladie qui nous occupe ou bien ne sont pas rangés dans le même ordre. Les six espèces sensibles au charbon symptomatique seraient rangées dans l'ordre suivant :

1° Bœuf. } très sensibles.
2° Mouton. }
3° Cobaye. }
4° Rat blanc, réceptivité moyenne.
5° Solipèdes. } à peine sensibles.
6° Lapin. }

On voit donc, par la simple comparaison de ces tableaux, que les trois affections sus-indiquées ne déterminent pas les mêmes réactions sur les espèces animales. Cela suffit pour en faire trois maladies différentes.

Il n'y a pas très longtemps que l'on a compris l'importance des inoculations pratiquées sur plusieurs espèces dans le but d'établir un diagnostic différentiel. Cette pratique est pourtant nécessaire dans les cas où l'on ne tombe pas d'emblée sur une

espèce sensible au virus que l'on étudie, et utile surtout lorsqu'on examine des affections voisines ou analogues. Les inoculations multiples et variées sont d'autant plus précieuses que le rapprochement zoologique des espèces n'en peut pas faire prévoir les résultats.

Je vais enfin vous citer un fait intéressant et instructif au point de vue de l'étude des maladies virulentes en général. Le virus de la septicémie gangréneuse introduit dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille est très bien toléré par cet animal tant qu'on le laisse dans les conditions ordinaires; mais si on chauffe à 26° ou 28° l'aquarium qui contient la grenouille, celle-ci meurt au bout de 2 ou 3 jours et vient surnager à la surface toute gonflée de gaz. A l'autopsie, on constate des formes courtes du bacille de la septicémie gangréneuse pullulant dans les sacs lymphatiques, et ces microbes inoculés au cobaye le tuent avec les symptômes habituels de la septicémie.

Nous avons ensuite varié le mode d'introduction du virus, pour connaître les modifications ainsi apportées aux manifestations de son activité.

Pour cela, il nous fallait un terme de comparaison ; nous l'avons choisi dans les effets de l'inoculation de 2 à 5 gouttes de virus dans le tissu conjonctif, au fond d'un long trajet à l'abri de l'air. Sauf les troubles adynamiques et la diarrhée séreuse, nous observâmes chez les animaux récepteurs les symptômes décrits plus haut par Bottini. Nos expériences différaient de celles de l'auteur italien par les doses de virus que nous avons employées. Bottini inoculait des doses énormes, jusqu'à 1 centimètre cube sur le cobaye. C'est probablement à cette particularité qu'il faut attribuer les troubles adynamiques et la diarrhée séreuse qu'il a toujours observés.

Habituellement, nous avons inoculé dans le tissu conjonctif de la cuisse.

Infecté de cette manière, le mouton boite dès le lendemain

de l'opération. Il présente de l'empâtement autour du tendon d'Achille. Le surlendemain, le membre inoculé est chaud, tuméfié; l'animal est triste; il marche sur trois jambes; il souffre beaucoup au moindre attouchement. Des phlyctènes se montrent à la face interne du membre et l'on peut constater à cette période la crépitation et la sonorité des parties envahies. Les phlyctènes crèvent spontanément ou sont ouvertes par l'animal. L'œdème s'étend à une grande distance sous le ventre. Les gaz, au contraire, distendent la région fessière. Enfin l'animal meurt. Le mouton présente, en somme, une infiltration gazeuse et séreuse absolument comme l'homme et le cobaye.

Chez les solipèdes, la marche de la maladie est la même. Elle est plus rapide proportionnellement sur le cheval que sur l'âne.

Les gaz existent chez toutes les espèces, en quantité d'autant plus grande que la marche de la maladie est plus lente.

Pourtant sur les oiseaux, on obtient plutôt un œdème citrin extrêmement abondant qu'une infiltration gazeuse.

La température, élevée au début, s'abaisse toujours à la fin de la maladie. Citons comme exemple les modifications thermiques observées sur un âne inoculé dans le tissu conjonctif et chez lequel la maladie évolua avec une certaine lenteur.

L'inoculation eut lieu le 12 novembre 1881 ; la température initiale était 37°,5.

12 novembre.....		37°5	17 novembre.....		39°3
13	—	37°7	18	—	38°9
14	—	37°7	19	—	37°2
15	—	38°9	20	—	35°8
16	—	39°3		Mort.	

La température s'élève à 40° et au delà chez le mouton.

La durée de la maladie expérimentale varie suivant les espèces animales, la dose de virus employée et le point où l'inoculation est pratiquée. Lorsque l'injection est faite par in-

jection dans le tissu cellulaire, le cobaye survit 24 à 36 heures ; le chien, 4 à 6 jours ; l'âne, 2 à 8 jours ; le mouton, 2 à 8 jours et souvent plus.

Je parlerai plus loin de l'influence des doses et du mode d'introduction, la maladie pouvant, selon les cas, revêtir quelquefois un type chronique et devenir méconnaissable cliniquement et expérimentalement.

Aux lésions déjà signalées par Bottini sur les animaux ou notés sur l'homme, nous ajouterons quelques particularités intéressantes.

Chez le mouton qui succombe à la septicémie expérimentale, on rencontre des épanchements dans les grandes séreuses du tronc. Or, l'épanchement occupe surtout le péritoine si l'inoculation a été faite à un membre postérieur, et principalement la plèvre et le péricarde lorsque le virus a été inséré sur le train antérieur. La localisation reste la même que ci-dessus lorsque le virus est injecté dans la veine saphène ou dans la veine jugulaire, à dose massive.

Si on examine attentivement le système musculaire, on aperçoit çà et là, mais en nombre assez restreint, des taches rougeâtres plus ou moins ecchymotiques. Une incision faite à leur niveau montre qu'elles s'enfoncent à une certaine profondeur dans le muscle. Elles révèlent donc des foyers métastatiques au sein desquels la pulpe musculaire, inoculable, renferme des microbes spécifiques.

Nous avons constaté que l'envahissement du sang par les microbes après la mort est relativement lent, aussi les muscles qui paraissent intacts sur le cadavre ne sont-ils pas virulents. Lorsqu'on veut obtenir une grande quantité de sérosité active, absolument pure, on n'a qu'à inoculer un mouton au cou et à recueillir le liquide contenu dans les plèvres ou le péricarde au moment de la mort; on est certain de cette façon qu'aucun germe adventice n'est venu s'ajouter au virus.

En résumé, l'inoculation de la septicémie gangréneuse faite profondément dans le tissu conjonctif reproduit exactement chez les espèces sensibles au virus les symptômes cliniques observés chez l'homme.

Pourvus d'un terme de comparaison, étudions l'influence exercée sur les effets du virus par les autres voies d'inoculation.

Commençons par la voie veineuse. A la même dose que dans le tissu conjonctif, c'est-à-dire à la dose de 2 à 40 gouttes, suivant l'espèce et la taille, la mort ne survient jamais ; les effets immédiats sont presque insignifiants, et les suites très simples, à la condition absolue que le virus ne tombera pas dans la gaîne du vaisseau. Par exemple, un âne reçoit dans la veine jugulaire 2 centimètres cubes de la même sérosité, qui, inoculée dans le tissu conjonctif, avait tué un sujet de cette espèce en 8 jours; cet animal présente simplement une très légère modification de la température, ainsi qu'on peut le voir sur le tableau ci-dessous :

12	novembre....	temp.	37°4	17	novembre....	temp.	37°7
13	—	—	37°4	18	—	—	37°5
14	—	—	37°4	19	—	—	37°5
15	—	—	37°4	20	—	—	37°5
16	—	—	37°7				

Cette expérience brièvement résumée se passe de commentaires.

Voici un chien qui a été inoculé dans la veine jugulaire, il y a longtemps déjà, par M. Courmont en vue d'une expérience graphique, avec la dose énorme de 162 centimètres cubes d'une culture pure virulente dont quelques gouttes suffisaient à tuer en peu d'heures un cobaye inoculé dans le tissu conjonctif. Ce chien, comme vous le voyez, est bien portant, et j'ajouterai en passant aujourd'hui qu'il est réfractaire à l'inoculation sous-cutanée. Il a pu résister à l'introduction de 4 centimètres cubes de sérosité virulente de cobaye dans son tissu conjonctif.

Nous avons obtenu les mêmes résultats par l'injection intra-artérielle.

Les injections intra-artérielles sont difficiles sur les petits animaux ; pour les pratiquer, il vaut mieux se servir d'un âne. On dénude la carotide et on injecte le liquide dans le système artériel au moyen d'une canule très fine, avec une grande lenteur, pour ne pas faire arriver les toxines en trop grande quantité à la fois dans le cerveau, car elles pourraient alors amener des troubles prompts et graves. Lorsqu'on retire la canule, le sang ne s'échappe pas par l'orifice, et l'animal se porte en apparence aussi bien que s'il n'avait subi aucune opération.

Nous avons encore essayé d'infecter les animaux par les voies respiratoires et nous avons constaté la même tolérance que par les deux voies précédentes, à condition d'éviter avec soin l'inoculation du tissu conjonctif péri-trachéal. Un âne qui avait reçu 60 gouttes de virus dans les voies respiratoires présenta simplement une légère élévation de température (0°,3).

Les voies digestives paraissent également peu favorables à la reproduction de la maladie.

Nous avons vainement essayé d'infecter des cobayes en les nourrissant avec de l'avoine arrosée de suc musculaire et même avec des cadavres de septicémiques, bien qu'ils s'attaquassent plus volontiers aux lésions. Disons toutefois qu'il est difficile de savoir exactement la dose de virus qui est introduite par cette voie.

Nous avons enfin arrosé avec de la sérosité virulente des plaies exposées, vives et bourgeonnantes. Un âne dont la température était de 37°,5 supporta l'ablation totale du splénius. Pendant que la plaie était saignante, on l'arrosa avec 2 centimètres cubes de sérosité virulente. Le virus coula sur la tranche du muscle et sur les interstices conjonctifs.

Le lendemain, on constatait un peu de gonflement autour de la lésion, et une température centrale de 37°,8.

Deux jours après, la plaie étant rosée, légèrement gonflée, non crépitante, on l'arrosa de nouveau avec 3 centimètres cubes de la même sérosité ; température, 37°,4.

Le troisième jour, on observa une minime infiltration sous-cutanée et intra-musculaire; la température s'était élevée à 38°,2 ; l'état général était bon.

Le huitième jour, la plaie se cicatrisait régulièrement.

Le tissu conjonctif mis à nu et largement au contact de l'air, dépourvu de parties mortifiées, n'est donc pas un terrain favorable à l'implantation de la septicémie gangréneuse. Le virus n'est dangereux que si on l'introduit au fond d'un tunnel creusé dans le tissu conjonctif.

Ce fait, très important, pouvait être entrevu après les expériences de Bottini ; mais il n'a été décelé manifestement qu'à la suite des études comparatives des divers modes d'inoculation poursuivies spécialement dans notre travail avec mon maître, M. Chauveau.

QUATRIÈME LEÇON

SEPTICÉMIE GANGRÉNEUSE (*suite*)

Influence de la dose sur les suites de l'inoculation. — Étude sur le lapin, le cobaye, le mouton et l'âne. — Inoculation de dedans en dehors; influence de la déchirure des vaisseaux sanguins. — La mortification des tissus est une cause adjuvante de la septicémie gangréneuse. — Transmission de la maladie du fœtus par la mère. — La septicémie gangréneuse peut revêtir la forme chronique.

Après avoir pris pour terme de comparaison l'introduction du virus de la septicémie gangréneuse, à faible dose, dans le tissu conjonctif, à l'abri de l'air, j'ai montré les résultats intéressants de l'inoculation tentée par d'autres voies. Je vais maintenant vous entretenir de l'influence exercée sur les résultats par l'introduction de doses différentes de virus dans le tissu conjonctif et dans le sang.

A M. Chauveau revient l'honneur d'avoir appelé l'attention, en général, sur l'importance des doses dans les résultats d'une inoculation virulente. Cette influence lui apparut évidente, lorsqu'il tenta d'inoculer le charbon aux moutons d'Algérie naturellement très peu sensibles à l'infection charbonneuse. Il constata qu'un petit nombre de bacilles étaient sans effet, tandis qu'un nombre considérable parvenaent à triompher de la résistance de l'organisme de ces animaux. La preuve était palpable, tangible pour ainsi dire, étant données les doses relativement énormes avec lesquelles il fallait opérer. Néanmoins, une école bactériologique célèbre resta pendant longtemps incrédule, objectant que les microbes se multipliaient dans

l'économie et devaient rapidement infecter l'animal, quelle que soit la dose introduite par inoculation.

On ne savait pas à cette époque aussi bien qu'aujourd'hui que l'organisme a des moyens de résister à ses agresseurs et que ces derniers succombent dans la lutte s'ils sont en petit nombre. Le fait était alors inexplicable, pourtant ce n'était pas une raison pour le nier. Actuellement tout le monde accepte l'opinion de M. Chauveau.

Nous cherchâmes, à l'époque de nos expériences, une nouvelle preuve de la variation des effets suivant la dose, dans l'étude de la septicémie gangréneuse. Nous fîmes pour cela des inoculations dans le tissu conjonctif.

Or, pour insérer une très petite quantité de virus, on peut se servir de la lancette. Les inoculations à la lancette donnent des résultats immédiats constamment négatifs; cependant les animaux finissent par mourir, vers le 20ᵉ jour, mais sans lésions appréciables et, de plus, sans que leurs humeurs soient virulentes. Ce fait extrêmement curieux n'est pas unique; je l'ai vu se reproduire avec d'autres virus; on ne peut l'expliquer qu'en admettant l'insertion d'une toxine agissant à la manière d'un ferment soluble qui demande plusieurs jours pour produire des troubles mortels.

Si on substitue à l'inoculation à la lancette l'injection au moyen d'une seringue on peut doser exactement le virus que l'on introduit dans le tissu conjonctif.

On peut effectivement inoculer avec précision une goutte, deux gouttes, etc. En outre, aucune parcelle de virus ne se perd. Le lapin qui ne reçoit qu'une seule goutte de virus meurt vers le 4ᵉ jour; celui qui en reçoit 5 gouttes meurt le lendemain de l'inoculation.

Bien entendu, la dose est proportionnelle à la richesse en microbes et non pas seulement au volume du liquide employé. On peut donc la faire varier en diluant le virus. Nous avons vu

un lapin qui avait reçu sous la peau une goutte de sérosité péritonéale d'un mouton, mort de septicémie gangréneuse, périr en deux jours, tandis qu'un autre animal, de même taille, qui avait reçu 1/24e de goutte de la même sérosité diluée survivait à l'infection.

Nous citerons une expérience plus importante faite sur le cochon d'Inde.

Neuf cobayes, répartis en trois lots égaux, reçoivent :

Ceux du 1er lot, 5 gouttes de virus pur sous la peau.
Ceux du 2e lot, 5 gouttes de virus dilué à 1/6.
Ceux du 3e lot, 5 larges inoculations à la lancette dans l'hypoderme.

Les trois derniers et un de ceux qui avaient reçu le virus dilué à 1/6 survécurent à l'inoculation. Les autres succombèrent. L'influence de la dose ressort là d'une manière manifeste.

On peut la mettre encore plus en relief, en choisissant l'inoculation dans les veines.

La voie intra-veineuse offre, en effet, plus de tolérance au virus; les doses employées seront plus considérables et les différences plus manifestes.

Nous choisissons trois lapins et nous injectons dans la jugulaire :

Au n° 1, 2 gouttes de sérosité péritonéale du mouton.
Au n° 2, 5 — — —
Au n° 3, 10 — — —

On constate immédiatement, sur tous les sujets, de la tristesse et de l'agitation du flanc. Le 2e et le 3e jour, les nos 2 et 3 succombent et présentent de belles lésions généralisées aux séreuses, mais pas de lésions dans les muscles. Au contraire, le n° 1 inoculé seulement avec une goutte de sérosité a survécu.

Trois autres lapins reçoivent 3 gouttes de sérosité et survivent tous.

Trois gouttes, telle paraît être la dose maximum de sérosité

péritonéale que peut supporter le lapin par inoculation intra-veineuse.

Un essai fut tenté sur six moutons qui reçurent en injection dans la jugulaire :

Le n° 1.....	1 centimètre cube de sérosité.		
Le n° 2.....	2 centimètres cubes		—
Le n° 3.....	4	—	—
Le n° 4.....	5	—	—
Le n° 5.....	8	—	—
Le n° 6.....	10	—	—

Les n^os^ 1 et 2 ne s'aperçurent pas de l'inoculation; les n^os^ 3 et 4 furent pris de tristesse et de frissons, mais se remirent promptement; quant aux n^os^ 5 et 6, ils moururent avec des lésions caractéristiques dans les séreuses.

Le mouton ne succombe donc qu'après avoir reçu 8 à 10 centimètres cubes de sérosité dans le système veineux. Si l'on reste au-dessous de cette dose, on provoque simplement une maladie générale éphémère.

Nous poursuivîmes notre démonstration jusque sur les animaux solipèdes. Quatre ânes lui furent consacrés :

Les n^os^ 1 et 2 reçurent.....	2 et 10 cent. cubes de sérosité dans le jugulaire.			
Le n° 3 reçut.....	20	—	—	—
Le n° 4 —	—	35	—	—	—

Les deux premiers ne ressentirent aucun trouble digne d'être mentionné; le troisième présenta des frissons et de la tristesse; le quatrième parut accablé. Pendant la première heure qui suivit l'injection, sa respiration devint plaintive et accélérée; il transpira abondamment; le pouls passa à 120; la prostration fut extrême; le sujet se coucha sur le sol. Plus tard, le pouls retomba à 80, la respiration à 40; la peau devint sèche. L'état resta alarmant pendant deux jours. Enfin les forces se relevèrent. Il est probable que nous étions arrivés à la limite des doses compatibles avec la résistance de l'âne. Quelques gouttes de plus, l'animal était probablement enlevé.

Ce résultat semblera peut-être surprenant si on se souvient qu'un chien inoculé par M. Courmont résista à l'injection de 162 centimètres cubes de culture pure, après avoir présenté des troubles notables au moment de l'opération (voir leçon VIII); mais ce fait de résistance est exceptionnel; de plus, la virulence des cultures est moins grande que celle des humeurs fraîches recueillies sur le cadavre.

En résumé, l'organisme éprouvé par le système veineux est très tolérant pour la septicémie gangréneuse, à la condition cependant que le virus restera inclus dans ce système jusqu'à sa destruction.

Qu'arriverait-il, en effet, si des vaisseaux se déchiraient profondément, à l'abri de l'air, pendant que le virus parcourt le système sanguin? L'expérience suivante se charge de répondre à cette question.

On injecte 4 ou 5 centimètres cubes de sérosité virulente dans le système veineux d'un bélier; au moment où cet animal présente les frissons classiques, on pratique les manœuvres du bistournage qui s'accompagnent toujours de quelques déchirures vasculaires. Dès le lendemain, les bourses sont le siège d'une tuméfaction considérable et deviennent le point de départ des accidents ordinaires de la septicémie gangréneuse lorsque le virus est introduit dans le tissu conjonctif.

Il faut que le tissu conjonctif, à l'abri de l'air, soit un terrain excellent, car très peu de microbes ont dû sortir entre les gaines celluleuses des bourses, étant donnée l'énorme dilution de 4 centimètres cubes de virus dans toute la masse sanguine.

Ce fait important n'est pas isolé dans la pathogénie des accidents locaux de quelques affections analogues à la septicémie gangréneuse. Ainsi, nous avons montré avec MM. Cornevin et Thomas qu'une tumeur crépitante apparaît au point même où l'on produit une déchirure à l'aide d'un bistouri bien flambé

chez un bouvillon qui a reçu du virus de charbon symptomatique dans les veines.

C'est également par un mécanisme analogue qu'il faut expliquer les tumeurs que l'on a observées quelquefois sur le bœuf, peu de temps après une inoculation préventive contre la péripneumonie contagieuse, dans tous les points où l'on avait fait des contusions du tissu conjonctif sous-cutané.

Enfin, M. H. Mollière, M. Nepveu ont cité des cas de septicémie gangréneuse survenus sans plaie extérieure et qui ne pouvaient provenir que d'une inoculation du tissu conjonctif de dedans en dehors.

N'oublions pas que l'agent de la septicémie gangréneuse se trouve normalement dans le tube digestif, qu'il peut de là pénétrer dans le sang. Si, à ce moment précis, un traumatisme provoque l'extravasation dans le tissu conjonctif d'une certaine quantité de ce sang virulent, la gangrène gazeuse s'établira dans l'organisme au niveau de l'épanchement sanguin.

Le microbe de la septicémie gangreneuse d'ailleurs ne doit pas être absolument rare dans les vaisseaux, puisqu'il existe fréquemment dans les poussières, dans l'eau, etc. Il est donc probable que les cas de septicémie gangréneuse seraient plus nombreux, si cette maladie n'exigeait dès circonstances particulières pour se développer.

Presque tous les pathologistes regardent la mortification des tissus, dans les grands délabrements, comme la cause du développement de la septicémie gangréneuse. Aujourd'hui, nous n'en faisons plus qu'une cause adjuvante.

Renault y avait ajouté l'influence de l'air et avait tenté de démontrer expérimentalement le bien-fondé de son opinion, en établissant que l'ouverture des abcès avec le bistouri se compliquait souvent de septicémie, tandis que l'opération se passait simplement si on substituait le fer rouge à l'instrument tranchant. Il pensait que l'eschare qui tapissait les parois du trajet

ouvert par le cautère préservait les tissus malades du contact de l'air.

A cette heure, on interpréterait le résultat d'une autre manière. Si l'usage du bistouri était dangereux à l'époque où observait Renault, c'est que l'instrument portait des germes septicémiques à sa surface. Sur le cautère, ils étaient détruits par la chaleur.

Bien que la notion d'un germe producteur spécial se fût répandue parmi les chirurgiens, plusieurs de ces derniers persistaient à attacher à l'état d'attrition et de mortification de quelque partie d'une plaie une influence importante.

M. Chauveau et moi avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher expérimentalement l'influence que peut exercer la mortification des tissus, dégagée de toute autre cause étrangère, sur le développement du mal. C'est encore à l'emploi du bistournage que nous avons eu recours pour cette expérience. Vous savez que le bélier se prête admirablement à ces manœuvres. En poussant plus ou moins loin la torsion du cordon testiculaire, on arrête plus ou moins complètement la circulation sanguine dans le testicule correspondant. Lorsque l'anémie est complète, l'organe se mortifie; il subit la dégénérescence graisseuse et la résorption, mais en outre il se greffe peu à peu sur les enveloppes qui sont encore irriguées par le courant sanguin et il s'établit une circulation centripète, pendant les premiers jours, alors que le testicule est privé de toute circulation sanguine. Mais si l'on a eu soin d'injecter du virus dans les veines, avant de pratiquer le bistournage, on a beaucoup de chances d'enfermer les microbes septicémiques dans un organe mortifié en procédant à la torsion du cordon testiculaire. Ainsi se trouvent réalisées les conditions nécessaires pour étudier les effets de la mortification des tissus sur le développement de la septicémie gangreneuse.

Nous avons opéré, en nous inspirant de cette méthode, sur

trois béliers : tous trois reçurent dans leur système veineux 8 centimètres cubes de sérosité virulente. Au moment où le frisson éclatait chez ces animaux on bistourna un testicule sur un sujet, les deux sur un autre, et enfin on laissa intacts les deux testicules du troisième. Ce dernier mourut sans lésions localisées, c'est-à-dire uniquement avec des lésions séreuses; les deux autres présentèrent de plus des lésions locales dans les organes mortifiés où pullulaient des microbes courts et sporulés.

Nous avons achevé la démonstration en opérant sur deux autres béliers de la façon suivante : le premier fut bistourné et ne reçut l'inoculation que 8 ou 10 jours après; le second fut inoculé une heure après le bistournage : celui-là succomba sans lésions des testicules, parce que les microbes ne purent pénétrer dans le tissu mortifié par suite de la torsion des vaisseaux; celui-ci, au contraire, présenta de belles lésions dans le testicule anémié.

Cette expérience démontre que l'état nécrobiotique d'un organe ne suffit pas à créer un foyer septicémique; il faut, encore, que le virus ait accès à son intérieur et qu'il s'y trouve contenu au moment où la mortification s'établit.

Je conclurai donc que les tissus mortifiés ou séparés des centres circulatoires sont les premiers et les plus facilement atteints par le virus de la septicémie gangréneuse. Le virus est essentiel, la mortification est adjuvante, mais celle-ci crée une prédisposition très redoutable.

Dans les cas où elle ne peut être mise en avant, dans ceux par exemple où des accidents septicémiques sont venus compliquer une plaie chirurgicale régulière, c'est l'occlusion du microbe au fond d'une incision ou d'un tunnel, à l'abri de l'air, qui paraît être la véritable cause favorisante.

La septicémie gangréneuse peut se transmettre de la mère au fœtus. Ce fait n'a rien de spécialement curieux, puisqu'il

est admis pour la variole, le charbon symptomatique (Arloing et Cornevin), le charbon (Straus et Chamberland), etc.; il était bon néanmoins d'en démontrer la réalité pour le cas particulier de la septicémie gangréneuse.

Le 2 février 1882, j'inoculai la lymphe virulente d'une grenouille rendue apte à l'infection, dans la cuisse d'une cobaye pleine. Cette femelle mourut le lendemain avec les accidents locaux typiques et le péritoine garni de bacilles de toutes longueurs. Les fœtus ne paraissaient pas malades, à première vue; cependant, à un examen attentif, je vis quelques bacilles à la surface du foie de l'un d'eux; j'ouvris alors le péritoine et la poitrine d'un autre, avec précaution, j'arrosai les organes avec un filet d'eau stérilisée et j'inoculai 1 centimètre cube de cette eau de lavage dans la cuisse d'un cobaye qui mourut avec les lésions caractéristiques. Le microbe de la septicémie gangréneuse avait donc traversé le placenta pour venir infecter les fœtus, mais il n'avait pas produit chez eux de lésions locales, parce qu'il se retrouvait probablement dans des conditions analogues à celles d'une inoculation intra-veineuse.

Je terminerai l'étude de l'inoculabilité de la septicémie gangréneuse, en disant un mot des formes subaiguës ou chroniques de cette maladie.

Certains chirurgiens, comme Salleron, n'ont jamais vu que des cas de septicémie foudroyants; d'autres ont signalé des cas à évolution lente, montrant une tendance à la chronicité. Un cas semblable a été observé à Lyon. Un jeune professeur du lycée se piqua avec une épine d'églantier; 10 jours plus tard il était pris de phénomènes généraux; 10 jours après, apparaissaient dans la région axillaire des phlyctènes remplies de sérosité roussâtre, indices d'un foyer profond de septicémie gangréneuse; la mort survint 36 heures plus tard.

Il est évident que dans des cas pareils la maladie est un peu défigurée et qu'on est tenté de croire à une erreur de diagnostic.

Je suis cependant très porté à admettre la possibilité des formes chroniques en raison du fait expérimental suivant : Le 27 novembre j'inocule un cobaye avec une culture pure virulente, âgée de 24 heures; l'animal ne présente pas d'accidents locaux et ne meurt que le 22 décembre, soit 25 jours plus tard. L'amaigrissement de l'animal est considérable, des taches ecchymotiques se présentent à la face interne de la cuisse, entre les deux épaules, dans les muscles intercostaux, dans le masséter et dans le mylo-hyoïdien; un lobe pulmonaire est fortement congestionné. Toutes ces lésions contiennent des bacilles très courts presque réduits à l'état de microcoques.

C'était bien une forme chronique et considérablement défigurée de la septicémie gangréneuse. Des cas semblables peuvent se retrouver en clinique.

CINQUIÈME LEÇON

SEPTICÉMIE GANGRÉNEUSE (*suite*)

Détermination rigoureuse de l'agent virulent de la septicémie gangréneuse par la culture et l'inoculation. — Cet agent est un bacille. — Propriétés zymotiques du bacille de la septicémie gangréneuse; fermentation au sein des substances azotées et hydrocarbonées. — La propriété zymotique est distincte de la virulence.

Dans les leçons précédentes, j'ai établi la transmission expérimentale de la septicémie gangréneuse avec la sérosité des lésions locales ou éloignées de cette maladie, j'ai déterminé l'influence de la dose, du mode d'introduction, du degré de vitalité des tissus, j'ai enfin démontré que le tissu conjonctif profond, abrité du contact de l'air, est le milieu par excellence pour le développement de l'affection. Bref, j'ai appris comment on reproduit la maladie à volonté, à l'aide d'une humeur puisée sur un malade. La septicémie gangréneuse est donc bien une maladie virulente.

Je dois pourtant compléter ma démonstration en déterminant plus rigoureusement l'agent virulent, en établissant sa nature solide et son état vivant.

Bottini, qui, le premier en 1870, inocula la septicémie gangréneuse, attribua les effets qu'il obtenait à une *zymase*, c'est-à-dire à un ferment soluble, imbu qu'il était des idées de Liebig sur la fermentation. S'il se trompa sur le fond, il eut au moins le mérite de reconnaître que cette zymase provenait d'un virus particulier et non de la fermentation putride vulgaire. Il le démontra en inoculant tous les deux jours de la sérosité de septicémie gangréneuse qu'il conservait dans un flacon. Cette

expérience lui fit voir que la virulence spéciale disparaissait de la sérosité au fur et à mesure que la décomposition putride s'accentuait davantage. C'était un véritable pas en avant.

Lorsque nous avons abordé ce sujet, M. Chauveau et moi, de 1880 à 1884, la physiologie des virus était assez avancée pour que nous pussions attribuer le rôle principal à un ferment animé, au microbe qu'on voyait dans la sérosité virulente.

Néanmoins, nous avons procédé à la vérification de cette idée d'une façon méthodique.

Si on recueille dans une haute éprouvette une grande quantité de sérosité virulente (400 g.) extraite de la plèvre et du péricarde d'un mouton mort à la suite de l'inoculation dans le système veineux, et si on l'abandonne assez longtemps à l'état de repos, les couches superficielles deviennent très pauvres en microbes, et la plupart des animaux qu'on inocule avec elles échappent à l'infection, tandis que la couche inférieure est convertie en une sorte de purée de microbes dont l'inoculation est infailliblement mortelle. Si la sérosité a traversé un filtre très épais, elle est alors très peu active, tandis que le filtre devient virulent à un très haut degré. L'agent virulent n'est donc pas une zymase, un produit soluble, diffusé égalementdans la masse liquide, mais bien un corps solide suspendu dans la sérosité.

Ajoutons que ces particules solides sont bien les microbes vivants qu'on trouve dans la sérosité. La seule façon de le démontrer est d'obtenir des cultures pures virulentes.

Nous nous sommes servis comme semence de la sérosité des plèvres ou des phlyctènes et du sang du cœur ; comme milieux de culture, de bouillons de veau ou de bœuf. Abandonnées au contact de l'air, les cultures sont restées constamment stériles ; aucun trouble ne s'est manifesté dans les bouillons. Enfermées, au contraire, dans un ballon plein et bouché, ou dans un ballon dont le bouillon est recouvert d'une couche d'huile stérilisée, ou dans des tubes dont l'air est retiré et remplacé par un gaz

inerte, elles deviennent rapidement fertiles; un trouble abondant s'y manifeste. Le microbe de la septicémie gangréneuse est donc anaérobie et, comme tous ceux de cette catégorie, difficile à propager avec toutes ses propriétés. Cependant nous l'avons conservé intact jusqu'à la cinquième génération.

Les microbes qui peuplent les cultures varient de forme suivant l'origine de la semence. Ils sont courts, sporulés, comme la plupart de ceux qu'on observe dans la sérosité musculaire, lorsque le sang du cœur en est le point de départ; courts, fins, grêles et sans spores, lorsque la semence a été puisée dans la sérosité péricardique ou musculaire. Dans ce second cas, la multiplication s'opère donc sans sporulation, par simple allongement et division des individus de forme courte.

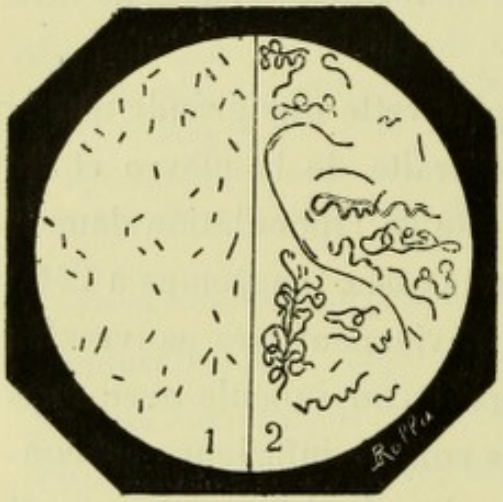

Fig. 45. — Montrant les formes normales et anormales du bacille de la septicémie gangréneuse (gross. : 400 D).

1, culture en bouillon âgée de 6 jours dont la semence provient du sang d'un cobaye; 2, culture ancienne faite par M. Linossier où les formes anormales sont très nombreuses.

En résumé, dans les cultures, les bacilles ont moins d'ampleur que sur l'animal.

La forme ou le mode de végétation se modifient quelquefois sous l'influence des causes qui affaiblissent la semence ou la culture. Ainsi dans une culture examinée le 2 décembre 1881, dont la semence avait été chauffée à 60°, les microbes avaient pris l'aspect de longs bacilles enchevêtrés, dont l'ensemble constituait des amas flottant au fond du bouillon, à la façon de certaines cultures de *Bacillus anthracis*. Les mêmes formes longues et pelotonnées se remarquaient en grande abondance dans des cultures anciennes, faites par M. Linossier, dans le but d'étudier des phénomènes de fermentation dont je vous entretiendrai bientôt (voy. fig. 45).

Après avoir obtenu des cultures pures, nous les avons inoculées. Jusqu'à la cinquième génération, nos cultures ont tué les cobayes et les lapins et ont provoqué sur ces animaux les phénomènes locaux caractéristiques, quelquefois aussi des lésions métastatiques très nettes, soit dans le péricarde, soit dans les plèvres, soit dans les muscles. Elles contenaient donc bien le microbe de la septicémie gangréneuse, et celui-ci n'était autre que le bacille que nous avions vu dans la sérosité, sur les animaux septicémiques.

Une de nos expériences prouve bien que la virulence est l'œuvre des microbes eux-mêmes. L'inoculation de deux gouttes de telle culture datant de 12 ou 15 heures, par conséquent très pauvre en bacilles, restait sans effets ; tandis que l'inoculation de la même quantité de la même culture âgée de 48 heures, lorsque le trouble du bouillon était bien net, tuait rapidement le cobaye.

La septicémie gangréneuse est donc l'œuvre d'un microbe appartenant au genre *Bacillus*, anaérobie, dont la végétation devient complète (sporulation) dans le tissu conjonctif, incomplète dans les séreuses et dans le sang.

L'aptitude du bacille à former des spores dans l'organisme explique la conservation de la virulence dans les détritus animaux secs, et au contact de l'air, pendant plusieurs années. Je vous présente, dans ce tube simplement fermé par un bouchon de liège, une poudre noirâtre qui n'est autre chose que de la sérosité extraite des lésions locales d'un cobaye, desséchée depuis *9 ans*. Elle a conservé néanmoins toute sa virulence ; car c'est elle qui a servi aux expériences qui ont été faites depuis quelques mois dans mon laboratoire sur la septicémie gangréneuse. La poudre ne contient plus de bacilles, mais des spores qui ont parfaitement résisté pendant 9 ans aux causes de destruction. La seule précaution nécessaire pour conserver du virus est de le faire dessécher rapidement pour éviter la putréfaction et à une température voisine de + 40°.

Parmi les propriétés biologiques du bacille de la septicémie gangréneuse, il en est une que j'étudierai avec quelques développements, parce qu'elle se manifeste sur le malade : c'est la *propriété zymotique*. Je l'ai mise en lumière en 1885 et 1886.

Vous vous rappelez que la production de gaz est un fait constant dans les lésions de la septicémie gangréneuse ; il est donc intéressant de soumettre la propriété zymotique du bacille à une expérimentation raisonnée.

Le bacille de la septicémie gangréneuse opère des fermentations au sein des deux sortes de matières organiques, hydrocarbonées et azotées.

Pour étudier la fermentation des hydrocarbonés, je me suis servi de glycose, de lactose, de levulose, de mannite, de sucre de canne, d'amidon cuit, d'inuline et de glycérine. Ces substances, à l'état de dissolution, étaient introduites dans une éprouvette renversée sur un verre à pied rempli de mercure. Au moyen d'une pipette recourbée, chargée de virus, j'ensemençais la solution. Puis l'appareil était placé dans une étuve chauffée à + 35°.

La fermentation s'établissait au bout de quelques heures et s'arrêtait vers la 50e ; elle était achevée en 36 à 40 heures, si l'on avait soin d'ajouter primitivement à la solution hydrocarbonée un peu de craie en poudre.

D'après la quantité de gaz dégagée au sein des fermentations pour une même dose de ferments, les corps que nous avons étudiés se placent dans l'ordre croissant suivant :

Sucre de canne ;
Lactose ;
Glucose ;
Mannite.

La fermentation marche plus vite avec l'amidon, la dextrine et l'inuline qu'avec les sucres.

Les gaz qui se dégagent sont de l'acide carbonique et de l'hydrogène en proportions variables.

L'amidon passe d'abord à l'état de glucose, en partie du moins; finalement, on obtient de l'acide lactique et de l'acide butyrique.

Je croyais avoir décelé la présence de l'alcool dans ces fermentations, mais je n'ai pas osé affirmer mes soupçons en présence des doutes émis par mes collègues M. Cazeneuve et M. Péteaux, professeurs de chimie.

J'ai remarqué que la propriété zymotique cessait de se manifester lorsqu'on se servait de virus desséché, pourtant celui-ci avait conservé toute sa virulence. Les propriétés zymotiques et la virulence sont donc distinctes. Les premières pouvant se perdre avec facilité ne seront, en conséquence, que des caractères secondaires pour la différenciation des espèces.

J'ai ensuite opéré sur des substances albuminoïdes (peptone, albumine de l'œuf, jaune de l'œuf) dissoutes ou divisées dans l'eau. L'expérience était disposée exactement comme il a été dit plus haut. Au bout de 12 à 15 heures, la fermentation commençait à s'établir et durait plus ou moins longtemps; elle marchait vite dans le jaune d'œuf, où généralement elle était complète après 24 heures.

L'état plus ou moins avancé de destruction de la matière azotée se révélait par une odeur variée. A coup sûr une partie était entièrement détruite, attendu que dans l'atmosphère gazeuse qui surmontait la fermentation, on trouvait de l'acide carbonique, de l'hydrogène et de l'azote. Je n'y ai pas rencontré d'oxygène en quantité appréciable.

La proportion d'acide carbonique que l'on pouvait retirer d'une fermentation augmentait lorsqu'on extrayait les gaz avec la pompe à mercure. Pendant l'analyse de ces gaz, après l'absorption de l'acide carbonique, je me suis aperçu que le passage de l'acide pyrogallique à travers la fermentation addi-

tionnée de potasse dégageait un gaz qui s'ajoutait aux autres et dont je n'ai pu déterminer la nature.

Les proportions des gaz principaux varient suivant la substance fermentescible, comme on le voit dans les résultats ci-dessous :

Fermentation du jaune d'œuf.

CO^2	53,24	pour 100 vol.	de gaz.
H	29,69	—	—
Az	17,06	—	—

Fermentation de l'albumine.

CO^2	69,01	pour 100 vol.	de gaz.
H	27,72	—	—
Az	5,68	—	—

Fermentation de la peptone.

CO^2	87,04	pour 100 vol.	de gaz.
H	8,60	—	—
Az	4,30	—	—

Par conséquent, en présence des substances hydro-carbonées et albuminoïdes, le bacille de la septicémie gangreneuse provoque des fermentations véritables.

La crépitation des régions envahies, les poches gazeuses qui se forment quelquefois en certains points, sur le malade, reçoivent donc des faits précédents une explication satisfaisante.

Les mêmes faits nous permettent de croire que la fermentation commence d'abord par les substances hydro-carbonées pour s'étendre ensuite aux substances azotées, car, au début, la plaie envahie par la septicémie gangréneuse est inodore, et prend ensuite une odeur désagréable plus ou moins prononcée.

SIXIÈME LEÇON

SEPTICÉMIE GANGRÉNEUSE (*suite*)

Analogies et différences entre le microbe de la septicémie gangréneuse et celui du charbon symptomatique, de l'œdème malin, et le vibrion septique. — Preuves variées que le bacille de la septicémie gangréneuse est le même que le vibrion septique de M. Pasteur. — Nom qu'il conviendrait de lui donner.

Quel est le microbe dont nous avons déterminé le pouvoir pathogène et décrit les principaux caractères biologiques dans les leçons antérieures? Était-il déjà connu et étudié sous un autre nom; était-il, au contraire, observé et cultivé pour la première fois?

Pour répondre à cette question, je comparerai le bacille que je vous ai fait connaître aux autres microbes septiques.

Je perdrais beaucoup de temps pour n'aboutir qu'à la confusion, si j'entreprenais de rapprocher les effets pathogènes que vous connaissez à ceux qu'occasionne une matière animale putréfiée, attendu que les substances organiques animales entrent en putréfaction sous l'influence d'espèces microbiennes multiples variant d'un lieu à un autre et d'un moment à l'autre. Le microbe de la putréfaction n'existe pas; il y a des microbes de la putréfaction. Je n'en veux pour preuve que les expériences de Gaspard, de Magendie, de Davaine, de Chauveau, de Vulpian, de Colin, de Coze et Feltz, de Leplat et Jaillard, dont les résultats sont loin d'être identiques ou même comparables, parce qu'ils étaient dûs à des microbes divers, dont la sélection a été opérée par les espèces animales sur lesquelles on les a inoculés, tantôt dans un sens, tantôt dans un autre.

C'est en voulant comparer ces faits dissemblables, qu'on est arrivé à produire la confusion qui a régné et règne encore dans le groupe des septicémies.

La confusion dérivait encore, en partie, de ce que les expériences faites avec une matière infectante complexe et variable étaient poursuivies sur des espèces animales différentes. Nous avons évité de tomber dans les mêmes errements. Il nous a paru plus simple et plus logique de comparer le microbe que nous venions d'étudier dans la septicémie gangréneuse, à d'autres agents bien définis, dont les effets étaient plus ou moins semblables aux symptômes de cette maladie.

Trois microbes s'offraient à nous dans ces conditions : le *bacterium Chauvæi*, le vibrion septique et le bacille de l'œdème malin.

Le charbon symptomatique, la maladie du *bacterium Chauvæi*, présente des lésions qui ressemblent à s'y méprendre à celles de la septicémie gangréneuse, mais son microbe diffère de celui de la septicémie gangréneuse : 1° par les terrains animés sur lesquels il végète; 2° par son mode d'évolution dans l'organisme, au contact des séreuses.

Vous avez vu, par exemple, sur les tableaux que j'ai placés sous vos yeux, que le bœuf, chez lequel le charbon symptomatique se développe si facilement, est réfractaire à la septicémie gangréneuse. Dans les séreuses, le *bacterium Chauvæi* se présente constamment en articles très courts, tandis que le bacille de la septicémie forme de longs filaments multiarticulés.

Aussi, n'avons-nous pas hésité à séparer nettement le *bacterium* du charbon symptomatique de l'agent de la septicémie gangréneuse.

Le vibrion septique et le microbe de l'œdème malin exigent une comparaison plus attentive.

En 1876, M. Pasteur fut amené à étudier de très près un ancien différend élevé entre Davaine et Leplat et Jaillard, du

Val-de-Grâce, différend qui menaçait le rôle du *Bacillus anthracis* dans la production du charbon. Davaine avait montré déjà que la maladie observée par Leplat et Jaillard, à la suite pourtant de l'inoculation du sang d'une vache charbonneuse, n'était pas le charbon. Il avait proposé, en 1865, de l'appeler *maladie de la vache*.

En 1876, M. Pasteur fit dans le clos d'équarrissage de Sours, près de Chartres, une enquête sur la provenance du virus inoculé par Leplat et Jaillard, qui lui révéla que les cadavres y étaient conduits plus ou moins putréfiés; quelques-uns même trois jours après la mort. Au moment de la visite de MM. Pasteur et Joubert, le clos contenait un mouton mort depuis 16 heures, un cheval mort depuis 20 à 24 heures, et une vache morte depuis 3 jours, tous trois du charbon bactéridien. Le sang de ces animaux, examiné au microscope, offrit les particularités suivantes: celui du mouton ne contenait que des bacilles charbonneux; celui du cheval, des bacilles charbonneux et des vibrions de la putréfaction; celui de la vache, presque exclusivement des vibrions de la putréfaction. L'inoculation donna des résultats conformes à ceux de l'examen direct : le sang du mouton occasionna un véritable charbon, et les deux autres tuèrent les animaux sans qu'on pût retrouver les bactéridies charbonneuses dans le sang des victimes.

Les deux cobayes qui avaient reçu le sang du cheval et le sang de la vache succombèrent donc à une affection distincte du charbon. Cette affection s'accompagnait, au point d'inoculation, de lésions semblables à celles que nous avons attribuées à la septicémie gangréneuse. De plus, M. Pasteur trouva dans les lésions locales, dans les séreuses, et enfin dans le sang, des microbes d'aspect varié et étrangers au *bacillus anthracis*. Frappé surtout par les caractères de ceux qu'il voyait dans les séreuses et dans le sang, il les rattacha à une espèce qu'il appela *vibrion septique*.

M. Pasteur poursuivit ses études et s'aperçut que le vibrion septique ne se comportait pas dans les cultures artificielles comme le *bacillus anthracis*. Le premier était anaérobie et trouvait dans la fibrine du sang un excellent aliment; le second était aérobie.

Un an auparavant, en 1875, M. Signol, alors vétérinaire à Paris, ayant eu la curiosité d'examiner le sang d'un cheval asphyxié 15 à 20 heures auparavant, avait constaté la présence de bacilles et démontré la virulence de ces derniers par des inoculations. Il crut que l'asphyxie pouvait faire apparaître la virulence charbonneuse dans l'organisme du cheval. Son travail, soumis à l'Académie de médecine, fut renvoyé à une commission composée de MM. Pasteur, Bouillaud et Bouley.

A la fin de juin 1876, MM. Pasteur et Bouley, accompagnés de MM. Joubert et Chamberland, assistèrent à la reproduction des observations de M. Signol, et constatèrent la virulence du sang des veines profondes, notamment de celles de l'intestin, chez un cheval asphyxié la veille. En même temps, ils reconnurent l'identité des effets obtenus par M. Signol et de ceux de l'expérience de Chartres, et conclurent à l'identité du microbe dans l'un et l'autre cas.

Pour eux, ce microbe existe dans l'intestin des herbivores d'où il se répand dans le sang, à la faveur de la putréfaction, en lui communiquant une virulence spéciale. Dans une matière organique morte où l'oxygène est consommé et non renouvelé, dans la profondeur d'une masse de chair, comme un gigot de mouton, ce microbe produit une putrescence rapide.

M. Pasteur en conclut que la septicémie qu'il avait produite était une putréfaction sur le vivant, mais il eut soin de faire remarquer que cette maladie n'est pas la seule qui soit causée par les agents de la putréfaction. Elle a un germe spécial, qui n'existe pas toujours, puisque, pendant 4 mois, il ne put

réussir à retrouver cette septicémie en inoculant du sang de cheval putréfié à l'air.

Ultérieurement, M. Pasteur a trouvé le vibrion septique dans de la terre où s'étaient putréfiés des cadavres charbonneux.

Les observations de M. Pasteur eurent, en outre, l'avantage de vider la querelle toujours pendante entre Davaine et Leplat et Jaillard, en montrant que ces derniers avaient inoculé, à leur insu, le vibrion septique qu'on leur avait envoyé de Chartres, au lieu de la bactéridie charbonneuse.

En 1881, MM. Koch et Gaffky décrivirent, sous le nom *d'œdème malin*, une maladie expérimentale mortelle pour la souris, le cochon d'Inde et le lapin, et dont la semence provenait du sol. Le microbe producteur était anaérobie; il se cultivait dans les couches profondes de la gélatine et végétait bien surtout lorsque celle-ci était additionnée de glycose; il avait la forme du vibrion septique de Pasteur et produisait par l'inoculation des lésions analogues. En définitive, le bacille de l'œdème malin et le vibrion septique doivent être confondus l'un avec l'autre.

M. Chauveau et moi, nous eûmes l'idée de comparer la septicémie gangréneuse de l'homme à la gangrène traumatique du cheval et à la maladie du vibrion septique. Nous fûmes rapidement convaincus de l'identité de ces trois affections, par le rapprochement des symptômes, des lésions et des micro-organismes. Alors, nous cherchâmes des preuves directes dans l'étude du microbe que M. Signol avait mis entre les mains de M. Pasteur. C'est au cheval que nous nous sommes adressés et nous avons suivi exactement le procédé de M. Signol. Or, l'étude parallèle objective et physiologique du vibrion septique des veines profondes du cheval mort depuis 24 heures et du bacille de la septicémie gangréneuse de l'homme confirma en tous points nos vues théoriques. Ces deux micro-organismes appartiennent à la même espèce microbienne.

Aussi, en 1883, avons-nous déclaré, à Lyon, et, en 1884, à l'Académie de médecine, que la septicémie gangréneuse de l'homme résultait de l'introduction du vibrion septique dans nos tissus.

Rosenbach, Brieger, Ehrlich, Flügge, Liborius, Cornil et Babès adoptèrent l'assimilation que nous proposions ; mais les élèves de M. Pasteur parurent douter de son exactitude. MM. Roux et Chamberland, dans leur travail sur l'immunité contre la septicémie par les substances solubles, dirent, en effet, qu'ils avaient opéré avec le même microbe étudié d'abord par Pasteur, Joubert et Chamberland, puis par Koch et Gaffky, sans lui assimiler celui que nos recherches sur la septicémie gangréneuse de l'homme nous avaient livré.

J'ai eu récemment l'occasion de raffermir mon opinion sur ce point. M. Linossier a bien voulu me communiquer le résultat de travaux importants qu'il poursuit avec le vibrion septique authentique, puisque la semence lui a été fournie par le laboratoire Pasteur.

M. Linossier a étudié les fermentations que ce vibrion peut déterminer avec une rigueur plus grande que la nôtre, lorsque nous avons mis son pouvoir zymotique en évidence.

Les recherches de notre collègue ne sont pas encore publiées, néanmoins je suis autorisé à vous en donner un résumé.

Le caractère exclusivement anaérobie du vibrion septique, et la nécessité de recueillir les gaz qu'il engendre en végétant comme ferment, rendent nécessaire, pour une telle étude, l'emploi d'appareils spéciaux qu'il serait trop long de décrire. Qu'il me suffise de dire que la substance fermentescible est dissoute dans du bouillon de cheval neutralisé, qui, de tous les liquides, s'est montré le plus favorable au développement du microbe. Un peu de carbonate de chaux précipité, ajouté au mélange, est destiné à absorber, au fur et à mesure de leur formation, les produits acides de la fermentation. L'appareil,

exactement privé d'air, puis ensemencé, est porté à l'étuve à +39°. La semence est le plus généralement une goutte de sang recueillie dans le cœur d'un cobaye au moment où il vient de succomber à la septicémie.

C'est surtout sur la fermentation du glucose qu'ont porté jusqu'à ce jour les recherches de M. Linossier. Après une première période, pendant laquelle elle se montre assez active, elle devient d'une extrême lenteur. Après six mois et plus, il reste encore dans le liquide du sucre non transformé. Il se dégage pendant la fermentation de l'acide carbonique et de l'hydrogène, et l'analyse du résidu permet d'y déceler la présence des alcools éthylique et butylique normal (1), des acides formique, acétique, butyrique et paralactique, et des traces d'acide succinique.

Ce qui rend cette étude à la fois attrayante et difficile, c'est la variabilité des produits de la fermentation : tantôt, au lieu d'un mélange d'acide carbonique et d'hydrogène, de l'acide carbonique seul se dégage; l'acide paralactique semble, dans certains cas, le produit principal de la transformation du sucre; dans d'autres, il est absent ou à l'état de traces; l'alcool butylique normal est parfois en quantité presque égale à celle de l'alcool éthylique; il arrive que ce dernier est absolument pur. Il existe la même irrégularité dans les proportions des divers acides gras volatils.

Cette variabilité dans les produits de la fermentation est un phénomène des plus intéressants. M. Pasteur l'avait observée dans les produits de la fermentation butyrique du lactate de chaux; mais ici, elle pouvait, comme l'a fait remarquer M. Duclaux, être attribuée à une différence dans la nature des ferments.

Dans l'étude du vibrion septique, les propriétés pathogènes de l'organisme, faciles à vérifier à l'issue de chaque expérience,

(1) Dans mes premières études sur la fermentation, j'avais cru reconnaître la présence de l'alcool.

permettent de s'assurer qu'il n'y a pas eu substitution de microbes, et de rattacher les irrégularités de la fermentation à des modifications biologiques du ferment, modifications en rapport avec les conditions physiques et chimiques de son développement.

L'étude du déterminisme de ces modifications biologiques est malheureusement non seulement très délicate, mais très longue, chaque fermentation durant plusieurs mois. La cause de variations qui semble à M. Linossier le mieux établie, à l'heure actuelle, est l'action de l'oxygène, soit sur la fermentation elle-même, soit sur le microbe avant l'ensemencement.

Tout en poursuivant l'étude des fermentations du glucose, M. Linossier a recherché l'action du vibrion septique sur un certain nombre d'autres substances fermentescibles. L'amidon subit une fermentation dont les termes ultimes semblent les mêmes que ceux d'une fermentation de glucose. De plus, on trouve constamment dans les liquides fermentés une érythrodextrine, sans trace de glucose. Le saccharose ne paraît pas être interverti. Le lactose fermente avec activité; la glycérine, mal ; le lactate de chaux, pas du tout. Ce dernier fait a une importance particulière : il prouve que le vibrion septique est essentiellement différent du ferment butyrique de Pasteur, dont le rapprochent sa forme et son caractère exclusivement anaérobie.

Les matières albuminoïdes peuvent aussi subir, sous l'influence du vibrion septique, une fermentation active dont tous les termes n'ont pu être encore déterminés.

On ne trouve dans les bouillons de culture du vibrion septique ni sucrase, ni amylase, ni présure, ni pepsine.

Ces phénomènes décrits avec détails par M. Linossier se sont déjà présentés sous leurs traits principaux dans les fermentations que nous avions faites avec le bacille de la septicémie gangréneuse.

Analogie de plus : dans les fermentations les plus longues, M. Linossier a vu le microbe prendre des formes flexueuses et pelotonnées que nous avions constatées pour notre bacille dans des conditions analogues (voyez fig. 45, p. 438).

Enfin, M. Linossier, qui est sûr d'avoir conservé la virulence primitive du microbe qui lui fut livré à l'Institut Pasteur, a bien voulu me remettre de la semence. Inoculée comparativement avec le virus que nous conservons depuis 9 ans, elle a déterminé exactement les mêmes effets.

Il n'est pas jusqu'aux suites de l'injection des produits de culture des deux microbes dans les veines qui ne soient identiques.

Je conclurai donc définitivement, que le vibrion septique de Pasteur est bien l'agent de la septicémie gangréneuse. Cependant, convient-il de lui conserver ce nom? Flügge l'appelle *Bacillus œdematis maligni ;* Macé, *Bacillus septicus.* Je propose *Bacillus septicus gangrenæ*, car ce nom en trois termes renferme une véritable définition, une caractéristique presque complète de l'agent, puisqu'il rappelle ses caractères botaniques et ses propriétés pathogènes.

Quant à la maladie, le nom de *septicémie gangréneuse* me paraît admirablement convenir, attendu qu'il rappelle l'origine causale et le principal phénomène de l'évolution de la maladie dans l'organisme. Les noms où le mot gangrène tient la tête rappellent trop à mon avis la mortification des tissus, qui n'est pas le fait essentiel dans les causes de la mort, et le nom d'œdème malin expose à une confusion avec l'œdème qui accompagne la pustule maligne sur notre espèce.

En d'autres termes et pour nous résumer, la *septicémie gangréneuse* de l'homme est la maladie du *Bacillus septicus gangrenæ.*

SEPTIÈME LEÇON

SEPTICÉMIE GANGRÉNEUSE (*suite*)

Etude expérimentale des effets locaux et des symptômes généraux de la septicémie gangréneuse. — Expériences de MM. Rodet et Courmont. — Injections dans le sang de la sérosité musculaire et des cultures du Bacille. — Influence sur la respiration et la circulation. — Influence de l'âge des cultures sur leur toxicité. — De l'existence des germes de la septicémie gangréneuse dans la nature. — Présence dans le sol, dans l'eau, dans l'air. — Déductions pratiques.

Nous avons déterminé l'agent spécifique de la septicémie gangréneuse ; nous avons vu qu'il s'agissait, dans tous les cas, du vibrion septique, un des agents anaérobies de la putréfaction. Ce microbe redoutable est fréquent dans la nature; il existe, comme nous le dirons bientôt, dans la terre végétale, dans les vases, dans l'encroûtement des bougies Chamberland destinées à filtrer l'eau potable; enfin il est un commensal habituel de l'intestin de l'homme et des herbivores. Vous n'avez pas oublié qu'il est pathogène pour l'homme, et fatalement mortel lorsqu'il a pénétré dans le tissu conjonctif.

Tout exemple de septicémie gangréneuse est donc la suite d'une inoculation du vibrion septique dans le tissu conjonctif, soit de dedans en dehors, soit le plus souvent de dehors en dedans.

Les accidents consécutifs à cette inoculation sont d'abord locaux, puis généraux et aboutissent constamment à la mort.

Je veux aujourd'hui vous dire quelques mots de la *genèse de ces divers accidents.*

Occupons-nous d'abord des *accidents locaux.*

Le premier en date est l'œdème inflammatoire de la région inoculée. Celle-ci se gonfle dans toutes ses parties, grâce à un épanchement intermusculaire assez abondant; les téguments prennent une teinte rouge sombre. Ces accidents se produisent incontestablement sous l'influence d'une modification locale de la tonicité des parois vasculaires, remontant probablement à une double cause, ou mieux à la duplicité des effets d'une seule et même cause. L'origine première des accidents locaux se rattache, en effet, aux produits solubles sécrétés par le vibrion septique, lesquels agissent vraisemblablement à la fois sur les parois des vaisseaux de la région, et sur le système des nerfs vaso-moteurs lui-même ; de sorte qu'ils produisent une vaso-dilatation intense et un épanchement séreux abondant.

Les effets vaso-moteurs paraissent réclamer pour se généraliser une certaine concentration et accumulation des produits solubles, puisque, au début, ils restent locaux et ne dépassent guère la zone habitée par les microbes. Le sang, qui entraîne certainement une partie de ces produits solubles, n'en contient pas assez pour provoquer des troubles à distance du foyer originel.

On voit bien survenir quelquefois, comme je l'ai dit, de véritables accidents métastatiques représentés par des phlyctènes se développant loin du point d'inoculation et sans lien apparent avec lui ; mais il s'agit alors de véritables foyers microbiens secondaires qui constituent de nouveaux centres émissifs de produits solubles toxiques. La sérosité de ces phlyctènes contient effectivement le *bacillus septicus*.

Les accidents locaux doivent être comparés à ceux qui suivent l'inoculation des venins animaux, tels que ceux du cousin, de l'abeille, du scorpion ou de la vipère. A ce propos, vous avez pu lire dans quelques ouvrages que le venin de la vipère contenait un microbe qui était probablement la cause de ses propriétés nocives. M. Kaufmann a démontré qu'il n'en était rien.

Les effets que vous connaissez sont dus à des substances solubles.

Il y a lieu de se demander si on peut reproduire expérimentalement ces phénomènes inflammatoires avec des produits solubles microbiens privés de microbes. La réponse n'est pas douteuse, et je crois avoir été le premier à démontrer que l'introduction dans le tissu conjonctif de produits isolés des cultures de certains organismes pathogènes peut déterminer une inflammation locale. C'est avec le *pneumobacillus liquefaciens bovis* que j'ai fait d'abord cette constatation importante. Un centimètre cube d'une culture de ce microorganisme, filtrée ou stérilisée par la chaleur, introduit sous la peau du bœuf, donne naissance à une plaque surélevée, large comme la main, chaude, douloureuse, constituée par une sérosité assez abondante. Le précipité alcoolique des cultures filtrées a des effets identiques. Il s'agit dans ces cas d'une diastase phlogogène sécrétée par le *pneumobacillus liquefaciens bovis*.

S'inspirant de mes expériences, M. Christmas a retiré des cultures du staphylocoque pyogène une autre diastase également phlogogène.

De pareils faits étant bien démontrés, je ne doute pas que le vibrion septique ne produise les accidents locaux œdémateux de la septicémie gangréneuse par l'intermédiaire d'une sécrétion phlogogène.

Mais les infiltrations inflammatoires se compliquent ici d'une infiltration gazeuse. La genèse des gaz dans les foyers gangréneux s'explique aisément par les propriétés zymotiques du vibrion septique, propriétés dont je vous ai déjà entretenus et sur lesquelles je ne reviendrai pas.

Enfin, quant aux phlyctènes, elles sont le résultat de la présence d'une colonie microbienne qui s'est insinuée dans le derme cutané et dont les sécrétions dissolvent quelques-unes des couches cellulaires profondes de l'épiderme.

Si maintenant nous cherchons à nous expliquer le mécanisme des *phénomènes généraux* que j'ai décrit dans une précédente leçon, nous verrons qu'il est sous la dépendance des produits solubles microbiens répandus dans le sang.

Vous vous rappelez que ces phénomènes généraux sont caractérisés par des troubles de la respiration, de la circulation et de la calorification. Les fonctions cérébrales restent habituellement indemnes. Tous ces accidents se rattachent à la diffusion des sécrétions microbiennes et non à celle des microbes dans l'organisme. Plusieurs observations cliniques nous fournissent déjà un argument en faveur de cette opinion. Salleron rapporte le cas d'un militaire qui subit en Crimée la désarticulation du pied dans l'interligne tarso-métatarsien, et mourut de septicémie gangréneuse à un moment où le gonflement crépitant ne dépassait pas les malléoles. L'expérimentation, à son tour, nous en démontre le bien fondé. Si, par exemple, l'on filtre sur plusieurs doubles de papier la sérosité musculaire et péritonéale d'un cobaye mort de septicémie gangréneuse, et si l'on introduit ce liquide dans les veines d'un lapin à la dose de 1 centimètre cube par 100 grammes de poids vif, cet animal meurt en une demi-heure ou trois quarts d'heure avec une dyspnée considérable. Le chien est également sensible aux substances contenues dans cette sérosité, puisqu'il périt de même, avec de la dyspnée, quinze à vingt heures après une injection intraveineuse de $0^{cc},37$ par 100 grammes de poids vif (Rodet et Courmont). Dans ces cas, l'influence des microbes ne peut être invoquée, puisque, déjà très rares dans la sérosité filtrée, ceux-ci ne se développent pas dans le sang, et ne se retrouvent que très difficilement sinon jamais à l'autopsie.

Les produits toxiques sont également fabriqués par le vibrion septique dans les cultures artificielles, ainsi que MM. Roux et Chamberland l'avaient déjà constaté par leurs injections dans le péritoine du cobaye. MM. Rodet et Courmont l'ont constaté

à leur tour, et ils ont fait de plus l'étude physiologique de la toxicité des cultures du vibrion septique avec soin. Ils ont enregistré les troubles de la respiration, de la circulation sur des chiens ou des lapins, et étudié simultanément les troubles de la calorification consécutifs à l'introduction dans le sang de doses considérables de culture.

Ces expérimentateurs se sont d'abord assurés qu'on peut, sans troubler sérieusement les grandes fonctions d'un chien pesant 15 kilogrammes, injecter dans ses veines 336 centimètres cubes du bouillon préparé pour les cultures du vibrion septique. Par conséquent, les effets observés à la suite de l'injection de doses moindres de bouillon ayant servi à des cultures sont imputables aux substances solubles microbiennes qu'elles renferment.

MM. Rodet et Courmont inscrivaient le pouls carotidien, la respiration et la température rectale de l'animal ; au bout d'un instant et pendant que les tracés se déroulaient, ils injectaient dans la veine jugulaire des animaux des doses progressives de culture jusqu'à la mort ou tout au moins jusqu'à l'apparition de perturbations considérables. Les cultures qu'ils injectaient avaient été préparées avec soin par M. Linossier et étaient employées soit immédiatement, soit après un certain temps d'exposition à l'air. Elles renfermaient des produits solubles et des microbes. Dans l'étude d'une intoxication rapide, on peut effectivement ne pas se préoccuper des microbes qui accompagnent le bouillon. Cette méthode a même pour elle l'avantage de permettre l'injection de tous les produits solubles, car elle n'expose pas à la soustraction de quelques-uns d'entre eux par la filtration ou à l'altération de certains par le chauffage, suivant que l'on aurait entrepris de séparer les microbes par l'une ou l'autre de ces opérations.

Je vais vous résumer quelques-unes des expériences de MM. Rodet et Courmont.

Le 6 juin 1890, deux cobayes sont inoculés avec du virus septique desséché, datant de 1881, additionné de quelques gouttes d'acide lactique. Ils meurent le lendemain, 7 juin. On extrait des cadavres la sérosité péritonéale et celle des muscles infiltrés. On les additionne d'un volume d'eau égal. On obtient ainsi 56 centimètres cubes de liquide que l'on introduit, par injections successives, dans la veine jugulaire d'un *lapin* de 1350 grammes dont le pouls carotidien, la respiration et la température rectale sont soigneusement enregistrés. La mort survient une demi-heure environ après la première injection, au milieu de convulsions généralisées, accompagnées d'une hémorrhagie intestinale. La température, qui était de 39° au début, s'était progressivement abaissée pendant l'expérience, elle est à 35° au moment de la mort. La dyspnée a été très manifeste dès les premières injections.

Les tracés de la figure 46 représentent les troubles qu'ont entraînés chez cet animal les deux dernières injections, et enfin ceux qui sont survenus au moment de la mort.

La portion 1 est prise vingt minutes après la première injection, l'animal ayant déjà reçu 26 centimètres cubes d'extrait, soit 13 centimètres cubes de sérosité pure. De I à I' a lieu une nouvelle injection de 13 centimètres cubes, soit 6 centimètres cubes et demi de sérosité. La respiration devient presque aussitôt très irrégulière ; plusieurs inspirations saccadées se produisent ; après la fin de l'injection le type respiratoire s'est régularisé, mais il est beaucoup plus fréquent qu'il ne l'était auparavant ; il y a de la dyspnée. Le tracé du pouls carotidien présente également des troubles profonds dont le plus apparent est une chute considérable de la pression artérielle (*d*). Quatre minutes après l'injection, la dyspnée a presque disparu ; mais le cœur est resté très faible, ses pulsations sont à peine sensibles. A ce moment, on fait une dernière injection de 18 centimètres cubes dont les effets sont traduits sur la

portion 2 du tracé (fig. 46). La respiration devient aussitôt

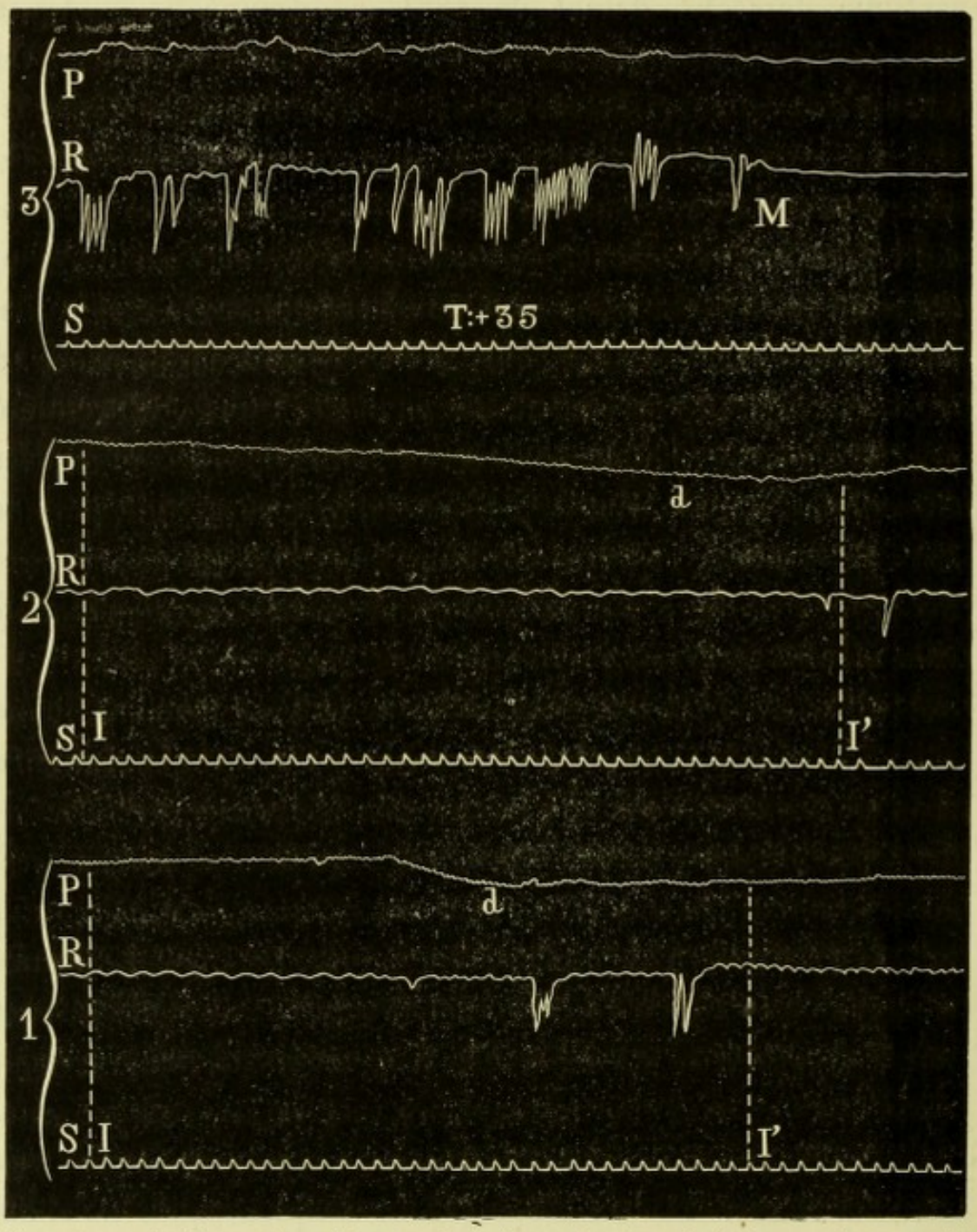

Fig. 46. — Trois portions d'un tracé de la respiration et de la pression carotidienne pris sur un lapin pendant l'injection de sérosité septique dans la veine jugulaire (d'après MM. Rodet et Courmont).

Dans les trois portions (1, 2, 3), les mêmes lettres ont la même signification : S, ligne d'abscisse et secondes (elle a été relevée de 15 millimètres) ; R, tracé de la respiration thoracique ; P, tracé du pouls carotidien ; I, début d'une injection ; I', fin d'une injection ; *d*, chute de pression accompagnant ou suivant une injection ; M, moment de la mort du lapin.

irrégulière et la pression artérielle baisse comme précédemment (*d*). Trente-cinq secondes plus tard, surviennent des con-

vulsions générales et la mort. C'est pendant que ces phénomènes se déroulaient que l'on a recueilli la portion 3 du tracé (fig. 46). Les convulsions générales se manifestent dans le tracé de la respiration par une suite irrégulière d'inspirations saccadées qui sont immédiatement suivies de l'arrêt définitif de la respiration (M). La pression artérielle subit des variations concomitantes ; les battements du cœur deviennent imperceptibles et cessent à peu près en même temps que la respiration. La température rectale est à ce moment de 35°.

Ce lapin a succombé, en moins d'une demi-heure, à l'injection de 28 centimètres cubes de sérosité pure, additionnés de 28 centimètres cubes d'eau.

MM. Rodet et Courmont ont fait une expérience identique sur le lapin, en se servant d'une culture âgée de trois mois et demi et ouverte seulement au moment de l'usage. Une dose double de la dose de sérosité employée dans l'expérience précédente, c'est-à-dire 54 centimètres cubes de cette vieille culture, injectée dans les veines d'un lapin de 1350 grammes, n'a tué cet animal qu'au bout de trente-six heures sans localisations microbiennes, sans bacilles dans le péritoine, en somme par intoxication. Pendant l'expérience la température s'est abaissée à 35°,8. Outre les troubles déjà signalés, le lapin a présenté un épistaxis assez abondant. Cette vieille culture contenait donc des produits beaucoup moins toxiques que la sérosité.

La même culture fut expérimentée de suite et dans les mêmes conditions sur un chien pesant $16^{kil},250$.

Ce chien reçut progressivement dans la veine jugulaire 162 centimètres cubes de culture et résista parfaitement. Il sortit vacciné de cette redoutable épreuve, car, inoculé un mois plus tard, dans le tissu conjonctif, avec 4 centimètres cubes de sérosité pure de cobaye, il a encore survécu.

Malgré la bénignité de l'infection, ce sujet présenta pendant les injections intra-veineuses des troubles intéressants qui

sont en partie représentés dans les tracés des figures 47 et 48.

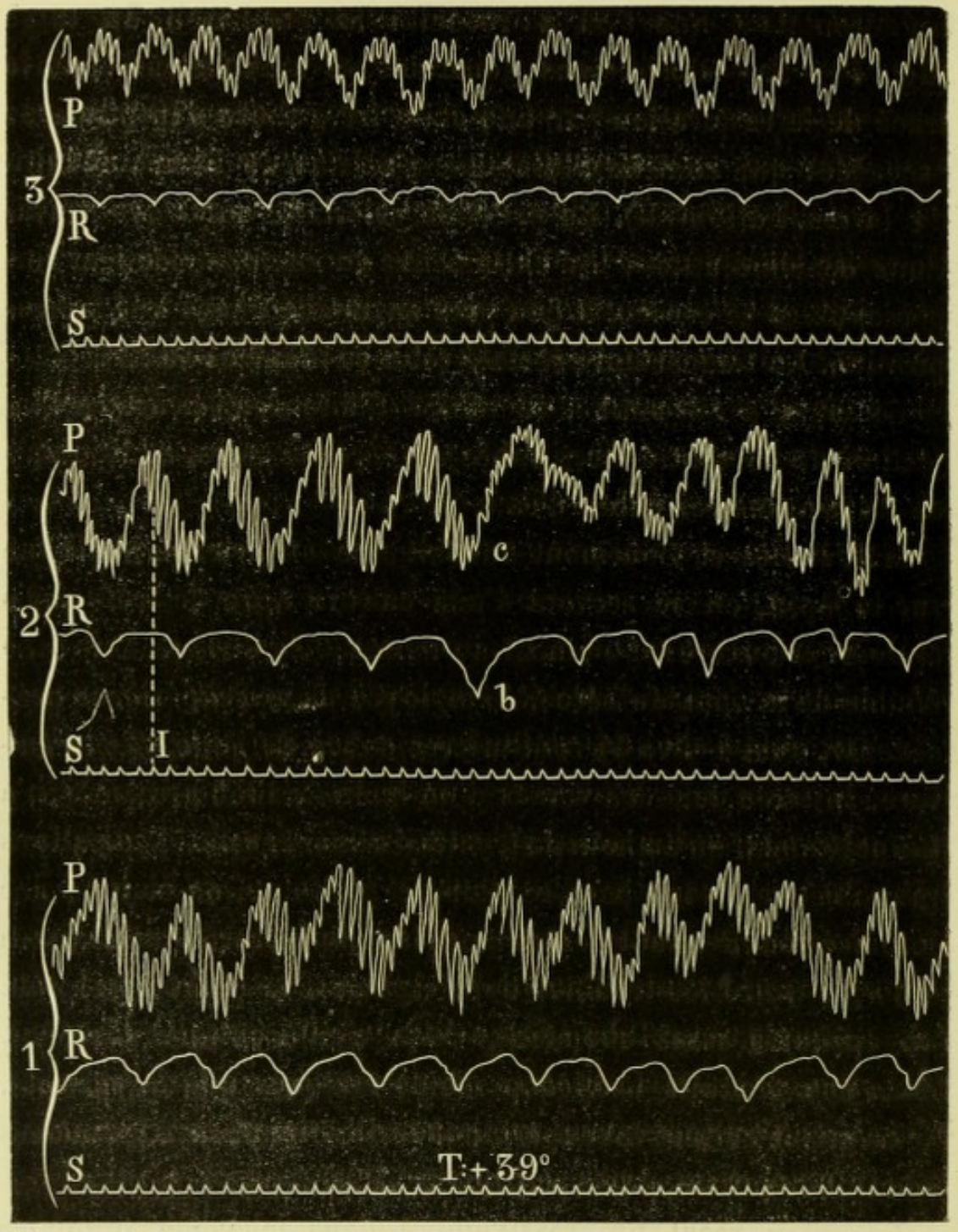

Fig. 47. — Trois portions (1, 2, 3) d'un tracé de la respiration et de la pression carotidienne recueilli sur un chien pendant l'injection dans la veine jugulaire d'une vieille culture du bacille de la septicémie gangréneuse (d'après MM. Rodet et Courmont).

Dans les trois portions, les mêmes lettres ont la même signification : S, ligne d'abscisse et secondes (elle a été relevée de 15 millimètres); R, tracé de la respiration thoracique; P, tracé du pouls carotidien; I, début d'une injection intra-veineuse; *b*, trouble respiratoire consécutif à l'injection; *c*, trouble de la pression artérielle et du pouls à la suite de l'injection.

La portion 1 représente les tracés normaux de la respira-

tion et du pouls carotidien du chien avant l'expérience; t° = 39°. La portion 2 représente les troubles consécutifs à une première injection de 13 centimètres cubes dont le début est indiqué en I. Quelques secondes après, les irrégularités de la respiration (*b*) et de la circulation (*c*) s'accusent

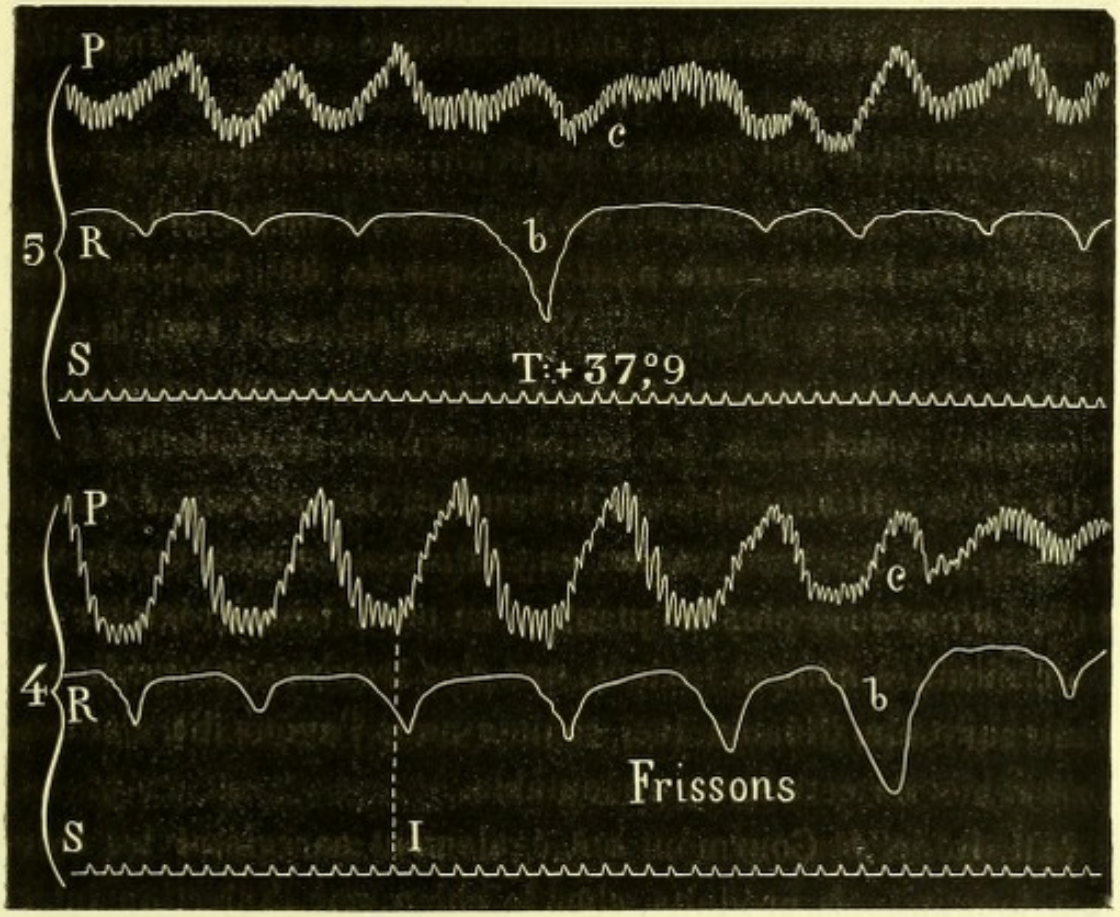

Fig. 48. — Deux autres portions des tracés de l'expérience traduite déjà dans la figure précédente.

Les mêmes lettres ont la même signification que dans la figure 47.

d'une façon manifeste. La respiration est tantôt profonde, tantôt superficielle et accélérée. Le cœur bat avec plus de précipitation, mais souvent ses pulsations sont plus faibles qu'à l'état normal. La portion 3 est un fragment de tracés pris onze minutes après la première injection. A ce moment, l'animal a reçu 68 centimètres cubes de culture et sa température est 38°,4. On voit par la simple inspection de ces tracés combien la circulation et la respiration sont troublées par les

produits solubles du vibrion septique. La respiration est devenue petite et fréquente ; le pouls, de son côté, est plus petit et plus rapide.

La figure 48 est encore composée de tracés recueillis sur le même animal. La portion 4 est prise environ douze minutes après la portion 3 de la figure 47 ; l'animal a déjà reçu 95 centimètres cubes de culture ; on lui fait une nouvelle injection de 13 centimètres cubes qui commence en I. En *b* et *c*, les effets immédiats des toxines septiques sur la respiration et la circulation apparaissent ; en même temps, l'animal est pris de frissons. Sa température n'est plus que de 38°. La portion 5 est prise beaucoup plus tard, alors que l'animal a reçu la totalité des 162 centimètres cubes, environ une demi-heure après la portion précédente. La température est alors de 37°,9 ; la respiration est superficielle, irrégulière et présente de temps en temps de longues pauses expiratoires, comme on le voit en *b*. Le cœur est plus fréquent, et en outre très irrégulier (*c*). On croirait, à chaque instant, que des troubles irrémédiables vont survenir. Néanmoins, comme nous l'avons dit, l'animal s'est remis de cette crise redoutable.

MM. Rodet et Courmont ont également enregistré les troubles fonctionnels produits, chez le chien, par l'injection intraveineuse de la sérosité du cobaye, comme ils l'avaient fait chez le premier lapin (fig. 46).

La sérosité musculaire et péritonéale de quatre cobayes, inoculés la veille avec du virus sec datant de 1881, est extraite sans addition d'eau et injectée à un chien pesant 15^{kil},500. La mort de l'animal survint au bout de cinq ou six heures.

Pendant les injections, ce chien présenta des troubles remarquables.

La portion 1 de la figure 49 représente la respiration et le pouls carotidien normaux de l'animal. La température avant toute injection était de 38°,8.

La portion 2 est prise sur le même animal environ vingt minutes après la première injection ; l'animal a reçu à ce mo-

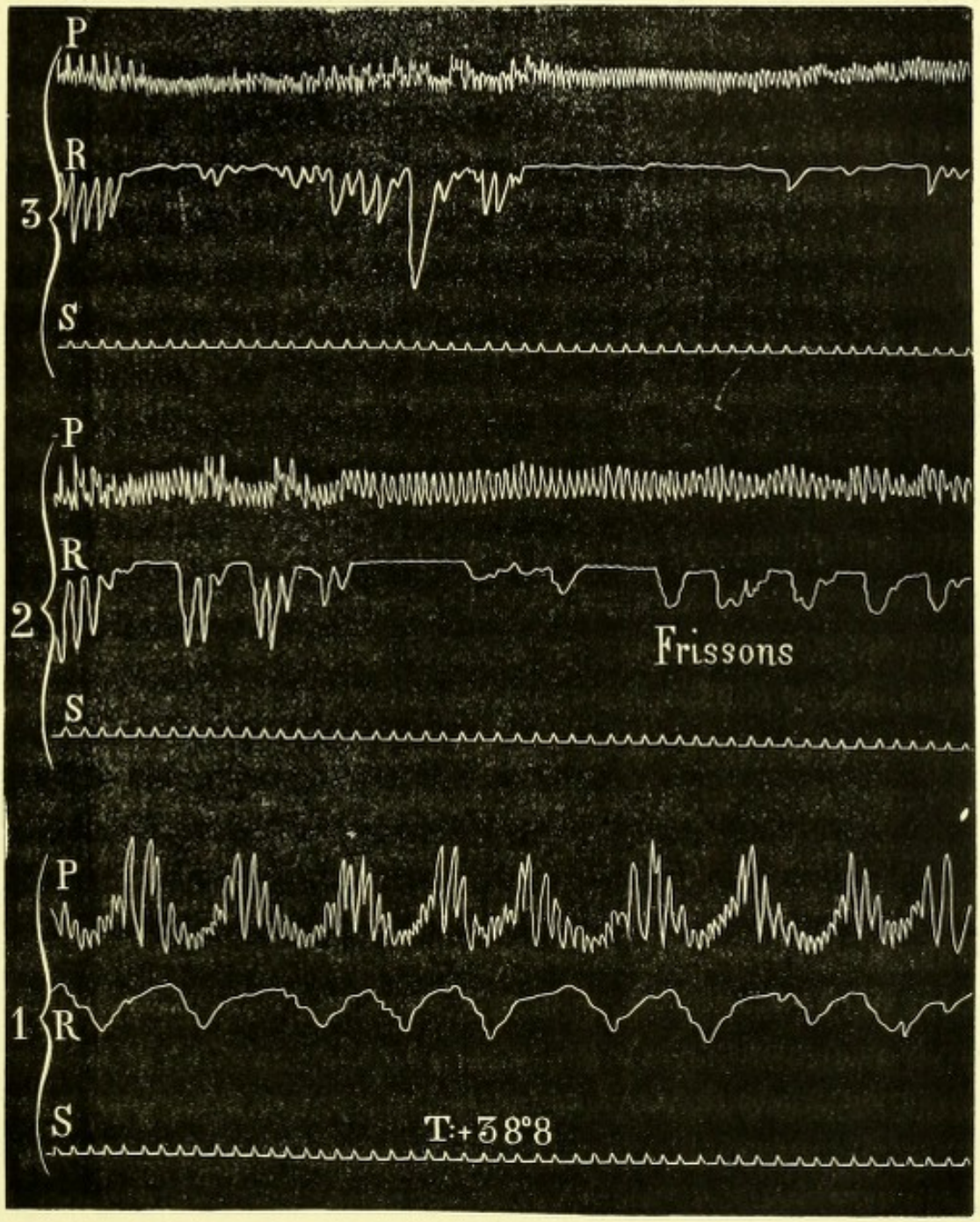

Fig. 49. — Trois portions (1, 2, 3) d'un tracé de la respiration et de la pression carotidienne recueilli sur un chien avant et après l'injection de sérosité musculaire septique dans la veine jugulaire (d'après MM. Rodet et Courmont).

S, ligne d'abscisse et secondes (elle a été relevée de 15 millimètres) ; R, tracé de la respiration thoracique ; P, tracé du pouls carotidien.

ment 31 centimètres cubes de sérosité dans le sang. Sa respiration est profondément modifiée, elle présente de grandes

pauses expiratoires ; ses pulsations cardiaques sont énergiques, précipitées, irrégulières ; les ondulations de la pression, qui accompagnent normalement les mouvements respiratoires, sont supprimées pendant les phases d'apnée. L'animal est agité de frissons.

La portion 3 est empruntée à la même expérience, environ cinquante minutes après la première injection. A ce moment, le chien a reçu 56 centimètres cubes de sérosité. La respiration est des plus irrégulières ; elle présente de longues phases d'apnée entrecoupées de brusques inspirations. Le cœur est précipité, irrégulier ; la tension moyenne dans les artères s'élève légèrement, malgré l'affaiblissement propre des systoles ventriculaires.

Il résulte des expériences précédentes que l'injection intraveineuse, soit de sérosité musculaire et péritonéale, soit de cultures âgées du bacille de la septicémie gangréneuse, provoque, sur le chien ou le lapin, des troubles constants et peut même entraîner la mort. La respiration est, comme chez l'homme frappé de septicémie, la fonction qui paraît le plus compromise. La dyspnée est toujours manifeste. Fréquemment, les inspirations restent superficielles et on note une tendance à l'arrêt en expiration. Les substances solubles fabriquées par le vibrion septique ont donc une action inhibitrice sur le centre inspirateur. Quand la mort approche, la respiration se précipite, devient très faible, puis s'arrête complètement ; quelques convulsions asphyxiques achèvent le tableau.

L'action sur le cœur se fait sentir, après les premières injections, par le ralentissement des pulsations et une chute brusque de la pression artérielle. Ultérieurement, on peut voir des périodes alternatives de précipitation et de ralentissement, les phases d'accélération coïncidant avec les périodes d'arrêt de la respiration. Le cœur devient ensuite de plus en plus

misérable, mais ne cesse de battre qu'au moment où la respiration s'arrête définitivement.

Les vaisseaux capillaires sont certainement atteints et se mettent en état de dilatation, car la tension artérielle s'abaisse à la suite des injections, moins pourtant après plusieurs injections qu'au début de l'expérience, et enfin parce qu'on observe chez la plupart des animaux des hémorrhagies rectales ou nasales.

La température s'abaisse aussi progressivement de plusieurs degrés, quelquefois jusqu'à 35°. Ce refroidissement tient à une diminution des combustions. Dans des expériences anciennes, j'ai vu qu'un rat blanc exhale par kilogramme de poids vif et par heure 2,035 centimètres cubes de CO^2, qu'il en exhale 2,188 dans les douze heures qui suivent l'inoculation, puis 1,752 dans les douze heures suivantes, et enfin seulement 537 dans les dernières heures de la vie.

Il s'agit en somme d'une intoxication frappant d'abord sur certains points des centres nerveux, puis atteignant successivement tous les éléments anatomiques.

MM. Rodet et Courmont se sont demandé si la puissance toxique des cultures variait suivant leur âge ou les différentes conditions dans lesquelles elles étaient obtenues. Vous avez vu qu'avec une culture de trois mois et demi, ces auteurs ont tué le lapin au bout de trente-six heures seulement, par une inoculation intra-veineuse de 4 centimètres cubes par 100 grammes de poids vif, et qu'ils n'ont pas réussi à tuer le chien avec 162 centimètres cubes de cette même culture, soit en injectant dans le sang 1 centimètre cube par 100 grammes de poids vif.

Avec une culture de cinq jours, faite dans un bouillon identique, un chien de $6^{kil},500$ présenta des troubles extrêmement profonds quand il eut reçu 14 centimètres cubes, et la mort survint, une heure et quart environ après cette première

injection, avec une dose de 80 centimètres cubes, c'est-à-dire légèrement supérieure à 1 centimètre cube par 100 grammes de poids vif. Cette même culture fut injectée à la dose de 14 centimètres cubes dans le sang veineux d'un lapin de 2 kilogrammes, c'est-à-dire à une dose inférieure à 1 centimètre cube par 100 grammes. Trente-cinq minutes après l'injection, ce lapin présenta une dyspnée intense et une grande prostration ; il mourut très rapidement, en une heure trois quarts. Les cultures jeunes sont donc plus toxiques que les cultures anciennes ; elles le sont moins cependant que la sérosité musculaire ou péritonéale. C'est donc dans les cultures jeunes qu'il conviendrait de rechercher la toxine du bacille de la septicémie gangréneuse.

Le fait de laisser pendant quelques jours une culture du vibrion septique exposée à l'air a paru lui faire perdre rapidement sa nocivité. La substance toxique serait dénaturée ou détruite par l'oxydation.

Posons-nous une dernière question relative à l'étiologie de la septicémie gangréneuse.

Cette affection est toujours liée originellement à l'inoculation du vibrion septique. Où trouve-t-on le plus fréquemment ce microbe dans la nature? De la réponse donnée à cette question, nous déduirons les circonstances dans lesquelles il est surtout à redouter.

Le vibrion septique étant un des agents de la putréfaction se trouve dans presque tous les milieux où des matières organiques sont en décomposition.

C'est dire qu'il doit exister particulièrement dans le *sol*. C'est en effet de la couche superficielle ou arable que Koch et Gaffky l'ont isolé. M. Pasteur l'a rencontré dans la terre des fosses où l'on avait enfoui des cadavres charbonneux.

M. Pasteur a même indiqué la manière de déceler le vibrion

septique dans ces conditions. La terre suspecte est soumise à un lessivage, puis laissée en repos. Le liquide qui la surmonte est décanté. L'eau ainsi décantée derechef est soumise à un nouveau repos, puis décantée, afin de diminuer la quantité des particules solides qu'elle tient en suspension. Lorsque le dépôt est presque insignifiant, on le recueille et on le chauffe à 90° en présence d'un acide; les microorganismes à l'état de mycélium sont détruits; les spores subsistent et l'on a beaucoup de chances pour obtenir celles du bacille cherché. Le dépôt est alors inoculé à des cobayes, dont quelques-uns meurent de septicémie gangréneuse. On peut alors obtenir des cultures pures en ensemençant la sérosité des animaux.

M. Liborius, M. Cornevin ont décelé la présence du vibrion septique dans la terre cultivée. M. Cornevin l'a trouvé à $0^{m},50$ de profondeur. Par contre, ce même auteur l'a infructueusement recherché dans le sol d'une forêt, malgré l'emploi d'acide lactique qui facilite beaucoup le succès des inoculations.

Le vibrion septique se trouve également dans les *eaux*. Toutefois sa recherche est alors rendue difficile par la dilution et par les causes d'atténuation qu'il rencontre dans ce milieu.

Néanmoins, plusieurs auteurs ont démontré son existence dans les eaux ou mieux dans les vases agitées ou déposées au sein de ces dernières.

M. Cornevin l'a rencontré dans les eaux troubles et boueuses de la Saône en temps de crue.

M. G. Roux (de Lyon) a montré que le dépôt vaseux des bassins de Saint-Clair destinés à l'alimentation de la ville, inoculé à des cobayes, les tue souvent par septicémie gangreneuse si on se sert d'une dose suffisante.

M. Lortet a trouvé le vibrion septique dans le même lieu et dans le mince dépôt formé par les eaux de Lyon à la surface d'un filtre Chamberland.

J'ai fait, de mon côté, les mêmes constatations.

Ce microbe est répandu sur toute la surface du globe. M. Lortet l'a même isolé des vases du fond de la mer Morte, où il est apporté par les eaux du Jourdain.

L'observation de M. Lortet emprunte un caractère particulier à la nature du milieu où il a rencontré les spores du vibrion septique, car il ne faut pas oublier que pour des raisons diverses la mer Morte ne renferme aucun être vivant. Les spores du vibrion septique triompheraient donc des qualités nocives des eaux de la mer Morte.

M. Lortet a obtenu de ces spores des cultures luxuriantes sur les propriétés desquelles on ne peut avoir aucun doute. En effet, inoculées, elles ont tué le cobaye et l'âne avec tous les symptômes de la gangrène gazeuse, tandis qu'elles ont respecté le bœuf.

Le vibrion septique existant en abondance dans la couche superficielle du sol où il donne des spores doit exister dans l'*air* mêlé aux poussières. On comprend néanmoins que la démonstration directe de sa présence soit difficile à fournir. M. Cornevin, après plusieurs essais infructueux entrepris à différentes altitudes, a réussi, à l'École vétérinaire de Lyon, à le retrouver dans l'air, un jour d'été, pendant lequel régnait un vent violent. Il l'a retrouvé aussi parmi la poussière soulevée par le balayage dans son laboratoire.

Ces faits justifient d'une manière suffisante les causes jadis invoquées dans l'étiologie de la septicémie gangréneuse. C'est à juste titre que l'on regardait les vastes plaies contuses, par écrasement, souillées de terre, comme très sujettes à cette infection. On a raison également d'accuser rarement les eaux non stérilisées et l'air de propager la septicémie gangréneuse.

On a faiblement incriminé les objets de pansement et les instruments que l'on met en rapport avec les plaies, pourtant ceux sur lesquels des poussières peuvent s'accumuler pendant longtemps doivent être redoutés au premier chef. Il n'est pas

douteux que, dans plusieurs cas, l'inoculation à l'homme ait été faite par l'intermédiaire des instruments ou des objets de pansement.

Le vibrion septique enfin peut exister sur la peau et spécialement dans les régions poilues où les poussières de l'atmosphère s'accumulent. J'ai vu, en effet, dans une série de cobayes, tous inoculés successivement avec la même seringue, un seul animal, un des derniers inoculés, mourir de septicémie gangréneuse. J'ai supposé que la canule avait dû recueillir à la surface des poils ou de l'épiderme des premiers cobayes quelques spores du vibrion septique.

HUITIÈME LEÇON

SEPTICÉMIE GANGRÉNEUSE (*suite*)

Des moyens d'éviter l'infection des plaies chirurgicales par le virus de la septicémie gangréneuse, déduits de la résistance du virus aux causes de destruction. — Action des antiseptiques. — Action des antiseptiques et de la chaleur. — Action de la chaleur. — Application de la chaleur à la stérilisation des instruments de chirurgie. — Résultats obtenus à la clinique de M. L. Tripier.

Je me propose aujourd'hui de vous entretenir de l'antisepsie chirurgicale, en me servant comme éléments de démonstration des nombreuses expériences que j'ai instituées avec le vibrion septique.

Son agent producteur étant bien connu, il était tout indiqué de rechercher expérimentalement les meilleurs moyens de préservation à employer pour faire disparaître la septicémie gangréneuse des salles d'hôpitaux. Les méthodes antiseptiques ont d'ailleurs réussi à rendre cette affection tellement rare, que, si quelques malheureux n'arrivaient de temps à autre infectés du dehors, la plupart d'entre vous ne connaîtraient que de nom cet accident redoutable, si fréquent il y a quelques années.

Le virus de la septicémie gangréneuse est, comme vous le savez, extrêmement répandu dans la nature et doué d'une grande vitalité, supérieure à celle de beaucoup d'autres germes; pour le combattre il importait donc, non de recourir à des moyens quelconques, mais à ceux dont l'influence sur le vibrion septique serait efficacement démontrée. Par conséquent, il fallait déterminer tout d'abord la résistance qu'oppose ce microbe aux causes naturelles ou artificielles de destruction.

Sous ce rapport, nous devrons distinguer le virus frais du virus desséché. Cette distinction est d'autant plus nécessaire que l'existence incontestable des spores dans le bacille nous fait prévoir que les objets souillés conserveront pendant longtemps leur virulence, même à l'état sec.

D'une façon générale, c'est aux antiseptiques ou à la chaleur, ou à ces deux moyens combinés, que je me suis adressé pour découvrir un moyen efficace de combattre le vibrion septique. Les expériences que je vais vous résumer sont consignées avec détails dans la thèse de M. Courboulès, faite sous ma direction en 1883.

J'examine d'abord l'action pure et simple des *antiseptiques* employés à la température ambiante (15° à 18°).

Les antiseptiques étaient en solution ou à l'état gazeux. Avant de faire connaître leurs effets, il n'est pas inutile d'indiquer brièvement la manière dont on les a mis en rapport avec le virus.

Le virus frais était habituellement retiré par trituration et expression des lésions locales expérimentalement provoquées sur des animaux. Quand il s'agissait d'antiseptiques liquides, on mélangeait, dans un tube de verre, 1 centimètre cube de pulpe virulente avec un volume égal de solution antiseptique. Après un contact variable, on prélevait quelques gouttes du mélange à l'aide d'une pipette et on l'inoculait à un animal. Lorsqu'il s'agissait d'antiseptiques à l'état de gaz ou de vapeur, on dirigeait les gaz ou les vapeurs dans un grand flacon au milieu duquel était suspendu un verre de montre rempli de virus.

Pour l'emploi de l'eau oxygénée, il a fallu adopter une technique spéciale. On se servait de deux tubes Pasteur simples pour la culture des microbes, reliés par un tube de caoutchouc solidement attaché de part et d'autre. Dans l'un des tubes, on avait introduit préalablement, par

aspiration, 1 centimètre cube de virus, dans l'autre 2 centimètres cubes d'eau oxygénée. On renversait alternativement les tubes de façon à faire réagir les deux substances l'une sur l'autre. On ouvrait ensuite ce petit système au bout de vingt-quatre ou de quarante-huit heures.

Le virus frais maintenu pendant vingt-quatre heures au contact de l'acide sulfureux gazeux perd ses propriétés pathogènes; mais il faut quarante-huit heures pour que les substances suivantes :

Solution alcoolique d'eucalyptol..... à 1/10
— de permanganate de potasse..... à 1/50
— de nitrate d'argent..... à 1/500
Vapeurs de brome,

produisent le même effet.

Le pouvoir antiseptique de ces substances vis-à-vis du vibrion septique est en somme bien faible, étant donnée la longueur de la durée du contact nécessaire à la destruction de la virulence. Les résultats ne sont même pas constants; aussi est-il infiniment probable qu'il s'agit simplement d'une atténuation plus ou moins complète plutôt que d'une destruction de la propriété pathogène des microbes.

Les substances dont l'énumération va suivre, mélangées à volume égal avec du virus frais, n'ont eu, après vingt-quatre et quarante-huit heures de contact, aucune action modificatrice sensible, c'est-à-dire que les animaux inoculés avec ce virus sont morts comme s'il se fût agi d'un virus ordinaire.

Acide phénique..... à 3 et 5 p. 100
Acide borique..... à 2 —
Permanganate de potasse..... à 1 et 2 —
Iodoforme.
Eau oxygénée à 10 volumes d'oxygène.
Acide salycilique..... à 1/20
Solution alcool. de thymol... } à 1/10
— — d'eucalyptol.. }
Sublimé corrosif..... à 1/2000
Chloral..... à 1/5

Hydrogène sulfuré.
Vapeurs d'iode.
— d'acide chlorhydrique.
Benzine.
Alcool à 90°.
Chloroforme.
Éther.
Oxygène gazeux.

A 2/10, la solution alcoolique de thymol et d'eucalyptol a déterminé une légère atténuation du virus.

En résumé, la sérosité virulente fraîche recueillie sur un animal mort de septicémie gangréneuse résiste énergiquement aux antiseptiques.

Ainsi, je n'ai trouvé qu'un seul antiseptique, l'acide sulfureux à l'état gazeux, qui fût capable d'annihiler le virus frais après vingt-quatre heures de contact. D'autres, comme les vapeurs de brome, la solution alcoolique d'eucalyptol, le permanganate de potasse à 1/50, le nitrate d'argent à 1/500 ne produisent qu'un affaiblissement de la virulence, et encore demandent-ils quarante-huit heures de contact pour donner ce résultat.

On peut obtenir des effets bien plus satisfaisants en combinant l'action d'un antiseptique, par exemple l'acide phénique, à celle de la chaleur. Traitant de cette façon des sérosités provenant des accidents initiaux ou des phlyctènes secondaires, je suis arrivé à détruire leur virulence. Les vibrions du péritoine m'ont paru moins sensibles à ce traitement.

Une quantité donnée de sérosité abdominale riche en vibrions, maintenue, pendant vingt heures, à la température ambiante, en contact avec dix volumes d'une solution phéniquée à 5/1000 n'est pas sensiblement modifiée ; mais on peut la rendre inoffensive, avec la même dose d'acide phénique, en moins de quinze heures, si on élève la température ambiante à + 36°.

Le virus desséché lui-même, dans lequel la virulence persiste longtemps à cause des spores qu'il renferme, perd sa virulence

si on le maintient au contact d'une solution phéniquée à 2 p. 100 chauffée à + 36° pendant six heures.

Ces expériences, démontrant l'heureuse influence de la chaleur superposée à celle des antiseptiques, sont très frappantes ; elles ont été répétées avec d'autres microbes pathogènes et ont donné les mêmes résultats. De sorte que, depuis 1883, nous ne cessons de répéter, en thèse générale, que la chaleur, même à un faible degré, est un puissant adjuvant des antiseptiques.

L'influence exercée par la juxtaposition de la chaleur aux antiseptiques permet de bien augurer de l'emploi isolé de cette dernière.

Si l'on chauffe de la sérosité virulente fraîche pendant un temps égal, 15 minutes, à 60°, 70°, 80°, 90° et 100°, si on inocule ensuite les divers échantillons à des cobayes, on constate que les sujets inoculés avec le virus chauffé à 60°, 70°, 80°, 90° meurent de septicémie gangréneuse, tandis que les animaux qui reçoivent le virus chauffé à 100° résistent à l'inoculation.

Une expérience analogue peut être faite avec du virus sec. Comme celui-ci est naturellement plus résistant que le frais, on est autorisé à essayer de suite des températures supérieures à 100°.

On a choisi une température unique, celle de + 120° ; mais on a fait varier la durée de l'application; celle-ci a été de 5, 10 et 15 minutes.

Pour faire cette expérience dans de bonnes conditions, c'est-à-dire sans perte de virus et en appliquant la chaleur à l'aide d'un corps qui ait une capacité calorifique considérable, on a fait usage d'une technique particulière. On a enduit successivement des lames métalliques de plusieurs couches de pulpe virulente fraîche. Après chaque couche, on a fait sécher les lames. Enfin, quand elles furent bien enduites, on les a exposées durant trois jours dans un courant d'air chaud à 32°. La dessiccation étant complète, les lames ont été immergées dans

un bain d'huile chauffée à 120°, les unes pendant 5 minutes, les autres pendant 10 minutes, les dernières pendant un quart d'heure. Ensuite, les lames de chaque catégorie furent débarrassées du virus par raclage et celui-ci fut délayé dans l'eau et inoculé à des cobayes.

Le résultat des inoculations a établi que le chauffage à 120° pendant 5 minutes ne détruit pas la virulence, mais qu'il supprime l'activité pathogène s'il est appliqué pendant 10 et 15 minutes.

Quelles conséquences pratiques peut-on retirer de ces faits? On voit d'abord que l'on possède un moyen de détruire sûrement le virus même desséché et, par conséquent, que des mesures prophylactiques sont possibles. Il est également facile de se rendre compte, par l'échec des antiseptiques, qu'il faut perdre tout espoir d'enrayer la maladie sur le vivant quand elle est établie.

Il faut donc surtout songer à prévenir cette complication en chirurgie, comme on s'applique, du reste, à prévenir toutes les autres. Mais il importait de bien préciser les moyens spéciaux de détruire les germes de la septicémie gangréneuse dans l'entourage des opérés, car les moyens préconisés primitivement dans la pratique de l'antisepsie s'étaient montrés insuffisants à faire disparaître cette redoutable complication.

C'était même un fait très curieux et qui frappait l'attention. Par l'antisepsie, les chirurgiens avaient banni à peu près toutes les complications, sauf la septicémie gangréneuse qui surgissait de temps en temps comme par bouffées.

Aujourd'hui que l'on connaît le virus de la septicémie et sa grande résistance, on comprend sans difficulté sa persistance dans les salles d'opération.

A l'époque où les recherches précédentes furent entreprises, la septicémie gangreneuse faisait beaucoup de ravages dans les services chirurgicaux de l'Hôtel-Dieu de Lyon. M. Léon

Tripier venait d'être nommé à la chaire de clinique chirurgicale. Il appliquait rigoureusement les méthodes antiseptiques alors connues, et obtenait des résultats excellents. Néanmoins, quelques cas de septicémie gangréneuse venaient encore assombrir les séries heureuses. M. Tripier était sûr de la stérilisation de ses objets de pansement. D'ailleurs, on les avait essayés par les procédés bactériologiques et ils s'étaient montrés exempts des germes de la septicémie. Il imputa ses quelques insuccès à une infection par les instruments.

Dans le cas où ceux-là porteraient les germes septiques à la surface, leur immersion dans les solutions phéniquées serait certainement insuffisante et donnerait une fausse sécurité. Ce fut par élimination des autres causes possibles d'infection que M. Tripier arriva à cette conclusion. Il me soumit ses doutes. Je lui conseillai alors de stériliser ses instruments par la chaleur.

L'idée n'était pas neuve, bien qu'elle n'eût jamais été émise pour combattre la septicémie gangréneuse.

M. Pasteur avait conseillé le flambage, d'une façon générale, pour stériliser les pièces en verre et les instruments métalliques. Mais M. L. Tripier reprochait au flambage de ne pas atteindre toutes les parties des instruments de manière à procurer une sécurité absolue; ou bien, lorsqu'il est exécuté avec beaucoup de soin, il fait courir le risque de détremper les tranchants.

De là, l'utilité de substituer au flambage un autre mode d'application de la chaleur qui stérilisera sûrement toutes les régions d'un instrument sans déterminer d'altération.

L'expérience a démontré précédemment qu'il suffit d'une température de + 120° pour obtenir ce résultat. A cette température on ne risque pas de détremper l'acier. Mais si les instruments étaient plongés dans l'air chaud, la partie métallique ne tarderait pas à s'oxyder. Nous conseillâmes alors à M. Tripier de les immerger dans un bain d'huile maintenu à

120°, qui éloigne tout danger d'oxydation des parties métalliques.

Cependant, tous les inconvénients n'étaient pas écartés, car, à cette température, les instruments, dont la lame était fixée au manche par un ciment, souffraient de ce bain surchauffé. On put les faire disparaître en substituant aux manches ordinaires les anciens montages par goupilles et rivets, n'ayant rien à redouter des hautes températures. Bref, dans le service de M. Tripier, les instruments furent à partir de ce moment stérilisés par le chauffage à + 120° dans un bain d'huile.

Tous les instruments sont depuis lors stérilisés par la chaleur dans un bain d'huile installé à cet effet et les résultats ont été des plus remarquables, soit au point de vue de la prophylaxie de la septicémie gangréneuse, soit à celui de la fréquence des infections diverses des plaies opératoires.

Pendant l'année qui suivit l'introduction de cette modification dans l'outillage de la clinique chirurgicale de M. L. Tripier, il y eut encore un cas de septicémie gangréneuse à la suite de l'ablation d'un testicule tuberculeux ; puis cette complication disparut définitivement.

J'ai tenu à vous rappeler l'histoire de cette heureuse modification apportée à la méthode antiseptique, bien que la question ait fait depuis lors de notables progrès, pour bien vous convaincre que l'expérimentation doit être une alliée fidèle de l'observation et de la logique, et que tout progrès basé sur des recherches rigoureuses est fécond, et n'a rien à craindre du temps. On pourra modifier les modes d'application ; mais le principe subsistera toujours.

Je terminerai en donnant une idée de l'installation du bain d'huile usité à la clinique de M. L. Tripier.

Ce bain est contenu dans une caisse en laiton de $0^m,40$ de longueur, sur $0^m,27$ de hauteur et $0^m,20$ de largeur, pourvue

d'un régulateur de température et montée sur un réchaud à gaz *ad hoc*.

La caisse est divisée en plusieurs compartiments de grandeur différente selon les instruments qu'ils doivent recevoir. Les compartiments communiquent entre eux profondément, de manière à permettre l'équilibration de la température dans la masse du bain. Leur fond est garni de plaques de liège pour empêcher les pointes et les tranchants de s'émousser au contact du laiton.

Pour immerger les petits instruments et les retirer sans difficulté, on les dépose préalablement dans de petits paniers tressés en fil de fer recuit, pourvus d'une anse métallique qui permet de les manier aisément sans craindre de se brûler.

Les instruments doivent être immergés pendant 10 minutes au moins dans le bain porté à + 120°. A leur sortie, ils sont jetés dans une cuvette garnie d'eau phéniquée à 50 p. 1000, où l'opérateur les prend au fur et à mesure des besoins.

NEUVIÈME LEÇON

SEPTICÉMIE GANGRÉNEUSE (*suite et fin*)

Possibilité de conférer l'immunité contre la septicémie gangréneuse. — Intérêt théorique de ce résultat. — Immunité créée par trois modes : injection intra-veineuse des bacilles virulents et de la sérosité décantée ; injection intra-péritonéale du bouillon de culture stérilisé; injection sous-cutanée des bacilles atténués.

Tuméfactions crépitantes produites par des microbes autres que celui de la septicémie gangréneuse.

Les tentatives qui ont eu pour but de conférer aux animaux l'immunité contre la septicémie gangréneuse constituent un chapitre très intéressant au point de vue théorique.

Pratiquement, la non-récidive de la septicémie gangréneuse est peu importante, la terminaison presque toujours mortelle de l'affection éliminant la possibilité d'une seconde infection. Il ne serait cependant pas absolument impossible que quelques personnes eussent acquis l'immunité contre le vibrion septique.

J'ai dit que le vibrion septique se trouvait normalement dans l'intestin. Or, on peut imaginer, sans sortir des limites permises par les données générales de la bactériologie, une invasion de l'organisme procédant de ce lieu, et se faisant dans des conditions telles que la maladie ne soit pas mortelle et que l'organisme en sorte vacciné.

Quoi qu'il en soit, plusieurs expérimentateurs ont conféré à des animaux l'immunité contre la septicémie gangréneuse.

Trois méthodes différentes leur ont permis d'atteindre ce but :

1° L'emploi convenable de microbes virulents ; 2° l'usage

des produits solubles fabriqués par les microbes ; 3° l'inoculation de microbes atténués.

Le premier mode de vaccination est celui que nous avons employé, M. Chauveau et moi, dès nos premières recherches sur la septicémie gangréneuse. Nous avons conféré l'immunité à des animaux en *leur inoculant dans le sang des microbes virulents.*

Si vous vous rappelez ce que j'ai dit de l'importance de la voie d'introduction sur les effets consécutifs d'une inoculation de vibrion septique virulent, vous ne serez pas étonnés de ce *modus faciendi.*

Introduits en petit nombre dans le sang, chez des animaux sensibles à l'infection, ces microbes, qui produiraient dans le tissu conjonctif une maladie mortelle, restent sans effets fâcheux sur la santé du sujet. Les symptômes morbides sont peu accusés et essentiellement fugaces. Au bout de deux ou trois jours l'animal est toujours revenu à la santé.

Des doses plus fortes de virus produisent des troubles généraux immédiats et plus graves.

Enfin des doses considérables entraînent la mort de certaines espèces avec les lésions classiques généralisées aux séreuses et à certains points du système musculaire.

Conséquemment, un petit nombre de bacilles engendre une septicémie atténuée, curable, passagère. Cette maladie avortée suffit pour rendre les animaux réfractaires à une nouvelle inoculation virulente pratiquée dans les meilleures conditions, c'est-à-dire dans le tissu conjonctif.

La septicémie gangréneuse est donc une maladie non récidivante, lorsqu'elle évolue dans des conditions qui, malheureusement, ne sont pas celles des infections chirurgicales.

Nous avons donc pratiqué des injections intra-veineuses peu abondantes de bacilles virulents chez des animaux appartenant à diverses espèces animales, que nous avons ensuite éprouvés

par une inoculation suffisante dans le tissu conjonctif. Les résultats n'ont pas été identiques dans tous les cas. Le lapin, par exemple, se prête mal à cette expérience; il supporte bien l'injection vaccinale, mais meurt de l'inoculation d'épreuve. Le mouton et le chien ne deviennent réfractaires qu'à la suite d'injections intra-veineuses relativement abondantes ou successives. Je rappellerai le chien à qui M. Courmont avait injecté dans la jugulaire 162 centimètres cubes de culture virulente; promptement remis des suites de cette injection, il résistait un mois plus tard à l'inoculation sous-cutanée de 4 centimètres cubes de sérosité pure empruntée au cobaye. Le lapin convient donc mal, le chien et le mouton conviennent donc médiocrement à prouver la création de l'immunité contre la septicémie gangréneuse par les injections virulentes intra-veineuses.

L'âne est l'animal sur qui nous avons pu créer les plus beaux exemples d'immunité acquise, à la condition d'introduire dans ses veines, à deux ou trois reprises, de très fortes doses de virus. Si les doses restent faibles, l'âne ne se vaccine pas mieux que le lapin et le mouton. Vous savez que l'âne est très sensible à la septicémie gangréneuse; or, si l'on injecte dans le tissu conjonctif d'un sujet vacciné par la voie sanguine 1/2 ou 1 centimètre cube de sérosité virulente, la région inoculée se tuméfie rapidement et devient chaude et douloureuse; mais bientôt le gonflement se délimite, les phénomènes inflammatoires se circonscrivent et, six ou huit jours plus tard, un abcès se forme dans son centre. Celui-ci, habituellement gros comme un œuf de poule, contient un pus épais, inodore, fourmillant de vibrions septiques virulents.

Je ferai remarquer, en passant, qu'il ne se développe jamais de pus lorsque pareille inoculation est faite à un âne non vacciné. Son apparition, dans le cas particulier, est un phénomène très intéressant, qui a plusieurs analogues en bactériologie. Un microbe non pyogène tend à le devenir lorsqu'il est inoculé à

un organisme dont il ne peut forcer la réceptivité, soit à cause de sa propre atténuation, soit à cause de la résistance de l'animal. La propriété pyogène peut apparaître chez plusieurs espèces microbiennes, déposées dans des terrains réfractaires; tels sont : Bact. Chauvœi, le streptocoque puerpéral, le B. d'Eberth, le pneumocoque, etc.

Quoi qu'il en soit, l'abcès formé au point de l'inoculation sur l'âne vacciné s'ouvre bientôt et guérit spontanément.

Lorsqu'on inocule pour la seconde fois, dans le tissu conjonctif, un âne ainsi débarrassé d'un premier abcès, on constate que les phénomènes locaux sont moins accusés et que, dans le foyer, les microbes conservent moins longtemps leur virulence. Le gonflement peut même dans certains cas se résoudre avant la constitution d'un abcès. Il me semble donc que l'immunité a été encore renforcée par la première inoculation d'épreuve.

En résumé, M. Chauveau et moi avons démontré la possibilité de conférer aux animaux l'immunité contre la septicémie gangréneuse par inoculation intra-veineuse de bacilles septiques virulents.

Hâtons-nous d'ajouter que cette immunité est moins accusée que l'immunité obtenue contre le charbon symptomatique par un procédé analogue; d'où il faut inférer que le milieu sanguin est moins favorable au virus de la septicémie qu'à celui du charbon symptomatique.

Nous avons ensuite essayé de créer l'immunité par l'inoculation dans les voies respiratoires. Le poumon, possédant peu ou pas de tissu conjonctif, se prêtait à cette expérience. Nous introduisions de la sérosité virulente dans la trachée en ayant bien soin de ne point en laisser pénétrer autour de la plaie. Le lapin ne peut supporter cette opération et meurt de septicémie gangréneuse; l'âne au contraire a une maladie avortée et acquiert l'immunité. Les microbes ont probablement pénétré dans

le sang par les capillaires pulmonaires; le cas est alors identique à ceux de nos premières expériences.

Vous pouvez comprendre maintenant ce que je disais au début de cette leçon : il est possible que des vibrions septiques pénètrent dans le sang humain soit par les poumons avec les poussières, soit par l'intestin, occasionnent une maladie avortée, indéterminée et curable, et confèrent ainsi l'immunité. Cette hypothèse n'a d'ailleurs qu'un intérêt théorique.

Il ressort des expériences précédentes que nous avions pu, sans grands inconvénients, introduire dans le sang d'un animal d'assez grandes quantités de sérosité virulente filtrée ou décantée.

Plus tard, en 1887, au moment où la production de l'immunité par les substances solubles microbiennes était à l'ordre du jour, MM. Chamberland et Roux ont songé à conférer l'immunité contre la septicémie gangréneuse avec les *bouillons filtrés des cultures du vibrion septique*. C'est le deuxième procédé dont je parlais au début de cette leçon.

Ces expérimentateurs chauffaient à + 105° ou + 110°, pendant dix minutes, des cultures de vibrions septiques en bouillon, filtraient ces cultures et injectaient le liquide ainsi obtenu dans le péritoine du cobaye à la dose de 10 centimètres cubes par 100 grammes de poids vif. En six ou huit jours, un cobaye de 300 grammes recevait trois injections semblables, soit 90 centimètres cubes. Chaque opération était suivie de troubles généraux fugaces. Les cobayes imprégnés étaient inoculés dans le tissu conjonctif, en même temps que des témoins, avec des microbes très virulents. Les témoins mouraient en dix-huit heures; les autres résistaient.

Il était permis à MM. Chamberland et Roux de graduer l'immunité en injectant des doses variées de produits solubles. Avec de petites doses, on occasionne un simple retard dans le moment de la mort, à la suite de l'inoculation d'épreuve.

L'immunité conférée par ces auteurs était encore solide au bout de trente jours.

La sérosité développée sur le vivant est plus active que le bouillon de culture : 7 à 8 centimètres cubes de sérosité, administrés à raison de 1 centimètre cube par jour, confèrent l'immunité aussi bien que 80 centimètres cubes de bouillon de culture stérilisé.

Enfin, je dois vous entretenir d'un troisième procédé de vaccination *par l'emploi de microbes atténués*.

En 1888, M. Cornevin a constaté que le virus de la septicémie gangréneuse était inégalement affaibli par l'action de plusieurs corps de la série des phénols, en présence d'une température de $+38°$ à $+40°$.

Par exemple, il obtint :

Une atténuation faible..... par l'acide tannique,
— un peu plus forte — l'acide pyrogallique et le chlorhydrate de quinine,
— plus forte — l'acide gallique,
— bien marquée — la quinine,
— — — le chlorhydrate de morphine,
— — — l'hydroquinone,
— — — la résorcine,
— — — la pyrocatéchine,
Une atténuation très forte par le sulfate de quinine et la coumarine.

M. Cornevin choisit dans cette liste d'agents atténuants la coumarine et l'acide gallique : $0^{gr},25$ de coumarine étaient dissous dans 10 grammes d'eau et associés dans un tube en verre à un volume égal de virus frais; le vide était fait et le tube scellé ; le mélange séjournait vingt-quatre heures à l'étuve à $+38°$ ou $+40°$; il sortait de là un premier vaccin contre la septicémie gangréneuse. Un deuxième vaccin était préparé de la même manière, sauf que $0^{gr},50$ d'acide gallique étaient directement associés à 15 grammes de liquide virulent.

M. Cornevin inoculait ces liquides virulents atténués sous la peau ou dans le péritoine. Il a pu ainsi conférer l'immunité

à des chiens et à des gallinacés, qui ne sont pas, comme vous le savez, des espèces très sensibles à la septicémie gangréneuse. L'état réfractaire créé par les virus atténués était même fugace, puisqu'il avait disparu au bout de vingt-quatre jours, quelquefois de treize ou quatorze jours.

L'auteur a observé que la région qui entoure le point inoculé conserve beaucoup plus longtemps une immunité assez forte, attendu qu'une inoculation pratiquée dans le même point ne réussit pas, tandis qu'une semblable faite ailleurs entraîne la mort de l'animal. Nous avions déjà noté la possibilité d'une semblable immunité locale avec le charbon symptomatique.

Messieurs, j'ai terminé l'étude expérimentale de la septicémie gangréneuse, maladie due au vibrion septique ou *bacillus septicus gangrenæ*. Sa seule caractéristique réside dans ce microbe; aucun symptôme ne lui est absolument particulier et ne peut suffire à la faire reconnaître. On se tromperait grossièrement, si l'on croyait que toute tuméfaction œdémateuse, s'accompagnant de crépitation des tissus, est nécessairement la maladie due au vibrion septique. Vous en serez bien convaincus, si je raconte brièvement l'étude que j'ai pu faire, grâce à M. le professeur Gayet, d'une complication développée sur un malade de son service, laquelle avait plus d'une ressemblance avec la septicémie gangréneuse sans avoir avec elle de rapport étiologique.

Au mois de juin 1886, un homme arrivait à la clinique de M. Gayet avec un œil très tendu, sortant presque de l'orbite. Ce malade s'était blessé quelques jours auparavant avec un soc de charrue. Une ponction pratiquée immédiatement laissa échapper une sanie roussâtre et d'assez nombreuses bulles gazeuses. Le lendemain l'œil était de nouveau aussi tendu qu'au moment de l'entrée à l'hôpital ; une nouvelle ponction donna lieu aux mêmes incidents et l'énucléation fut décidée et effectuée

sur-le-champ. Les suites de cette opération furent très simples. La guérison survint comme dans les conditions ordinaires; le malade n'avait présenté aucun symptôme d'infection générale.

M. Gayet m'ayant prié d'étudier ce cas curieux, j'ai pu isoler de la sanie que l'on m'avait envoyée un microbe particulier, différant du vibrion septique, et doué cependant de propriétés zymotiques très nettes.

La sérosité sanieuse contenait de très fins bacilles, les uns courts, homogènes, d'autres articulés, ayant une longueur moyenne de $0^{mm},0025$ à $0^{mm},0060$. Ces microbes étaient isolés ou rassemblés en petits amas constitués alors par des individus très courts. Aucun bacille ne contenait de spores.

J'inoculai cette sérosité au lapin, au cobaye et au rat blanc. Les cobayes et les rats blancs inoculés dans le tissu conjonctif moururent avec des lésions fort analogues à celles de la septicémie gangréneuse ; les lapins résistèrent, sauf un qui avait reçu des doses tellement considérables qu'il mourut empoisonné, sans présenter de lésions locales. Cette seule expérience aurait suffi à démontrer l'absence du vibrion septique dans l'œil du malade de M. Gayet.

La virulence de la sérosité se perdit très rapidement; je constatai qu'on pouvait la faire réapparaître par addition d'acide lactique.

J'obtins très facilement des cultures dans du bouillon de bœuf salé et phosphaté en présence de l'air et dans le vide ; ce bacille était donc aérobie facultatif. La culture fut moins abondante et marcha moins rapidement dans le vide qu'en présence de l'air, autre particularité qui distingue ce microbe de l'agent de la septicémie gangréneuse.

Il existe donc dans le sol un bacille pathogène, capable de se développer dans le tissu conjonctif, d'y produire des gaz, et qui n'est pas le vibrion septique. Il diffère de ce dernier par sa mor-

phologie, par l'absence des spores, par la fragilité de sa virulence, par la faculté de végéter à l'air libre, par son inaptitude à produire des lésions chez le lapin.

Il se rapprocherait davantage morphologiquement d'un fin bacille regardé par Koch comme la cause de la septicémie de la souris ; toutefois, ce bacille ne produit pas de gaz, et par là s'en sépare très nettement.

Il est infiniment probable que plusieurs espèces pathogènes, plus ou moins rares, ont la propriété d'engendrer des gaz dans les tissus. M. Ollier m'a dit avoir observé sur l'homme quelques cas de tuméfaction crépitante consécutive à un traumatisme qui guérirent facilement. Ces accidents n'étaient pas dus certainement au bacille de la gangrène gazeuse. Au surplus, les symptômes cliniques n'avaient qu'un trait commun dans les deux cas, la crépitation des tissus.

On connaît, chez le bœuf, des exemples de tumeurs crépitantes bénignes, presque toujours curables; il ne peut s'agir ici du charbon symptomatique, qui est à peu près fatalement mortel pour cet animal.

En somme, le pronostic à porter sur une tuméfaction inflammatoire crépitante n'est pas nécessairement et fatalement fâcheux, puisqu'il existe des cas où ces symptômes sont déterminés par des microbes dont l'activité s'épuise rapidement dans les tissus ou par des microbes dont les toxines ne sont pas très redoutables pour l'homme.

DIXIÈME LEÇON

SEPTICÉMIE PUERPÉRALE

Origine de la découverte de sa nature microbienne. — Travaux sur la détermination de son virus. — La maladie est une malgré ses formes variées et n'est causée que par un seul microbe. — Quel est ce microbe? — Les moyens de le détruire tirés de sa résistance aux antiseptiques.

En terminant cette série de leçons, je vous entretiendrai de la septicémie puerpérale.

N'ayant pas l'intention de faire l'histoire complète de cette redoutable maladie, je ne remonterai pas très loin dans son passé et ne parlerai que des auteurs qui l'ont regardée comme une infection.

En 1849, Semmelweis accusait déjà les étudiants d'infecter les accouchées par des matières putrides rapportées de l'amphithéâtre.

En 1854, Mekel était plus affirmatif: il parlait le premier d'une décomposition putride des humeurs se produisant au niveau du col de l'utérus et se propageant de là aux annexes et aux organes plus éloignés.

En 1858, une chaude discussion s'éleva à l'Académie de médecine de Paris, sur la question de savoir si la septicémie puerpérale était une affection locale ou générale et essentielle.

Stolz et Sieffermann émettaient, en 1862, l'hypothèse que les accidents si funestes aux accouchées pourraient bien être produits par un levain, un ferment encore indéterminé.

Dès cette époque, en 1863, M. Delore, de Lyon, montrait

quelques tendances à ranger la maladie qui nous occupe parmi les affections contagieuses.

Il suffisait que ces idées fussent lancées pour que l'on cherchât dans la septicémie puerpérale un ferment, un levain, en un mot un agent de contagion.

Coze et Feltz, en 1869, publièrent le premier travail entrepris dans cette direction. Ils annoncèrent que le sang et les humeurs des femmes atteintes de septicémie puerpérale contiennent des éléments figurés, en forme de points mobiles, isolés ou couplés.

L'année suivante, Mayerhoffer, de Berlin, signala la présence de bactéries dans les lochies des malades.

En 1872, Despine et Quinquaud poussèrent plus loin l'étude expérimentale de ce qu'on appelait encore la fièvre des accouchées, la fièvre puerpérale. Ils inoculèrent des animaux avec des lochies et les virent succomber à l'inoculation.

Waldeyer et Recklinghausen confirmèrent, en 1873, les travaux de leurs prédécesseurs. Ils trouvèrent dans les humeurs profondes, dans les exsudats des séreuses, chez les femmes atteintes de septicémie puerpérale, des bactéries moniliformes.

De 1873 à 1878, la question fut constamment à l'ordre du jour. Je me bornerai à vous citer, pendant cette période, les travaux de Klebs, de Tiegel, de Hiller, de Heiborg, d'Orth, de Haussmann, de Spillmann, de Winckel, de Rokitansky. C'est la période de la confusion parfaite ; chacun décrit un microbe différent ; aucun ne reconnaît celui de Coze et Feltz, que d'ailleurs on semble avoir oublié.

En 1879, M. Pasteur entra dans l'arène à propos d'une communication de M. Hervieux. On lui soumit les lochies des malades et il y rencontra trois microorganismes principaux, dont deux étaient déjà déterminés par ses travaux antérieurs. Ceux-ci étaient le coccus du furoncule et le vibrion septique. Quant au troisième, M. Pasteur le crut spécial à l'affection qu'il

étudiait. C'était un microbe en chapelet, se développant assez bien dans le bouillon de poulet.

M. Doléris poursuivit alors, sous la direction de M. Pasteur, des recherches qui lui firent retrouver les trois espèces précédentes et, en outre, une quatrième espèce constituée par des diplocoques à grains volumineux.

De sorte que, pour M. Doléris, comme pour M. Pasteur, la septicémie puerpérale n'est pas une affection unique. Elle peut être la résultante des effets pathogènes de plusieurs microbes ou bien avoir quatre formes différentes, suivant que l'un ou l'autre des microbes sous-indiqués sera l'auteur de l'infection. M. Doléris avait des tendances à croire que les cas foudroyants dépendaient du vibrion septique, les cas accompagnés de suppuration, du diplocoque, et les cas de septicémie atténuée, du microbe en chapelets.

M. Doléris fut promptement arrêté dans ses travaux par la difficulté d'obtenir des cultures pures virulentes.

En 1881, Masini, de Florence, Ferari et Bonome trouvèrent également des microbes variés dans les humeurs des femmes infectées ; ils crurent à l'origine microbienne de la maladie, mais pensèrent que la diversité des symptômes tenait plutôt à la quantité qu'à la variété des microbes infectieux.

Donc, à cette date, la septicémie puerpérale est bien regardée comme une affection contagieuse, microbienne, mais on ne la rapporte à aucun agent bien déterminé, ou plutôt on admet qu'elle est le résultat de plusieurs microbes. Au lieu de voir en elle une infection septique particulière, on y voit plutôt des accidents septiques survenant à l'occasion de l'accouchement.

Les recherches que je vais exposer devaient simplifier beaucoup la question.

M. Chauveau inaugura, en 1882, la série de ces travaux décisifs. Je le suivis en 1883 et je fus suivi moi-même par Frænkel, en 1884.

Au moment où M. Chauveau aborda cette question, la septicémie puerpérale était assez fréquente à Lyon ; il put malheureusement renouveler plusieurs fois ses expériences. Il commença par recueillir des produits infectieux, tels que lochies, sérosité péritonéale, pus. Il les examina et y trouva constamment un microbe arrondi, dont les individus sont quelquefois isolés et le plus souvent en chaînettes. Il l'appela : *Micrococcus septicus puerperalis*. Nous le désignons aujourd'hui sous le nom de *Streptococcus puerperalis*. Il inocula ces produits infectieux dans le péritoine du lapin et du cobaye. Le cobaye se montra absolument réfractaire à l'infection, tandis que le lapin parut doué d'une grande réceptivité pour ce virus. Tous les lapins moururent de deux à sept jours après l'inoculation, présentant des lésions péritonéales variées : tantôt une simple hyperhémie avec un peu de sérosité roussâtre, tantôt un exsudat pseudo-membraneux enlaçant les anses intestinales ; tantôt enfin de la suppuration. Le sang des victimes contenait les microbes en chaînettes que l'on voyait dans les lochies inoculées, celui de la veine porte et des veines sus-hépatiques, surtout, en était très riche ; les séreuses étaient également parsemées de chaînettes, plus grosses, plus vigoureuses que celles du sang.

M. Chauveau ensemença ensuite le sang des lapins dans du bouillon de poulet et obtint en présence de l'air de belles cultures composées de chapelets semblables aux précédents. Malheureusement ces cultures s'atténuaient dès la seconde génération et la dernière preuve de la propriété infectante de ce microbe ne put être fournie ; l'inoculation des cultures fut infructueuse.

Néanmoins, M. Chauveau affirma que l'agent producteur de la septicémie puerpérale était unique, que cet agent était un microcoque en chapelet, capable de reproduire tous les symptômes et toutes les formes de l'affection humaine, y compris la suppuration, et qu'enfin ce microcoque en chapelet devait

être, non pas un microbe nouveau et spécial, mais bien celui qu'on rencontre dans le pus des plaies.

Je pris alors la suite des expériences de M. Chauveau, et fus assisté dans une partie de mes travaux, partie relative aux antiseptiques, par M. Truchot, qui résuma les résultats auxquels je suis arrivé, dans sa thèse inaugurale soutenue à Lyon, en 1884.

J'ai d'abord examiné avec soin, au microscope, les humeurs des malades encore vivantes.

Les *lochies* contenaient toujours des microcoques, isolés ou couplés, en chaînettes ou en essaims; quelques-unes de ces chaînettes, vues sous un grossissement moyen, simulaient des bacilles à s'y méprendre, mais après dessiccation et coloration, on décelait bien, sous un objectif suffisant, leur constitution micrococcienne. Si les lochies contenaient souvent plusieurs espèces microbiennes, elles renfermaient toujours des microbes en chaînettes.

Les *fausses membranes* et la *sérosité purulente du péritoine* fourmillaient également des mêmes microbes.

Quant au sang, il contenait aussi ces chaînettes, mais grêles et mobiles, si bien que l'observation en était difficile.

En somme, dans tous les examens que j'ai faits, les humeurs des femmes atteintes de septicémie puerpérale renfermaient toujours des microcoques en chaînettes, auxquels venaient s'ajouter, lorsqu'elles sont exposées à l'air comme les lochies, d'autres espèces microbiennes. Le microcoque en chaînettes avait par conséquent de grandes chances d'être le microbe spécifique.

J'ai ensuite inoculé ces humeurs à des animaux divers en variant le mode d'introduction.

L'inoculation intra-péritonéale est toujours fructueuse chez le lapin et presque toujours mortelle, tandis qu'elle reste sans effets sur le cobaye, le chien et le poulet. Vous vous rappelez

que ces trois animaux sont beaucoup plus sensibles que le lapin au vibrion septique; la septicémie puerpérale n'aurait donc aucun rapport avec ce microorganisme, contrairement à l'opinion de M. Pasteur et de M. Doléris. Le rat blanc résiste à l'inoculation intra-péritonéale ; il présente simplement un petit abcès au point d'introduction.

L'inoculation dans le tissu conjonctif est souvent mortelle pour le lapin. Si elle a lieu dans l'épaisseur de la paroi abdominale, elle peut occasionner une péritonite partielle, puis une infection généralisée.

Une dose suffisante de lochies septiques injectée dans le sang du lapin produit habituellement une infection généralisée, accompagnée d'hémorrhagies dans les parenchymes et d'épanchements dans les séreuses.

L'inoculation dans le derme est habituellement infructueuse. Cependant, j'ai réussi dans une expérience à tuer 6 animaux sur 12, en leur faisant de larges inoculations avec du sang puisé directement dans les veines sus-hépatiques d'animaux infectés ; les 6 autres en furent quittes pour des abcès.

J'ai obtenu tous les résultats précédents avec du pus de péritonite, de pleurésie, d'arthrite, d'abcès musculaires et avec du sang de femmes atteintes de septicémie puerpérale.

Mes expériences m'ont ensuite permis de constater que la virulence du microbe s'exalte quand celui-ci passe dans l'organisme du lapin. Ce fait a été vu également par Frænkel. En inoculant des lochies dans le péritoine du lapin le sang des veines sus-hépatiques de cet animal devient plus virulent que les lochies. Il tue les lapins plus rapidement et avec des lésions plus intenses que les humeurs virulentes prises sur la femme.

Après avoir constaté directement par le microscope la présence des microbes chez les malades, après avoir étudié les différents modes d'inoculabilité des humeurs virulentes, j'ai

tenté d'obtenir le microbe spécifique à l'état de pureté par la culture. Je me suis placé pour cela dans des conditions variées : j'ai tenté des cultures à l'air libre, dans l'oxygène, dans l'acide carbonique, et dans le vide. La semence provenait soit des lochies ou du pus péritonéal de la femme, soit du sang des veines sus-hépatiques du lapin inoculé préalablement dans le péritoine.

Les cultures que j'ai obtenues étaient identiques à celles de M. Chauveau, avec cette différence toutefois que leur activité pathogène s'est transmise intacte pendant un grand nombre de générations. Miquel venait de recommander, pour la culture des microorganismes de l'air, l'usage du bouillon de bœuf *salé*. Il s'y développait plus de germes que dans le bouillon de poulet. Je suivis ses indications pour le microbe de la septicémie puerpérale. J'obtins des cultures riches qui restèrent virulentes *jusqu'à la* 32ᵉ *génération*. Il avait donc suffi d'un changement de viande et de l'addition d'un peu de chlorure de sodium pour conserver l'activité pathogène de ce microbe. J'en fis d'ailleurs la démonstration parfaite. En reportant dans le bouillon de poulet une semence virulente entretenue auparavant dans le bouillon de bœuf salé, à la 2ᵉ génération, le microbe devenait incapable de tuer le lapin ; mais cette culture inoffensive reprenait toute sa virulence dès qu'on l'avait fait se rajeunir une fois dans le bouillon de bœuf salé.

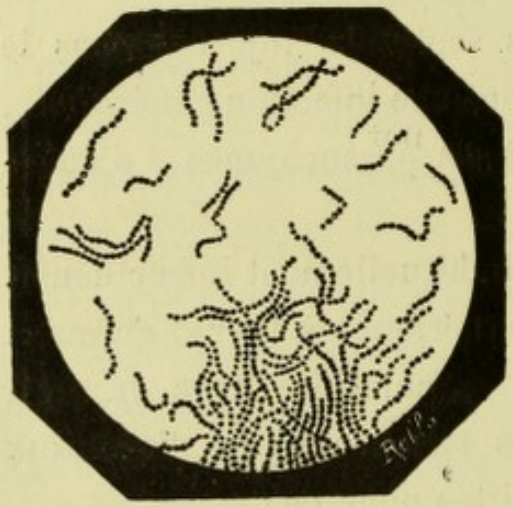

Fig. 50. — Culture pure du *Streptococcus puerperalis* (Grossissement : 650 D).

J'appelle l'attention sur cette expérience, car on trouvera difficilement un plus bel exemple de la distinction qu'on doit

toujours faire entre la virulence et le pouvoir végétatif d'un microbe pathogène. La virulence est une propriété spéciale du microbe, indépendante dans une large mesure de sa végétabilité, qu'une simple modification de milieu fait alternativement paraître et disparaître.

Les microbes de la septicémie puerpérale cultivés dans le bouillon de bœuf salé sont donc virulents; ils le sont même plus que ceux des humeurs de la femme, puisque, introduits dans le péritoine, ils tuent les jeunes lapins en dix-huit à vingt heures au lieu de deux à sept jours. M. Truchot et moi avons même pu quelquefois infecter des cobayes avec ces cultures jeunes, ce que M. Chauveau ni moi n'avions pu faire avec les liquides tirés directement de la femme.

Les cultures dans le vide ou dans l'acide carbonique sont moins abondantes que celles qui poussent à l'air libre, mais sont encore plus virulentes; c'est avec elles que j'ai obtenu les effets les plus rapides et les plus graves.

La virulence des cultures dans l'oxygène est identique à celle des cultures faites à l'air libre.

La température *optima* pour la végétation aussi bien que pour la virulence est + 35°; à + 43° la végétabilité et l'activité diminuent; à + 45° ou 47° la végétation est nulle.

J'étais donc en possession de cultures plus ou moins virulentes suivant les milieux nutritifs, l'atmosphère et la température où elles avaient poussé. Les cultures dans le vide étaient les plus dangereuses; puis venaient les cultures dans le bouillon de bœuf salé et à l'air libre, puis les cultures en bouillon de bœuf non salé, puis les cultures faites dans le bouillon de poulet. Les cultures tentées dans le bouillon de bœuf à la température dysgénésique de + 42° étaient les plus bénignes.

Restait à connaître le résultat des inoculations avec les différents éléments de cette gamme virulente. Or, avec ces cultures, qui toutes contenaient une seule et même espèce de microbes,

j'ai pu reproduire chez l'animal toutes les formes cliniques de la septicémie puerpérale humaine.

Les lapins inoculés dans le péritoine sont morts en vingt heures, par conséquent, de septicémie suraiguë, lorsqu'ils avaient reçu le virus le plus actif; ou bien ont succombé en trois ou quatre jours à une péritonite pseudo-fibrineuse, lorsqu'ils avaient reçu un virus un peu moins actif; et, lorsqu'ils avaient été inoculés avec du virus encore plus affaibli, ils ont résisté pendant douze jours, et sont morts en présentant du pus dans le péritoine, les plèvres et le péricarde. Parfois enfin, ils ne sont morts qu'au bout d'un mois et demi, dans un état plus ou moins cachectique, avec des foyers purulents disséminés dans le système locomoteur.

Dans les formes très atténuées de l'infection expérimentale, on remarquait cette tendance à la suppuration que l'on a notée dans les mêmes formes chez la femme, où la moindre déchirure des tissus, comme une piqûre de morphine, est occasion au développement d'un petit abcès.

J'ai donc pu reproduire à l'aide d'un seul microbe en chaînettes, inoculé à différents degrés de virulence, tous les symptômes, toutes les formes cliniques de la septicémie puerpérale humaine. La pluralité des agents producteurs admise par Pasteur et Doléris devenait donc inutile pour expliquer la variété des phénomènes septiques qui surviennent chez les accouchées.

J'ai développé ces conclusions dans une note à l'Académie des sciences et dans la thèse de M. Truchot.

Je compléterai les données précédentes relatives à l'inoculation, en rapportant les troubles immédiats déterminés par l'injection des cultures du microbe de la septicémie puerpérale dans les veines.

MM. Rodet et Courmont ont étudié la toxicité des cultures de ce microbe par les procédés que je vous ai déjà décrits à propos du vibrion septique. Ils ont introduit dans le système

veineux, sur des chiens dont la respiration et le pouls carotidien étaient enregistrés, une grande quantité de culture complète, de façon à produire rapidement la mort des animaux. Il est certain que les symptômes observés dans ces conditions, immédiatement après les injections, sont bien dus aux produits fabriqués par les microbes et ne peuvent être mis sur le compte des microbes eux-mêmes.

Les portions de tracés qui constituent les figures 51 et 52 proviennent d'une expérience faite le 5 juillet 1890 sur une chienne de $7^{kil},400$. Une culture en bouillon dont la semence provenait d'un phlegmon puerpéral ouvert le 20 juin, et datant du 26 juin, est introduite progressivement dans la veine jugulaire de cet animal à la dose de 245 centimètres cubes; la mort est survenue deux heures après la première injection.

La portion 1 de la figure 51 représente l'état normal, avant toute injection. T. = $38°,3$.

La portion 2 représente les troubles consécutifs à deux injections (I) très rapprochées, comprenant chacune 14 centimètres cubes de culture. Immédiatement, on voit que la respiration et le cœur sont modifiés. A partir du point *b*, la respiration devient irrégulière, les inspirations peu profondes, et au même moment, en *c*, les pulsations deviennent petites et accélérées. Quelques secondes plus tard, la respiration est lente et profonde, les pulsations fortes et écartées les unes des autres. La pression moyenne, dans la carotide, s'est légèrement élevée.

Sur la portion 3, on lit les troubles consécutifs à la quatrième injection de 14 centimètres cubes (I) pratiquée environ six minutes après la première. La respiration devient de plus en plus irrégulière et les inspirations de plus en plus superficielles. Quant à la pression artérielle, elle subit une chute notable, et le nombre et l'amplitude des pulsations dénotent que le cœur est faible et précipité.

La portion 4 de la figure 52 est prise onze minutes après la

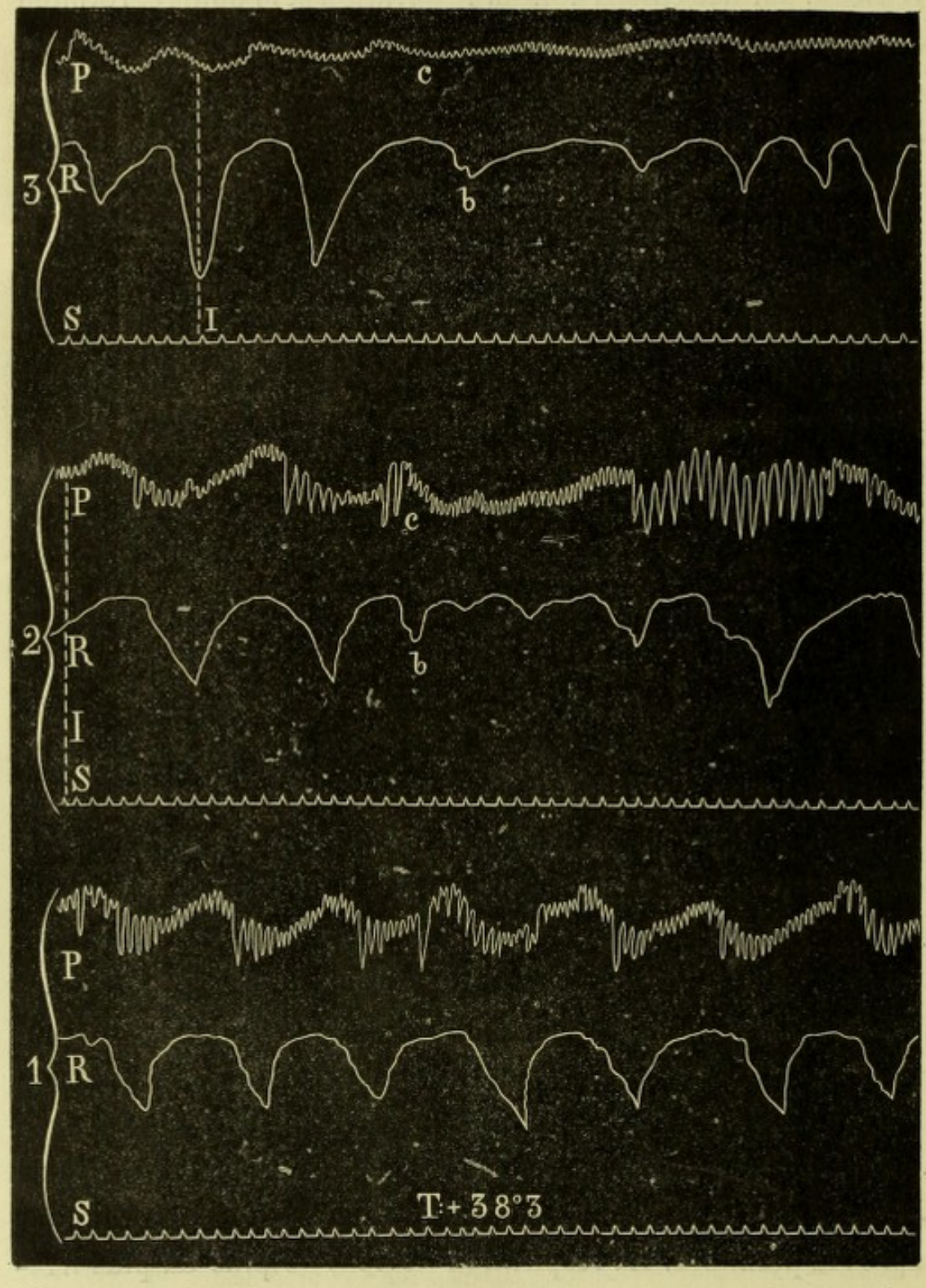

Fig. 51. — Trois portions (1, 2, 3) d'un tracé de la respiration et de la pression carotidienne recueilli avant et pendant l'injection intra-veineuse d'une culture du microbe de la septicémie puerpérale (chien) (d'après MM. Rodet et Courmont).

S, ligne d'abscisse et secondes (relevée de 15 millimètres); R, tracé de la respiration; P, tracé de la pression dans la carotide; I, début d'une injection intra-veineuse; *b*, trouble de la respiration; *c*, trouble de la circulation. Les mêmes lettres ont une signification identique dans les trois portions.

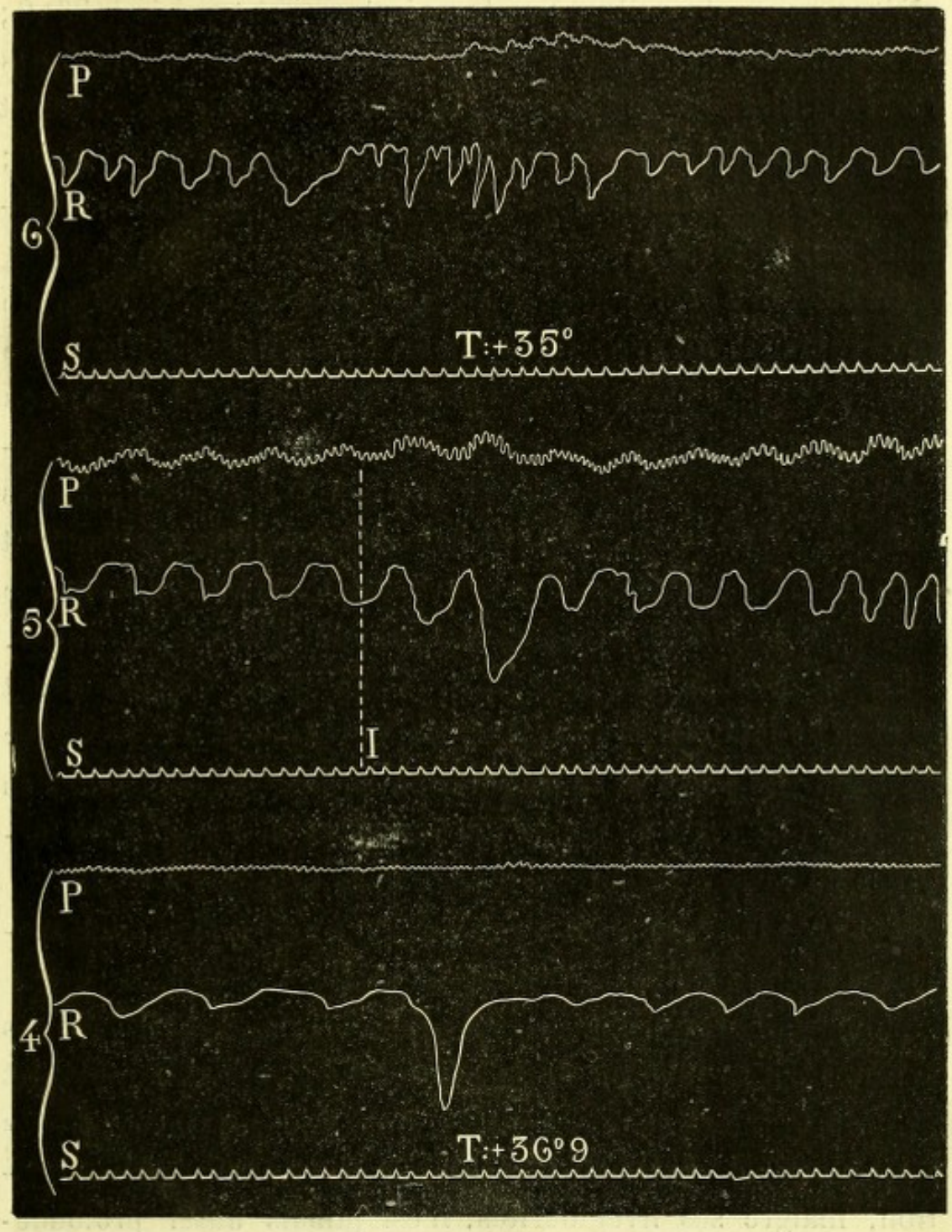

Fig. 52. — Trois portions (4, 5, 6), faisant suite aux précédentes (fig. 51), d'un tracé de la respiration et de la pression carotidienne recueilli pendant l'injection intra-veineuse d'une culture du microbe de la septicémie puerpérale (chien) (d'après MM. Rodet et Courmont).

S, ligne d'abscisse et secondes (relevée de 15 millimètres); R, tracé de la respiration; P, tracé de la pression dans la carotide; I, début d'une injection. Même signification dans les trois portions.

première injection. A ce moment, l'animal a reçu 84 centimètres cubes de culture ; sa température est tombée à 36°,9 ; sa respiration est faible, irrégulière, entrecoupée de quelques rares inspirations profondes. Le pouls, devenu absolument filiforme, donne un tracé moins marqué qu'un cœur de lapin ; le nombre des pulsations est une fois plus grand qu'à l'état normal ; leur force est irrégulière.

La portion 5 représente les effets d'une dernière injection de 35 centimètres cubes commençant en I. A ce moment (quarante minutes après la première injection), l'animal avait déjà reçu 210 centimètres cubes de culture. Aussi l'injection, toute considérable qu'elle est, ne produit-elle que peu de modifications immédiates, en raison de l'accoutumance qui est un fait constant dans les expériences de ce genre. Il semble, néanmoins, que le cœur, qui avait repris un peu de force, devient plus irrégulier.

La 6e portion est prise environ un quart d'heure avant la mort de l'animal et une heure trois quarts après la première injection. Le pouls et la respiration présentent des troubles profonds ; le cœur toutefois est bien plus atteint que les organes de la respiration. La température rectale est de 35°.

Tous ces troubles vont s'aggravant, puisque l'animal succombe environ quinze minutes plus tard.

En résumé, on constate que les substances fabriquées dans ses cultures par le microbe de la septicémie puerpérale jouissent de propriétés toxiques très nettes. *Elles agissent surtout sur la circulation* et particulièrement sur le cœur ; la respiration, malgré ses irrégularités, n'est jamais aussi profondément atteinte. Par conséquent, *les sécrétions de ce microbe diffèrent de celles du vibrion septique qui agissent principalement sur la respiration.* Toutes deux amènent un abaissement considérable de température.

Au mois d'avril 1884, M. Frænkel a publié les résultats des expériences qu'il avait entreprises sur la septicémie puerpé-

rale. Il a fait savoir qu'il avait trouvé un streptocoque dans le liquide péritonéal, qu'il l'avait cultivé sur la gélatine et inoculé avec succès, mais non d'une façon constante, au lapin, au cobaye et à la souris. Il avait remarqué encore que le passage du virus par le lapin exaltait sa virulence. Dans ses résultats essentiels, le travail de M. Frænkel était donc conforme au mien.

En 1888, M. Widal a fait des recherches anatomo-pathologiques sur des pièces provenant de trois malades mortes de septicémie puerpérale. Il a constamment rencontré des streptocoques et n'a trouvé qu'eux, dans les parois utérines, dans les lymphatiques, dans une lésion pseudo-membraneuse du col, et jusque dans les vaisseaux de l'estomac. Dans aucun point, il n'y avait de traces de pus.

Il a fait aussi ressortir par des cultures la présence de streptocoques dans des fragments d'utérus, de foie et de reins. Il n'a pas pratiqué d'inoculations.

M. Widal conclut, à son tour, de ces constatations histologiques, que la septicémie puerpérale est toujours déterminée par un seul microbe : un streptocoque suffit à produire toutes les formes.

Au point de vue étiologique, la question est donc bien et définitivement tranchée : toute septicémie puerpérale reconnaît pour cause un streptocoque.

Ce *Streptococcus septicus puerperalis* est-il spécial à la septicémie des accouchées ou commun à elle et à d'autres affections?

Les cliniciens avaient remarqué depuis longtemps que la suppuration est une terminaison fréquente de la septicémie puerpérale, et noté des coïncidences entre des épidémies d'érysipèle et de septicémie. Or, la suppuration est souvent causée par le *streptocoque pyogène* (Ogston et Rosenbach), et l'érysipèle est produit par le *Streptococcus erysipelatis* de Fehleisen.

M. Chauveau rapprocha ces faits dès 1882, et affirma à cette époque que le *Streptococcus puerperalis* n'était pas un microbe spécifique, mais bien un microbe vulgaire de la suppuration. Deux ans plus tard, Frænkel fit une étude comparative de ces deux streptocoques, et arriva à la même conclusion que M. Chauveau. Effectivement, le streptocoque pyogène et celui de l'érysipèle produisent tantôt du pus, tantôt l'inflammation du derme, suivant le point d'inoculation; ils produisent souvent du pus dans le tissu conjonctif et engendrent souvent l'érysipèle, si on les inocule dans l'oreille du lapin.

M. Doyen, de Reims, a repris cette question en 1888, et conclut, après avoir étudié les cultures et les effets de l'inoculation, que rien ne distingue fondamentalement les trois streptocoques du pus, de l'érysipèle, de la septicémie puerpérale.

Récemment (1890) deux de mes élèves, MM. Courmont et Jaboulay, ont fait, dans mon laboratoire, des expériences très intéressantes. Ils sont arrivés à produire des abcès osseux médullaires, chez de jeunes lapins, en inoculant dans les veines quelques gouttes de culture pure d'un streptocoque trouvé dans un cas d'ostéomyélite. Ces abcès osseux différaient notablement des lésions de l'ostéomyélite juxta-épiphysaire qu'on obtient en inoculant par le même procédé le staphylocoque pyogène chez le jeune lapin; mais elles étaient identiques à celles que l'on produit avec les autres streptocoques. En effet, ces expérimentateurs ont injecté, dans les veines de lapins, des streptocoques recueillis par M. Courmont, l'un dans le pus d'un phlegmon du bras (*Streptococcus pyogenes*), l'autre dans le sang d'une femme morte de septicémie puerpérale (*Streptococcus puerperalis*), et dans les deux cas ils ont obtenu des abcès osseux médullaires et des abcès des reins. Par inoculation dans le tissu conjonctif de l'oreille du lapin, ils ont obtenu l'érysipèle.

Le streptocoque puerpéral produisant les mêmes effets

que le streptocoque pyogène et tous deux faisant de l'érysipèle au même titre que le streptocoque de l'érysipèle proprement dit, nous trouvons dans ces expériences une raison de plus pour admettre que ces trois variétés de streptocoques appartiennent à une espèce pathogène unique.

Je dirai donc que le streptocoque pyogène peut, suivant l'état de sa virulence et suivant les conditions de milieux qu'il rencontre, être plus particulièrement : pyogène, phlogogène ou septique. Mes expériences relatives à l'influence qu'exerce le milieu de culture sur la virulence du streptocoque puerpéral jettent quelque jour sur les causes capables de faire prédominer telle ou telle propriété du microbe. En ce qui regarde le milieu, l'organisme d'une femme qui vient d'accoucher ne doit pas offrir les mêmes qualités que celui d'une personne vigoureuse et en bonne santé.

Mais si je conclus à l'existence d'une seule espèce, je dois reconnaître que la différenciation pathogénique qui s'établit chez les individus s'accompagne de quelques différences dans la végétation. Ainsi le streptocoque de la septicémie puerpérale végète moins bien que le streptocoque pyogène dans le bouillon ordinaire, sur la gélatine touraillon; il pousse très bien, au contraire, sur l'agar-agar glycériné.

Le streptocoque de la septicémie puerpérale n'étant autre que le streptocoque de l'érysipèle ou de la suppuration, les expériences qui ont été faites avec le microbe tiré de l'érysipèle, par exemple, sont applicables à celui qui nous occupe.

Manfredi et Traversa ont étudié la toxicité des produits solubles du streptocoque de l'érysipèle. C'est avec ce même microbe que M. Roger (1) a institué une série d'expériences curieuses publiées à la Société de biologie en 1890-91. Il a vu que la paralysie vaso-motrice de l'oreille du lapin atténue les suites

(1) M. Roger se sert depuis dix-huit mois du même échantillon qu'il conserve virulent en le cultivant dans du sérum liquide.

de l'inoculation, tandis que celles-ci sont aggravées par l'ablation des filets sensitifs de la région; il a noté que les streptocoques qui poussent dans le sérum du sang des animaux vaccinés contre ce microbe sont très peu virulents. Il a vu, enfin, que les cultures filtrées du streptocoque exerçaient sur les animaux une action favorable aux effets du microbe; mais cette action se transforme en effet vaccinant, lorsque les cultures filtrées sont chauffées à + 110°. Vous voyez que plusieurs faits importants de bactériologie générale ont été mis en lumière à l'aide du streptocoque puerpéral.

D'où vient le streptocoque de la septicémie puerpérale? Rien ne s'oppose à ce qu'il se trouve dans les voies génitales externes; cependant il peut être apporté du dehors avec l'eau ou les instruments. Il ne faut pas oublier que le streptocoque pyogène est un microbe vulgaire, très répandu, que M. Pasteur l'a trouvé dans l'eau ordinaire. Il n'a jamais d'aussi belle occasion de pénétrer par une porte largement ouverte, dans un organisme affaibli, que lorsqu'il parvient au contact de l'utérus d'une nouvelle accouchée.

En réfléchissant aux conditions spécialement favorables qu'offre l'accouchée à l'infection locale et à la diffusion de l'agent de la septicémie puerpérale, il est facile de s'expliquer les ravages inouïs qu'a faits cette affection. Aussi, nulle part plus que dans les Maternités et dans la clientèle privée de l'accoucheur, les bienfaits de la méthode antiseptique se sont-ils fait apprécier. Aujourd'hui, le développement de la septicémie puerpérale peut être mis sur le compte d'une imprudence ou d'une négligence.

M. Truchot a fait une étude très approfondie des antiseptiques qui conviennent le mieux pour lutter contre le streptocoque puerpéral. Il a divisé ces derniers en trois groupes, d'après leur activité.

Il préconise en première ligne :

le sublimé,
le permanganate de potasse,
le sulfate de cuivre,
le nitrate d'argent ;

en seconde :

l'essence de térébenthine,
le thymol,
le sulfate de quinine,
le chloral,

et en troisième :

l'acide phénique,
l'acide borique,
l'acide chromique.

Le sublimé doit donc être le désinfectant par excellence, tandis que l'acide borique, préconisé autrefois, se place presque en dernière ligne.

Comme le sublimé est très toxique pour l'organisme humain, il importe de pouvoir l'employer en solution très faible sans lui enlever son pouvoir antiseptique. L'adjonction de la chaleur permet de remplir ce *desideratum*. J'ai vu pour ce microbe, comme nous l'avions observé pour celui de la septicémie gangréneuse, que les solutions antiseptiques ont un pouvoir microbicide plus considérable si, à leur action, s'ajoute celle d'une température relativement élevée, témoin l'expérience suivante : « On mélange à volume égal une culture de streptocoque puerpéral et une solution d'acide borique à 2/50; on divise le mélange en quatre parties qui sont exposées à +17°, +35°, +42°, +52°, pendant une heure; puis on inocule des lapins avec chaque portion; ceux qui sont inoculés avec des virus ayant subi le contact de l'acide borique à + 17° ou +35° meurent tous, les autres vivent. »

On se servira donc pour la désinfection des accouchées de solutions de sublimé à un titre faible, dont le pouvoir antisep-

tique sera augmenté par une température aussi élevée que le permettra la sensibilité de la région et la délicatesse des tissus ; par exemple, + 45° à + 50°. On atteindra ainsi le but que l'on poursuit et l'on ne fera courir aucun danger d'intoxication à la malade.

Wellcome Library
for the History
and Understanding
of Medicine

FIN.

BRITISH MEDICAL
Library
ASSOCIATION

TABLE DES MATIÈRES

LEÇONS SUR LA TUBERCULOSE

PREMIÈRE LEÇON. — Découverte de la transmission expérimentale de la tuberculose. — Des idées régnantes sur la nature de la tuberculose avant 1865. — Découverte de la transmission expérimentale. — Expériences de M. Villemin. — Première et seconde communications de M. Villemin, à l'Académie de médecine..... 1

DEUXIÈME LEÇON. — Découverte de la transmission expérimentale de la tuberculose (*suite*). — Expérience de Lebert. — Nomination d'une commission à l'Académie de médecine. — Expériences de la commission. — Rapport de M. Colin..... 10

TROISIÈME LEÇON. — Découverte de la transmission expérimentale de la tuberculose (*suite*). — Discussion du travail de M. Villemin et du rapport de M. Colin, à l'Académie de médecine. — Analyse des discours de Chauffard, Piorry, Pidoux, Béhier, J. Guérin, Hérard, Hardy, Guéneau de Mussy, H. Bouley, Colin, Lebert, Bouillaud. — Conclusions..... 19

QUATRIÈME LEÇON. — Découverte de la transmission expérimentale de la tuberculose (*suite*). — Résumé des objections faites à M. Villemin. — Réponse de l'auteur..... 36

CINQUIÈME LEÇON. — Découverte de la transmission expérimentale de la tuberculose (*fin*). — Inoculation par les voies digestives. — Expériences de M. Chauveau. — Objections présentées par M. Colin. — Nouveaux faits positifs apportés par MM. Chauveau, Saint-Cyr, Viseur, etc., etc. — Dernières expériences de M. Chauveau. — Rapport d'une commission lyonnaise..... 47

SIXIÈME LEÇON. — Découverte du parasitisme virulent de la tuberculose. — Hypothèses sur le parasitisme de la tuberculose. — Discours de Cohnheim. — Le virus tuberculeux est solide ; recherches de M. Chauveau. — On en fait un bactérien ; recherches de Klebs, de Toussaint, de R. Koch..... 59

SEPTIÈME LEÇON. — Découverte du parasitisme virulent de la tuberculose (*fin*). — Examen critique des réclamations et objec-

tions présentées à l'occasion de la découverte de Koch; Klebs, Toussaint, Baumgarten, Spina. — Méthodes de coloration et de culture du bacille de Koch..... 70

HUITIÈME LEÇON. — Genèse et évolution du tubercule. — Follicule de Köster ou tubercule primitif. — Influence des causes irritatives sur son développement. — Rôle des corps étrangers, des parasites grossiers et des microbes dans son édification. — Caractères et désignation des tuberculoses vraies..... 85

NEUVIÈME LEÇON. — Résistance du bacille de Koch aux causes de destruction. — Modes de contagion de la tuberculose. — Persistance de la virulence dans les cultures, dans les lésions au contact de l'eau et de l'air. — Influence du froid, de la chaleur, de la putréfaction et des antiseptiques. — Transmission de la tuberculose par les voies digestives et respiratoires..... 99

DIXIÈME LEÇON. — Généralisation et évolution de la tuberculose expérimentale. — Influence du lieu d'introduction : chambre antérieure de l'œil, tissu conjonctif. — Rôle des lymphatiques et des vaisseaux sanguins dans différentes espèces animales..... 109

ONZIÈME LEÇON. — Généralisation et évolution de la tuberculose expérimentale (*suite et fin*). — Associations microbiennes de la tuberculose. — Pénétration par les muqueuses saines. Rapidité de l'infection. — Inutilité ou danger de l'extirpation des ganglions tuberculeux. — Travaux de M. Babès. — Bacillus heminecrobiophilus (Arloing)..... 121

DOUZIÈME LEÇON. — Hérédité de la tuberculose. — Fréquence. — Hérédo-contagion et hérédo-prédisposition. — Participation du père et de la mère. — Théories sur la création de l'hérédo-contagion et de l'hérédo-prédisposition..... 132

TREIZIÈME LEÇON. — Scrofule et tuberculose. — Essai de différenciation expérimentale. — Évolution des idées sur cette question. — Introduction de l'anatomie pathologique et de l'expérimentation dans son étude. — Distinction à établir entre ces deux formes; de l'inoculation comme moyen de distinction. — La scrofule est une tuberculose atténuée..... 147

QUATORZIÈME LEÇON. — Scrofule et tuberculose. — essai de différenciation expérimentale (*suite et fin*). — Production d'emblée de tuberculoses chirurgicales, avec un virus atténué. — Expériences de MM. Courmont et Dor. — Synthèse des faits analysés dans la précédente leçon..... 165

QUINZIÈME LEÇON. — Tuberculose aviaire. — Historique. — Premières recherches de MM. Arloing et L. Tripier. — Observations

de MM. Larcher, Ribbert, Cornil et Mégnin, Nocard, etc. — Principaux caractères assignés aux lésions de la tuberculose aviaire. — Tentatives d'inoculation pour rechercher la parenté de la tuberculose aviaire avec la tuberculose humaine : Straus et Wurtz; Rivolta; Cadiot, Gilbert et Roger, etc..... 174

SEIZIÈME LEÇON. — Tuberculose aviaire (*suite et fin*). — Expériences récentes sur la parenté de la tuberculose aviaire et de la tuberculose humaine. — Inoculation de la tuberculose aviaire aux oiseaux. — Inoculation de la tuberculose des mammifères aux oiseaux. — Inoculation de la tuberculose aviaire aux mammifères. — Travaux de MM. Straus et Gamaleïa, Courmont et Dor, Cadiot, Gilbert et Roger. — Conclusion..... 187

DIX-SEPTIÈME LEÇON. — Tuberculoses microbiennes autres que la tuberculose bacillaire de Koch. — Tuberculose zoogléique (Malassez et Vignal; Chantemesse; Nocard; Charrin et Roger; Dor; Grancher et Ledoux-Lebard). — Observation de MM. Morat et Doyon..... 204

DIX-HUITIÈME LEÇON. — Tuberculoses microbiennes autres que la tuberculose bacillaire de Koch (*suite et fin*). — Tuberculose bacillaire de J. Courmont. — Observations de microbes tuberculigènes faites sur le bœuf par Leroy, Parietti; sur le lièvre, par Mosny et Mégnin; sur l'homme, par Hayem; sur le mouton, par Preisz et Guinard..... 217

DIX-NEUVIÈME LEÇON. — Inoculations révélatrices. — réinoculabilité de la tuberculose. — Expériences de M. Arloing et de MM. Verneuil et Clado. — Expériences de M. Charrin et de M. Arloing. — Observations de M. Marfan. — Expériences de MM. Grancher, H. Martin et Ledoux-Lebard. — Expériences de M. Koch. — Interprétation..... 231

VINGTIÈME LEÇON. — Création artificielle de l'immunité contre la tuberculose. — Des propriétés vaccinantes des produits solubles sécrétés par le bacille tuberculeux. — Expériences de MM. Héricourt et Richet, Courmont et Dor, Maffucci, Hammerschlag et Koch..... 243

VINGT ET UNIÈME LEÇON. — Étude générale sur les produits solubles sécrétés par les microbes. — Preuves de l'existence des sécrétions microbiennes. — Division de ces produits en ptomaïnes et diastases. — Toxalbumines, carbures, produits colorants et volatils. — Procédés sommaires de préparation..... 257

VINGT-DEUXIÈME LEÇON. — De la tuberculine de M. Koch. — Généralités. — Quelle est la nature et quel est le mode de préparation de la tuberculine? Ses effets sont-ils inattendus ou ne sont-ils que la confirmation de données acquises à la bactériologie? Travaux

antérieurs et postérieurs sur les produits solubles du bacille tuberculeux 268

VINGT-TROISIÈME LEÇON. — Etude expérimentale de la tuberculine de M. Koch (*suite*). — Expériences de M. Arloing, Rodet et Courmont. — Effets sur les sujets sains. — Intoxication aiguë. — Intoxication chronique. — Influence sur la température centrale. — Application au diagnostic de la tuberculose. — Discussion..... 278

VINGT-QUATRIÈME LEÇON. — Étude expérimentale de la tuberculine de M. Koch (*suite*). — Valeur curative de la tuberculine. — Expériences de MM. Arloing, Rodet et Courmont. — Traitement de vaches, de lapins, de cobayes tuberculeux ou tuberculisés avec du virus de provenance humaine, bovine ou aviaire. — Traitement de cobayes inoculés avec des lésions de tuberculose chirurgicale. 291

VINGT-CINQUIÈME LEÇON. — Étude expérimentale de la tuberculine de M. Koch (*suite*). — Lésions provoquées par la tuberculine. — Caractères généraux des lésions. — Opinion de M. Virchow. — Observation de M. Courmont sur un homme. — Étude de MM. Arloing, Rodet et Courmont sur le bœuf, le lapin et le cobaye tuberculeux, traités par la tuberculine. — Comparaison des lésions avec celles d'animaux tuberculeux non traités. — Résumé..... 307

VINGT-SIXIÈME LEÇON. — Étude expérimentale de la tuberculine de M. Kock (*fin*). — Valeur préventive. — Expériences de MM. Arloing, Rodet et Courmont. — La tuberculose humaine, la tuberculose bovine et la tuberculose aviaire se comportent de même vis-à-vis des animaux soi-disant vaccinés. — Effets prédisposants de la tuberculine. — Virulence des bacilles provenant des lésions traitées par la tuberculine. — Conclusions générales..... 330

VINGT-SEPTIÈME LEÇON. — De la tuberculose au point de vue de l'hygiène alimentaire. — État de la question avant l'année 1888. — Mesures contre les viandes des animaux tuberculeux. — Deux courants d'opinions sur ce sujet. — Objections faites aux partisans des mesures rigoureuses. — Examen critique de quelques-unes d'entre elles..... 345

VINGT-HUITIÈME LEÇON. — De la tuberculose au point de vue de l'hygiène alimentaire (*suite*). — Différentes mesures prises par les municipalités avant l'inscription de la tuberculose parmi les maladies contagieuses des animaux. — Propositions faites dans divers congrès ; à Bruxelles, à la Haye, à Paris. — Arrêté du ministre de l'agriculture de France, juillet 1888. — Augmentation de la sévérité des inspecteurs. — Opposition des producteurs et de leurs représentants. — Objections. — Réfutation..... 366

VINGT-NEUVIÈME LEÇON. — De la tuberculose au point de vue de l'hygiène alimentaire (*suite et fin*). — Insuffisance de l'arrêté mi-

nistériel de 1888. — Nécessité de procéder à la saisie totale dans tous les cas de tuberculose. — Atténuation des conséquences de cette mesure par l'autorisation d'utiliser la viande après l'avoir stérilisée. — Des moyens qui assureront la stérilisation. — Perte résultant de la stérilisation comblée par une indemnité. — Résumé des mesures à prendre pour que l'alimentation par les viandes soit aussi inoffensive que possible. — De la virulence du lait des bêtes tuberculeuses. — Des conditions dans lesquelles la virulence est surtout redoutable. — Mesures prophylactiques..... 377

ADDENDUM.

1° *La tuberculose chez le mériones par M. Metchnikoff*..... 391
2° *La tuberculose expérimentale chez les animaux vertébrés à sang froid par M. Despeignes*..... 392
3° *Quatrième communication sur un traitement de la tuberculose par M. Koch*..... 393
4° *Étude du poison tuberculeux par MM. Straus et Gamaleïa*..... 396

LEÇONS SUR CERTAINES SEPTICÉMIES

PREMIÈRE LEÇON. — Des septicémies. — Création du mot Septicémie. — Sa signification étymologique. — Nécessité actuelle de limiter cette dernière. — Il existe des septicémies, au moins temporairement. — Manière de les caractériser pour éviter des confusions..... 397

DEUXIÈME LEÇON. — Septicémie gangréneuse. — Historique. — Dénominations diverses. — Symptômes de la septicémie gangréneuse. — Durée, terminaison de la maladie. — Une observation de septicémie gangréneuse. — Lésions. — Du microbe présent dans celles-ci et parfois dans tout l'organisme..... 405

TROISIÈME LEÇON. — Septicémie gangréneuse (*suite*). — Inoculation de la septicémie gangréneuse dans le tissu conjonctif. — Expériences de Bottini et de Tédenat. — Expériences systématisées de Chauveau et Arloing. — Des animaux sur lesquels évolue la septicémie gangréneuse. — Comparaison des différentes voies d'inoculation. — Observations importantes faites à ce propos..... 415

QUATRIÈME LEÇON. — Septicémie gangréneuse (*suite*). — Influence de la dose sur les suites de l'inoculation. — Étude sur le lapin, le cobaye, le mouton et l'âne. — Inoculation de dedans en dehors ; influence de la déchirure des vaisseaux sanguins. — La mortification des tissus est une cause adjuvante de la septicémie gangréneuse. — Transmission de la maladie du fœtus par la mère. — La septicémie gangréneuse peut revêtir la forme chronique..... 426

CINQUIÈME LEÇON. — Septicémie gangréneuse (*suite*). — Détermination rigoureuse de l'agent virulent de la septicémie gangréneuse par la culture et l'inoculation. — Cet agent est un bacille. — Propriétés zymotiques du bacille de la septicémie gangréneuse; fermentation au sein des substances azotées et hydrocarbonées. — La propriété zymotique est distincte de la virulence... 436

SIXIÈME LEÇON. — Septicémie gangréneuse (*suite*). — Analogies et différences entre le microbe de la septicémie gangréneuse et celui du charbon symptomatique, de l'œdème malin, et le vibrion septique. — Preuves variées que le bacille de la septicémie gangréneuse est le même que le vibrion septique de M. Pasteur. — Nom qu'il conviendrait de lui donner..... 443

SEPTIÈME LEÇON. — Septicémie gangréneuse (*suite*). — Étude expérimentale des effets locaux et des symptômes généraux de la septicémie gangréneuse. — Expériences de MM. Rodet et Courmont. — Injection dans le sang de la sérosité musculaire et des cultures du bacille. — Influence sur la respiration et la circulation. — Influence de l'âge des cultures sur leur toxicité. — De l'existence des germes de la septicémie gangréneuse dans la nature. — Présence dans le sol, dans l'eau, dans l'air. — Déductions pratiques..... 452

HUITIÈME LEÇON. — Septicémie gangréneuse (*suite*). — Des moyens d'éviter l'infection des plaies chirurgicales par le virus de la septicémie gangréneuse déduits de la résistance du virus aux causes de destruction. — Action des antiseptiques. — Action des antiseptiques et de la chaleur. — Action de la chaleur. — Application de la chaleur à la stérilisation des instruments de chirurgie. — Résultats obtenus à la clinique de M. L. Tripier..... 470

NEUVIÈME LEÇON. — Septicémie gangréneuse (*suite et fin*). — Possibilité de conférer l'immunité contre la septicémie gangréneuse. — Intérêt théorique de ce résultat. — Immunité créée par trois modes : injection intra-veineuse des bacilles virulents et de la sérosité décantée; injection intra-péritonéale du bouillon de culture stérilisé; injection sous-cutanée des bacilles atténués. — Tuméfactions crépitantes produites par des microbes autres que celui de la septicémie gangréneuse..... 479

DIXIÈME LEÇON. — Septicémie puerpérale. — Origine de la découverte de sa nature microbienne. — Travaux sur la détermination de son virus. — La maladie est une malgré ses formes variées et n'est causée que par un seul microbe. — Quel est ce microbe? — Les moyens de le détruire tirés de sa résistance aux antiseptiques..... 488

9482-91. — Corbeil. Imprimerie Crété.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

BRITISH MEDICAL Library ASSOCIATION

Riley Dunn & Wilson Ltd
EXPERT CONSERVATORS & BOOKBINDERS