

450/

ESSAIS DE TRAITEMENT
DE LA
TUBERCULOSE PAR L'INJECTION DU SÉRUM DE CHIENS
RENDUS RÉFRACTAIRES A CETTE MALADIE

Par V. BABÈS

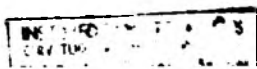
Directeur de l'Institut de bactériologie de Bucharest.

12. 269 -

Le dernier Congrès de la tuberculose s'est tenu au lendemain de la ruine des espérances que la méthode de Koch avait inspirées au monde médical. Encore une fois ce terrible fléau l'emportait sur des efforts tentés par les savants en vue de le combattre. La tuberculine n'était pas nouvelle ; on reconnaissait que ses effets, inconstants d'ailleurs, étaient parfois dangereux pour les malades. L'histoire de cette substance nous montrait une fois de plus comment les savants les plus consciencieux perdent le sang-froid et sont disposés à mettre leurs prévisions en place de la réalité objective. Koch avait entrevu que pour la tuberculose, comme pour certaines maladies infectieuses, une albumose extraite des cultures du microbe spécifique peut avoir une influence thérapeutique salutaire. Mais les faits appartenant aux sciences naturelles ne se présentent pas avec un parallélisme et une régularité mathématiques ; les analogies ne sont pas des identités ; chaque série pathologique possède ses caractères spécifiques, et il faut se défier des affirmations prématurées et trop nettes en ce qui concerne les effets curatifs des albumoses.

I. — *Vaccination par des produits tuberculeux.*

Déjà, en 1883, nous avons tenté avec Cornil et Leloir des essais de vaccination avec la tuberculose atténuée du lupus, mais sans résultat positif.



21 JUN 1903

En même temps que Koch, Grancher, s'inspirant des excellentes méthodes de l'école de Pasteur, avait essayé l'action des cultures de tuberculose atténuée par l'âge; il avait publié ses résultats encourageants avant la publication de Koch. Il avait signalé en même temps les difficultés qui s'opposent à la vaccination antituberculeuse par son procédé et notamment l'action toxique sur les reins des lapins. Cependant, Grancher, en partant des cultures anciennes et en arrivant progressivement aux cultures fraîches, avait obtenu une remarquable immunité chez le lapin.

En expérimentant avec la tuberculine de Koch, je me suis également convaincu que, par une grande dilution et une élévation progressive très lente des doses employées, on peut obtenir des améliorations remarquables dans certains cas de tuberculose du cobaye et même de l'homme. Les expériences dont j'ai annoncé les résultats dans un pli cacheté remis, le 4 décembre 1890, à l'Académie de médecine, ont montré que la tuberculose aviaire et ses produits peuvent, dans des conditions déterminées, rendre les animaux moins sensibles à l'infection tuberculeuse. J'avais préparé, dans ce but, un extrait de culture de tuberculose aviaire dans du bouillon glycérimé filtré sur porcelaine. Ce bouillon, inoculé à doses croissantes au cobaye et au lapin, a pu les rendre insensibles à l'action de cultures de tuberculose humaine qui déterminaient une tuberculose mortelle, à la suite d'injection péritonéale sur les animaux de contrôle. Cependant ses résultats étaient inconstants; souvent la mort survenait à la suite de l'injection de doses plus fortes ou de l'inoculation de tuberculose humaine. Nous avons néanmoins obtenu plusieurs cobayes qui, après avoir été inoculés douze fois avec la tuberculine et la tuberculose aviaire, quatre fois avec des cultures virulentes de la tuberculose humaine, sont restés bien portants.

Il a donc été démontré que la tuberculine et la tuberculose aviaire, peu pathogènes pour le cobaye, sont capables de le rendre quelquefois réfractaire à la tuberculose humaine.

Les recherches ultérieures de Courmont, Richet et Héricourt ont continué et élargi ces résultats en montrant que le chien, qui est presque réfractaire à la tuberculose des oiseaux, peut être rendu réfractaire à la tuberculose humaine par les injections préventives de cultures de tuberculose aviaire. Ces expérimentateurs pouvaient donc se passer de l'injection des extraits de cultures dont je me servais pour fortifier d'abord mes animaux contre l'action de la tuberculose aviaire.

Mes propres recherches sur les chiens, tout en constatant de nouveau l'état réfractaire même après l'inoculation à grande dose

dans les veines de cultures virulentes de la tuberculose aviaire, ont été loin de pouvoir déterminer l'immunité décrite par Richet et Héricourt. J'ai perdu beaucoup d'animaux par une tuberculose manifeste et souvent aiguë, même en suivant exactement le procédé de ces auteurs. Toutefois, j'ai obtenu de cette manière deux chiens sur dix, qui continuent à résister à l'inoculation de grandes quantités de virus humain ; mais ces animaux eux-mêmes ressentent après chaque nouvelle injection de tuberculine les symptômes d'une agitation du cœur, et un abattement qui dure plusieurs heures. Chez l'un de ces chiens s'est développée encore à la suite de ces injections une tuberculose ganglionnaire locale.

J'ai donc employé un procédé plus compliqué mais plus sûr. Mon procédé d'immunisation diffère de celui de Richet et Héricourt en ce que j'emploie des cultures plus anciennes et à doses beaucoup plus considérables. La différence essentielle de mon procédé consiste dans l'usage périodique de grandes quantités de cultures virulentes pour fortifier l'immunité. Ce dernier principe, qui n'appartient pas évidemment à l'école de Koch, mais à Pasteur et à ses collaborateurs qui l'ont appliqué contre la rage, donne en effet des résultats remarquables. Nous avons obtenu ainsi en deux ans, par ce procédé, des chiens et même des lapins très réfractaires à de grandes doses de produits tuberculeux très virulents.

L'échelle des substances avec lesquelles j'ai obtenu des résultats supérieurs, c'est-à-dire une vaccination à peu près sûre des chiens, a été la suivante : 1) tuberculine aviaire (doses croissantes) ; 2) culture atténuée de 1 an de la tuberculose aviaire ; 3) 1 gramme de culture de 1 mois de la tuberculose aviaire, après 8 jours ; 4) 3 grammes de cette culture ; 5) 8 jours après, 5 grammes de cette culture ; 6) tuberculine humaine (doses croissantes) ; 7) culture ancienne humaine ; 8) 0.5 grammes de culture fraîche humaine ; 9) 20 jours après, 1 gramme de culture humaine ; 10) après 20 jours, 2 grammes, et ainsi de suite des doses croissantes.

Mais tous ces essais, importants au point de vue du principe, sont compliqués et donnent lieu à de nombreuses complications et à des morts. Ainsi, sur 20 chiens à peu près, 40 lapins et 20 cobayes, nous ne disposons toujours après un an que de 4 chiens, 2 lapins et 1 cobaye immunisés. L'inoculation des produits tuberculeux virulents a tué souvent des animaux dont le degré d'immunité était déjà très grand. Je suis persuadé que cet effet désastreux est dû en partie aussi aux associations bactériennes dont j'avais exposé la complicité avec la tuberculose,

complicité qui a été établie et exposée au premier Congrès de la Tuberculose. Une autre complication très commune chez le lapin est le développement d'une néphrite parenchymateuse, surtout après des doses considérables et répétées. Cette complication a été d'ailleurs signalée déjà par les auteurs, par Grancher, Arloing, etc. ; elle peut être rendue moins fréquente par l'emploi des produits chimiques, en préparant ainsi peu à peu le terrain.

Sans donner ici les détails de nos procédés, très variés pour les différentes espèces, nous pouvons donner encore quelques exemples.

Ainsi nous avons obtenu des cobayes réfractaires aux doses à la limite de la virulence et qui tuent encore ordinairement le cobaye non vacciné par l'inoculation systématique de la tuberculine aviaire. Chez les cobayes vaccinés, la résistance augmentait en continuant la vaccination avec la tuberculose humaine jusqu'à l'irrésistibilité relative contre la tuberculose et ensuite avec des cultures anciennes et puis récentes de tuberculine aviaire. Par ce procédé, nous avons obtenu deux cobayes qui résistent à un gramme de notre culture virulente, après l'inoculation de grandes doses de tuberculine et qui ne gagnent plus la fièvre. Pour le lapin, on peut obtenir le même résultat, de sorte que quelques animaux résistent à la fin aux grosses doses de culture virulente et ne gagnent plus la fièvre après l'inoculation de la tuberculine.

Tous ces procédés sont basés sur l'incorporation de grandes quantités de produits tuberculeux, auxquelles l'homme, et surtout le tuberculeux, est très sensible.

Les résultats les plus nets ont été obtenus avec le chien, dont 4-10 injections sous-cutanées ou mieux intraveineuses de tuberculine aviaire, suivies de doses croissantes de 1-10 grammes de culture ancienne et plus récente de tuberculose aviaire, déterminent déjà une résistance remarquable. Cette résistance cependant n'est pas toujours absolue et ne suffit pas contre l'inoculation des plus grandes quantités de culture fraîche de tuberculose humaine, ou de produits virulents de plusieurs passages de tuberculose humaine. Pour affirmer la résistance des chiens, il faut les inoculer avec des quantités croissantes d'anciennes et puis de nouvelles cultures de tuberculose humaine, en ayant soin de laisser 14 jours jusqu'à 1 mois d'intervalle entre les injections. C'est le procédé que j'applique depuis 1885 dans la fortification de la résistance du virus rabique chez le chien. Mes chiens réfractaires reçoivent chaque mois de grandes quantités de virus prises dans les veines, et sont inoculés en même temps sur la dure-mère avec le même virus.

En tenant compte de la terminologie d'Ehrlich sur le degré de l'immunité, nous avons essayé de déterminer le degré de résistance de nos chiens, mais comme nos cultures de tuberculose ne présentent pas toujours le même degré de virulence, nous étions forcés de nous résigner à apprécier le degré de résistance selon la plus petite dose qui détermine chez le chien, après inoculation dans les veines, la mort en 20 à 30 jours, ce qui arrive ordinairement encore avec 5-15 centigrammes de nos cultures. En inoculant jusqu'à 3 grammes de culture, ce délai reste le même ; avec des masses qui surpassent 5 grammes de culture, on est exposé aux accidents, aux maladies et à la mort des chiens par des dégénérescences parenchymateuses. La dose de 1 centigr. ne déterminait plus la tuberculose, et par des doses de 3-5 centigrammes, on détermine une tuberculose chronique. Au contraire, les chiens supportent facilement des quantités beaucoup plus considérables de cultures du bacille aviaire. Il faut cependant bien distinguer entre l'état réfractaire contre les cultures et celui contre la tuberculine. Un chien peut être bien réfractaire contre la tuberculose sans l'être contre la tuberculine ; pour le rendre réfractaire contre la tuberculine, il faut le préparer par des doses croissantes de tuberculose de la manière indiquée plus haut. Si l'on néglige cette dernière précaution, on trouvera souvent que le chien réfractaire à la tuberculose est devenu extrêmement sensible à la tuberculine.

II. — Vaccination avec du sang.

Des essais de vaccination avec le sang des animaux immunisés ont été publiés la première fois pour la vaccination contre l'infection septique, par Héricourt et Richet. Mais vu la lenteur des effets du virus rabique, il me semble qu'il serait facile de prouver que mes expériences sur la vaccination antirabique avec le sang des chiens immunisés sont de la même date, quoique leur publication soit un peu ultérieure.

Dans ma première publication sur le traitement antirabique par le sang des animaux vaccinés et revaccinés, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, où j'étais obligé de me résumer le plus possible, j'avais donné le premier des preuves incontestables de l'efficacité de la vaccination et du traitement d'une maladie après l'injection du sérum des chiens rendus réfractaires. Dans cette communication, j'ai insisté sur l'importance de la revaccination des chiens fournissant le sérum vaccinal. On sait bien en quoi consiste cette revaccination. 2 ou 3 mois après le premier traitement fort suivi de trépana-

tion, on recommence une nouvelle série de 30 jours, en allant 2-3 fois jusqu'au virus fixe. Nos chiens ont subi, pendant 3-4 ans, jusqu'à 10 traitements et jusqu'à 6 trépanations. En dernier lieu, nous donnons à ceux qui nous servent pour le traitement antirabique, chaque 15 jours, l'émulsion d'un cerveau entier de lapin mort de rage fixe. Il est évident que ces procédés, usités il y a longtemps dans la rage, pouvaient parfaitement bien servir aux expérimentateurs qui, sans mentionner nos expériences réussies sur les animaux et sur l'homme, ont établi la valeur de la thérapie avec le sérum dans le tétanos et la diphtérie.

En partant donc de mes expériences, publiées en 1885 et plus tard, nous avons entrepris des expériences pour vacciner d'abord les chiens contre la tuberculose expérimentale.

Un an et demi après avoir entrepris mes expériences sur la vaccination contre la tuberculose, c'est-à-dire au commencement de cette année, j'ai commencé mes expériences de traitement des animaux et de l'homme avec le sérum des chiens fortement immunisés, c'est-à-dire qui supportent l'injection intraveineuse de 1-5 grammes de culture virulente de la tuberculose humaine, de même que des doses élevées de tuberculine.

Deux de ces chiens ont reçu 5 fois dans l'intervalle de 20 jours des doses croissantes de cultures virulentes. Un chien, vacciné et inoculé pendant trois mois avec la culture virulente, succombait à une maladie septique intercurrente, et ne présentait à l'autopsie aucun signe de tuberculose.

Quatre chiens recevaient d'abord 5 grammes de sang, tiré des animaux très vaccinés et qui avaient reçu la dernière injection virulente au moins 25 jours auparavant dans les veines, dans le péritoine, ou sous la peau. Cette dose a été répétée 3 fois par semaine. Après 10-12 injections, 1 ou 2 mois après le commencement du traitement, les chiens ont été inoculés dans les veines, en même temps que 2 chiens de contrôle, avec la dose ordinairement mortelle d'une culture de la tuberculose humaine.

Sur ces 4 chiens, traités de cette manière, l'un meurt d'une maladie inconnue, 4 jours après l'inoculation; un autre gagne une tuberculose chronique et meurt après 62 jours, et les deux témoins succombent 29 et 38 jours après l'injection intraveineuse.

En traitant 6 lapins et 4 cobayes de la même manière, mais avec 1-3 grammes de sang, l'inoculation péritonéale détermine seulement, chez 4 lapins et chez 2 cobayes, une tuberculose généralisée, tandis que le lapin et le cobaye de contrôle meurent de tuberculose. Les 4 lapins qui ont survécu ont été de nouveau injectés, et l'un des ani-

maux succombait à la suite avec une néphrite hypertrophique parenchymateuse. Un des lapins et un cobaye survivants ont été ensuite traités par la tuberculine, qui déterminait chez eux encore une réaction. L'autre lapin survivant ne réagissait pas avec 2 millimètres cubes de tuberculine.

III. — *Essai de traitement contre la tuberculose.*

On voit que, jusqu'ici, je me suis limité à la vaccination contre la tuberculose ; mais je possède des faits où le traitement des chiens et des cobayes a commencé après l'infection. Mes résultats sur les cobayes avec la tuberculine aviaire ont été exposés, en décembre 1890, à l'Académie de médecine. Jusqu'à présent j'ai commencé le traitement de 3 chiens avec la tuberculine aviaire, et de 3 autres avec le sérum, un jour après l'injection avec une culture de tuberculose humaine de 4 mois, qui déterminait chez les chiens de contrôle une tuberculose chronique.

Aussi chez un des chiens de chaque série se développait cette même forme de tuberculose, tandis que 3 chiens, 2 vaccinés par le sang et un par la tuberculose aviaire, après avoir diminué beaucoup de poids pendant le deuxième mois de traitement, ont commencé à augmenter, et se trouvent parfaitement sains en apparence 6 mois après le commencement de l'expérience. Il faut noter que les chiens traités par le sang recevaient pendant un mois, chaque jour, 5-10 grammes de sang ou de sérum, en partie sous la peau, ou bien dans le sang ou dans le péritoine. L'un de ces chiens ne réagissait pas ou peu sous la tuberculine.

Comme le sérum de chien inoculé sous la peau de l'homme n'est pas toxique, même en quantité de 20 grammes, et comme deux chiens fortement vaccinés ont été parfaitement sains, ne réagissant pas ou très peu sous la tuberculine, ne manifestant aucun phénomène fébrile et ayant augmenté en poids, nous commençons des inoculations de 3-6 grammes de sérum mêlé avec 0.1 0/0 d'acide phénique par jour chez des tuberculeux et des lépreux. Comme les essais sont encore récents, ne datant que de 3 mois, il serait inutile de donner ici l'histoire des malades.

Il suffit de constater que les malades dans tous les degrés de la tuberculose des fébricitants, les malades portant des tubercules locaux, de même que les lépreux tuberculeux, ressentent une amélioration prononcée à la suite de ces inoculations. Presque tous nos malades ont augmenté en poids à la suite des inoculations, les forces augmentent, l'appétit revient; au lieu de produire la fièvre comme la tuberculine, le sérum la fait ordinairement cesser. Chez

des malades porteurs de cavernes, on constate une diminution des symptômes caverneux, la toux diminue, de même que l'expectoration, et nous croyons avoir constaté, dans deux cas, la diminution et même la disparition des bacilles des crachats. De même, chez les lépreux ces inoculations ont d'abord une influence tonique indéniable, et en même temps on observe peu à peu une réduction des lèpromes. Cependant l'effet sur les lépreux est moins évident que sur les tuberculeux. Chez un tuberculeux et chez un lépreux qui d'abord réagissaient fortement par la tuberculine, la réaction devint beaucoup moins prononcée après deux mois et demi de traitement avec du sang.

Jusqu'à présent, quoique j'aie l'impression générale que l'amélioration est due à l'action du remède, je réserve encore mon jugement. L'action de ces inoculations est sans doute lente, de sorte que ce ne sera que dans quelques mois que je pourrai me prononcer d'une manière positive.

Nous sommes en train d'élever de plus en plus la valeur vaccino-
toire du sang de nos chiens. De plus, nous avons entrepris la vaccination d'une vache et d'une chèvre dont le lait montre déjà un commencement de pouvoir vaccino-
toire. Une chose nous paraît acquise même à présent, c'est la constatation du pouvoir vaccino-
toire du sang des animaux fortement immunisés. Comme le sérum de ces animaux est absolument inoffensif pour l'homme, et comme nous avons vu que le pouvoir vaccino-
toire de notre sérum est beaucoup plus prononcé que son pouvoir thérapeutique, rien ne s'oppose à la vaccination sur une grande échelle des enfants de parents tuberculeux par le sérum ou le lait des animaux fortement immunisés, pour les fortifier contre la tuberculose qui les menace dans leurs familles.

Si je suis venu devant le Congrès avec ces recherches imparfaites, c'est que je suis persuadé que c'est uniquement par cette voie qu'on arrivera aux procédés spécifiques inoffensifs et efficaces qui serviront non seulement dans le traitement, mais surtout dans la prophylaxie de la tuberculose.

Dernièrement, MM. Richet et Héricourt ont annoncé qu'ils possèdent un chien vacciné par le sérum de chiens rendus réfractaires, mais sans publier leurs procédés. J'espère que c'est par la même voie par laquelle nous sommes arrivés à ces résultats, et qu'en poursuivant notre méthode, nous approcherons de la solution du problème que s'est posé ce Congrès, d'arriver par des études expérimentales à la prévention et à la guérison de la tuberculose.