

TRAVAUX ORIGINAUX

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PAR L'ALLERGINE

Par André JOUSSET.

La trituration et la macération prolongées du bacille de Koch permettent d'extraire de ses cultures une substance douée de propriétés diverses, dont la plus intéressante est d'éveiller, d'entretenir ou de renforcer l'allergie à la tuberculine. Caractéristique des *bonnes* tuberculoses, et cela, sans qu'il soit nécessaire de recourir à l'intervention dangereuse du bacille lui-même.

Cette substance, que nous désignerons sous le nom d'*allergine*, n'ayant été, à notre connaissance, signalée nulle part, nous croyons utile de la présenter au public médical.

Quelle que soit l'idée qu'on se fasse du mécanisme de l'allergie et de ses relations avec l'immunité, il est généralement admis que cet état particulier témoigne d'un certain degré de résistance à la maladie, tel que le renforcement de l'allergie soit pour le médecin une opération des plus désirables et des plus logiques. Comby, L. Bernard et Baron, nous-même, avons, autrefois, montré que l'allergie tuberculinique, très marquée dans les tuberculoses récentes et bénignes, décroissait avec les progrès de la maladie, et nous avons toujours personnellement insisté sur les indications pronostiques immédiates qu'on pouvait tirer de la mesure de la réaction.

Il est vrai que les réactions tuberculiniques ont aussi été rattachées à l'anaphylaxie, ce qui impliquerait une idée inverse de la précédente; mais, en fait, la contradiction n'est qu'apparente, car la sensibilité anaphylactique peut être considérée comme une réaction défensive, dont les manifestations violentes, explosives, devenues redoutables par leur exagération même, donneraient une impression erronée de sensibilité, si bien que l'anaphylaxie et l'immunité peuvent être à bon droit confondues.

Des nuances, cependant, séparent les réactions tuberculiniques de l'immunité vraie, considérée comme un état réfractaire. Aussi a-t-on cru devoir désigner d'un nom spécial cette forme de l'immunité des tuberculeux, et l'énergie défensive est-elle devenue l'allergie, mais ces deux états n'en sont pas moins intimement soudés. Si l'allergie ne se confond pas exactement avec l'immunité, il n'en est pas moins vrai qu'elle n'existe que dans les opérations qui la préparent. L'allergie tuberculeuse n'échappe pas à cette loi très générale. Depuis vingt ans, nous nous efforçons d'immuniser le cheval contre la tuberculose, en vue de la production d'un sérum spécifique. Or, sur une cinquantaine d'animaux, plus de la moitié sont morts de choc anaphylactique, c'est-à-dire victimes de leur immunité, au moment précis où leur sérum acquérait les propriétés thérapeutiques voulues, où le pouvoir flocculant et agglutinant atteignait son maximum, et où l'allergie cutanée ou muqueuse (cutis, intradermos, oculo-réactions) devenait manifeste. Immunité anaphylactique et allergie tuberculinique marchaient donc, ici, exactement de pair. L'allergie est bien une manière d'énergie et, faute de mieux, nous devons la considérer comme un des meilleurs indicateurs de l'immunité.

Ceci posé, la recherche, la mesure, l'étude du déterminisme de l'allergie apparaissent une nécessité absolue pour le phisiologue. Renforcer cette

allergie par des moyens simples et inoffensifs devient par là même un problème dont il est inutile de souligner l'importance. Il fera l'objet et le fond de cet article.

La recherche de l'allergie tuberculeuse est des plus faciles. Grâce à la découverte de von Pirquet, dont la portée générale va s'affirmant de jour en jour, nous possédons, dans la cuti-réaction tuberculinique, le moyen le plus simple et le plus inoffensif qui soit d'apprécier l'allergie. C'est une des belles acquisitions de la biologie moderne.

La tuberculine de Koch en est la base, comme elle a été la base de l'ancienne thermo-réaction, aujourd'hui abandonnée, en pathologie humaine tout au moins, depuis qu'on s'est aperçu des inconvénients, voire des dangers qu'elle pouvait présenter chez certains malades.

La spécificité de ces réactions, et surtout celle de la cuti, est absolue; la tuberculine n'agit que chez les sujets touchés par le bacille et, inversement, les tuberculeux ne sont impressionnés que par la tuberculine, les extraits d'autres microbes ne produisant chez eux que des pseudo-réactions, de force et d'allure très différentes.

Cette spécificité du poison découvert par Koch est telle que son auteur a cru, et quelques rares thérapeutes y croient encore, que cette substance était l'antigène rêvé, capable d'immuniser contre la tuberculose. Pour qui sait le caractère ultrasensible et la spécificité absolue de la réponse des anticorps, le raisonnement était des plus logiques. Les faits y ont répondu négativement. Tout ce que peut faire la tuberculine, c'est d'exciter passagèrement les foyers tuberculeux, mais dans l'immense majorité des cas, il ne se dégage rien de bon d'un pareil choc, car le réveil, le « remaniement » des lésions, aboutissent à une stimulation du bacille, dont il devient ensuite difficile de refréner l'activité. Les faits sont là, nombreux, implacables, et actuellement il est impossible de considérer la tuberculine comme un antigène ou même un libérateur d'antigènes véritable.

Il y a plus. Nos recherches ont démontré, il y a longtemps, qu'on pouvait la considérer comme une substance parasite, un résidu, à la fois inutile et nuisible; si bien qu'actuellement nous estimons, d'accord en cela avec Vaudremer, que, dans tout essai sérieux de prévention antituberculeuse expérimentale, l'élimination de la tuberculine est la condition première du succès, programme d'une réalisation difficile, mais qui doit être le point de mire constant des chercheurs.

Comment donc concilier ces notions inverses de spécificité et de nullité du pouvoir antigénique de la tuberculine?

A vrai dire, aucune explication satisfaisante n'en a été fournie; mais on peut raisonner comme si la tuberculine, résidu dégradé, issu de l'antigène véritable du bacille de Koch, en avait conservé la marque, avec une sorte de « parfum de spécificité ». Il y aurait ainsi, dans les extraits bacillaires, deux types d'éléments inégalement actifs: l'un fragile mais complet, c'est-à-dire capable de sensibiliser, d'immuniser et de faire réagir l'organisme; l'autre, stable, mais ne possédant que le seul pouvoir réactionnel. Incapable d'engendrer l'immunité, ce dernier pourrait néanmoins en enregistrer les effets; tel est le groupe des tuberculines, mauvais antigènes, mais excellents détecteurs d'immunité. Ainsi s'explique qu'elles

aient retenu toute l'attention des chercheurs, au détriment des substances du premier groupe, qui sont pourtant de beaucoup les plus intéressantes, mais qu'on n'est jamais parvenu à isoler.

L'allergie tuberculeuse s'acquiert automatiquement, dans les conditions habituelles de la vie civilisée. Elle témoigne de cette vaccination insensible, qui marque l'homme exposé aux souillures parasitaires de la vie en commun, suivant un processus inéluctable, dont l'acquisition subordonnée au genre d'hygiène est plus ou moins précoce.

Cette allergie, qu'on peut dire naturelle ou physiologique, subit de grandes modifications à l'état pathologique, s'amoindrissant ou s'exagérant, en fonction de la maladie et de la résistance organique du patient.

Expérimentalement, rien n'est plus facile que d'obtenir l'allergie. Il suffit d'un bacille virulent et d'un organisme résistant. Les délais d'acquisition varient seuls. L'allergie est encore réalisable avec des bacilles morts, mais plus difficilement.

Les lésions tuberculeuses ne sont pas nécessaires pour créer l'allergie. Certains bacilles non tuberculigènes confèrent une immunité allergique des plus nettes. Tels sont les bacilles producteurs des bacillémies primitives du nourrisson¹; tel est également le BCG.

On en vient alors à se demander si le bacille de Koch lui-même est indispensable pour engendrer cet état particulier, et si des moyens indirects, autres que la tuberculisation ou la bacillisation, ne pourraient pas créer l'allergie?

Nous avons vu que la tuberculine en était incapable, à moins d'user de doses formidables et répétées, non maniables en thérapeutique; et encore s'agit-il d'une allergie médiocre, fugace, peu caractéristique (pseudo-réactions de Calmette).

Mais ce que ne peut faire la tuberculine, d'autres extraits solubles du bacille de Koch sont à même de le réaliser.

Déjà, en 1915², nous démontrâmes qu'il est possible d'immuniser de gros animaux, comme le bœuf et le cheval, au moyen de produits solubles complètement dépouillés par filtration des corps bacillaires, et, par surcroît de précaution, soigneusement stérilisés. Or ces sujets, indemnes de toute lésion macroscopique ou histologique, fournissaient avec la tuberculine les plus belles réactions locales et générales qu'on pût voir.

Nos conclusions de 1915, que nous maintenons intégralement aujourd'hui, étaient les suivantes. La présence du bacille de Koch dans un organe n'est nullement nécessaire au déclenchement des réactions tuberculiniques.

D'autre part, la clinique démontrant qu'à lui seul le bacille ne suffit pas toujours à provoquer les dites réactions (sujets cachectiques), nous en arrivâmes à formuler cet étrange paradoxe: *le bacille de Koch, comme le tubercule, sont des éléments accessoires et contingents, accidentels en quelque sorte de la réaction tuberculinique. Le facteur essentiel est l'immunité antibacillaire.*

Cette affirmation n'enlevait d'ailleurs rien à la valeur dénonciatrice de la tuberculine à l'égard de la tuberculose, puisque dans la pratique une telle immunité ne se conçoit guère sans l'infection bacillaire; mais, du point de vue doctrinal, il

1. A. Jousset. — « Du rôle de la tuberculine dans la vaccination antituberculeuse ». *Acad. de Méd.*, 2 Juin 1914.

2. A. Jousset. — « La bacillémie primitive du premier âge ». *Acad. de Méd.*, 9 Février 1915 et *Le Nourrisson*, n° 4, Baillyère, 1915.

3. A. Jousset. — « Signification générale des réactions tuberculiniques ». *Acad. de Méd.*, 25 Mai 1915.

1/4

importait de préciser le mécanisme de l'épreuve et de montrer sa véritable signification.

La substance qui nous avait permis d'établir ces données n'était autre que l'allergine.

La préparation de l'allergine doit concilier deux obligations difficiles à réaliser avec le bacille tuberculeux : obtenir un produit à la fois antigénique et inoffensif.

C'est dire que la substance en question doit être isolée sans trop heurter le bacille, les antigènes microbiens étant éminemment fragiles, et que, d'autre part, il faut dépolluer des éléments solubles ou insolubles qui confèrent au bacille de Koch sa terrible nocivité.

Le premier acte de cet isolement difficile sera l'élimination de la tuberculine, dont nous avons maintes fois constaté les fâcheux effets. Le second sera le rejet des poisons cireux, nécrasants, et de valeur antigénique nulle ou médiocre, qui adhèrent aux corps microbiens. A cette tâche des plus ardues nous avons consacré vingt-cinq années d'efforts.

Nos premiers essais ont abouti à la création d'un milieu initialement très impur, que nous avons réservé à l'immunisation des chevaux producteurs de sérum antibacillaire. La nocivité de ce mélange n'avait d'ailleurs qu'une faible importance, puisqu'il était destiné à l'animal, et que d'autre part un organisme sain peut, en principe, supporter des doses considérables de produits bacillaires toxiques, interdits à l'organisme tuberculeux. Mais lorsqu'il s'est agi d'utiliser le dit mélange pour la cure de la tuberculose humaine, il nous a fallu le purifier par une technique dont voici les principes essentiels.

Nous extrayons l'allergine, à basse température, de bacilles humains ou bovins patiemment sélectionnés, dont la caractéristique principale est leur grande toxicité. Le bacille que nous utilisons actuellement peut, en injection veineuse, tuer le cobaye de 500 gr. à la dose de 4 milligr. secs, en quelques minutes, toxicité, par conséquent, huit ou dix fois supérieure à la toxicité habituelle du bacille humain. Cette toxicité, d'ailleurs très fragile, a besoin d'être entretenue par de fréquents passages sur l'animal.

Ces bacilles, cultivés sur les milieux habituels, sont tués à basse température, longuement lavés pour éliminer toute trace de tuberculine, puis traités par des moyens mécaniques puissants (broyage, congélation fractionnée, expression à la presse hydraulique) suivis d'une macération prolongée, en milieu neutre.

L'émulsion ainsi obtenue est clarifiée par centrifugation et par collage. Il en résulte un liquide ambré, transparent, à peu près dépourvu de corps bacillaires, qui desséché constitue l'allergine.

Cet extrait, chimiquement mal défini, n'est qu'un mélange où dominent des complexes protéiques et lipoidiques appartenant au groupe des phosphatides.

Il n'est pas dialysable.

Sa réaction, légèrement acide, donne en solution à 1 pour 100 un pH de 6 (le solvant glycéroiné comportant lui-même un pH de 5,6). L'allergine présente la fragilité habituelle aux produits organiques microbiens. Elle est éminemment putrescible et ne se conserve bien que dans la glycérine ou l'eau chloroformée.

La chaleur la prive de la plupart de ses propriétés biologiques. Elles commencent à s'éteindre après un chauffage d'une heure à 60° pour disparaître complètement à 105°.

Les propriétés biologiques de l'allergine doivent être étudiées séparément chez l'animal sain et chez l'animal tuberculeux. Ainsi s'accuseront les différences profondes, capitales, qui séparent l'allergine de la tuberculine. Nous envisagerons succes-

sivement ses effets locaux et généraux, immédiats et lointains.

A. — Chez l'animal sain (cobaye, lapin, veau, cheval), l'injection sous-cutanée d'allergine produit un œdème douloureux accompagné de fièvre, pouvant, en quelques heures, atteindre 40° chez le cheval, à la dose de 5 à 10 centigr. de substance sèche. La réaction générale s'éteint en trois ou quatre jours. L'œdème persiste une semaine environ. Rappelons qu'on n'observe rien de semblable avec la tuberculine, à dose équivalente. La répétition des injections, de semaine en semaine, aboutit, par sensibilisation, surtout si les doses sont progressives, à un phénomène d'Arthus typique. A l'empatement fugace des premières injections, succède bientôt une collection douloureuse contenant un pus aseptique.

Si l'on poursuit les injections, la suppuration se double d'une nécrose avec délabrement tégumentaire marqué. Cette suppuration ne saurait être imputée aux rares unités bacillaires échappées à la clarification de l'allergine, car si l'on prépare un gros animal, comme le cheval, par des injections simultanées de tuberculine et d'allergine distribuées symétriquement (épaule droite pour l'allergine, épaule gauche pour la tuberculine), on n'observe jamais de phénomène d'Arthus du côté tuberculine. Or on sait que la tuberculine la mieux faite contient toujours des bacilles de Koch morts, échappés aux filtrations, tandis que l'allergine en renferme infiniment moins.

L'action de l'allergine ne se limite pas à la région injectée. Elle possède une toxicité générale, à vrai dire assez faible, si on la compare à celle de la plupart des toxines microbiennes, mais qui n'est pas négligeable. Cette toxicité est d'une appréciation fort délicate, car elle dépend autant de la résistance organique individuelle que de la provenance de l'allergine. C'est ainsi qu'un lapin peut résister à une injection intraveineuse de 10 centigr. d'allergine sèche, alors que le voisin mourra en une demi-heure avec une dose dix fois moindre.

Chez le cheval, que nous avons spécialement étudié, la sensibilité spécifique est bien plus grande que chez les petits animaux de laboratoire. Une première injection intraveineuse de 0,10 à 0,20 centigr. d'extrait sec peut amener une dyspnée intense accompagnée de vertiges, d'évacuations alvines abondantes et finalement de chute. C'est quelquefois la mort en une ou deux minutes, avec une inondation pulmonaire hémorragique par insuffisance cardiaque aiguë, en sorte qu'une abondante saignée de 8 à 10 litres peut quelquefois sauver la victime. L'allergine se révèle, en effet, comme un poison particulier du myocarde, et nous verrons à l'usage, chez l'homme, que la pâleur et l'hypotension, constantes chez les sujets traités par les doses les plus minimes, méritent une attention spéciale.

Les injections veineuses discontinuées d'allergine aboutissent à une sensibilisation redoutable de l'organisme. Aussi la mort par choc anaphylactique est-elle un des écueils et une des grosses menaces de la préparation du sérum antibacillaire. Nous avons ainsi perdu une trentaine de chevaux à la suite d'injections répétées d'allergine.

Mais il est un autre mode de mort dû aux injections massives et prolongées et qui relève de dégénérescences viscérales graves.

La stéato-nécrose hépatique, en particulier, prépare des accidents de rupture avec inondation hémorragique du péritoine qui tuent rapidement l'animal. On trouve, en ce cas, le foie complètement nécrosé et transformé en un véritable bloc de mastic. Rappelons que la toxine diphtérique, non formolée, peut amener les mêmes désordres. Nous ne pensons pas qu'on les ait jamais signalés avec la tuberculine.

Tels sont les effets locaux et généraux de l'allergine,

employée à dose expérimentale. Disons tout de suite, qu'ils ne doivent en rien détourner de l'emploi thérapeutique de cette substance : tout au contraire. L'expérience démontre que les substances inertes font de médiocres antigènes.

On sait, par contre, les magnifiques résultats que donnent les toxines diphtérique ou tétanique, poisons redoutables entre tous, dans la thérapeutique active ou passive de la diphtérie ou du tétanos. On sait également que sous leur forme anatoxinique ces deux poisons ne donnent de bons vaccins qu'à la condition d'être initialement très meurtriers. L'anatoxine n'est bonne pour l'immunisation que si elle dérive d'une toxine énergique.

Ainsi en est-il de l'allergine bacillaire, et sa toxicité ne doit pas effrayer. Au médecin d'en savoir apprécier la dosimétrie, comme il le fait journellement pour nombre de substances actives. D'ailleurs la marge séparant les doses thérapeutiques des doses expérimentales est considérable.

Ainsi apparentée aux toxines microbiennes, l'allergine bacillaire doit, en principe, jouir de propriétés antigéniques. C'est, en effet, ce qu'on observe. L'immunisation par l'allergine, longuement poussée (il y faut consacrer au moins une année), permet chez le cheval d'obtenir avec une résistance marquée de l'animal au poison bacillaire un sérum antitoxique de valeur, présentant, *in vitro*, les caractères spécifiques requis pour les antisérums en général : floculation, agglutination, déviation du complément, caractères qui d'après notre expérience sont d'ailleurs assez contingents, mais, et c'est là l'essentiel, qui est doué d'un pouvoir thérapeutique réel, dont l'efficacité (quoi qu'on ait pu dire, *a priori* et sans vérification aucune) n'est pas niable, quand on l'emploie, comme je l'ai maintes fois indiqué, à la phase initiale fébrile ou fluxionnaire de la tuberculose, période où dominent les symptômes d'intoxication bacillaire.

Là se bornent cependant les propriétés antigéniques de l'allergine.

Disons tout de suite que cette toxine n'est pas créatrice d'immunité antibacillaire, ou du moins d'une immunité solide. Elle ne crée pas d'état réfractaire durable, au sens jennérien du mot, à l'égard du bacille de Koch. Le cobaye neuf préparé par l'allergine résistera simplement un peu plus longtemps que les témoins à la tuberculisation expérimentale.

La préparation de l'animal par l'allergine ne peut, en résumé, qu'augmenter sa résistance au poison, mais elle n'atteint pas le microbe lui-même et ne peut agir comme le fait par exemple l'anatoxine de Ramon à l'égard du bacille diphtérique. Cette dissociation des immunités antitoxique et antimicrobienne est d'observation courante dans l'histoire des microbes.

Telles sont les caractéristiques générales de l'allergine qui se présente au total comme une véritable endotoxine microbienne.

Toxine, car elle jouit de l'ensemble des caractères physico-chimiques et biologiques des toxines : toxicité, fragilité, thermolabilité, propriétés colloïdales, propriétés inflammatoires et thermogènes, pouvoir antigénique et sensibilisant, etc...

Endotoxine, car ce poison qui ne diffuse pas spontanément dans les milieux de culture doit être extrait par des moyens de force des corps bacillaires eux-mêmes.

Que de différences avec la tuberculine de Koch, dont l'innocuité chez l'animal sain, la résistance à la destruction, la thermolabilité, pour ne citer que ses caractères majeurs, sont à l'opposé des propriétés précédentes !

B. — Et cependant, une partie de ces différences semble s'effacer quand on compare ces deux substances chez l'animal tuberculeux.

On connaît l'étonnante précision avec laquelle

2/14

la tuberculine révèle la moindre atteinte de tuberculose. Or, l'allergine jouit de propriétés à peu près semblables. Son pouvoir détecteur vaut celui de la tuberculine, et si ses réactions sont moins vives, elles ne le cèdent en tout cas en rien comme spécificité.

Ainsi chez l'homme atteint de tuberculose, ou simplement allergique, les cuti-réactions (à concentration égale des deux substances) sont identiques; les intradermos ont même valeur.

Chez le cobaye et le veau tuberculisés, les réactions locales et générales sont équivalentes. Sur des lots importants de cobayes bacillés de façon identique, l'effet thermique est le même, avec un simple retard de la fièvre pour le lot allerginé.

Avec les grosses doses, c'est la mort dans les deux camps, mort en vingt-quatre heures chez les tuberculins, mort s'échelonnant sur plusieurs jours dans le lot allerginé.

A ces analogies peuvent s'ajouter celles que nous avons constatées chez les malades en traitement par l'allergine et que nous relatons plus bas, en particulier les réactions focales.

Tout ceci témoigne d'une communauté d'origine, d'une parenté indiscutable.

Mais parenté n'est pas identité, et l'étude du tableau synoptique ci-joint fait ressortir la fragilité de ces liens et les dissemblances fondamentales qui séparent les deux substances.

Propriétés respectives de l'allergine et de la tuberculine.

ALLERGINE	TUBERCULINE
Toxine.	Scorie résiduelle.
Sécrétion naturelle du B. K.	Produit artificiel.
Nature colloïdale.	Non colloïdale.
Fragile.	Résistante.
Thermolabile.	Thermostable.
ANIMAL SAIN	
Réactions inflammatoires.	Effet local insignifiant.
Toxique.	Non toxique.
Thermogène.	Peu thermogène.
Très bon sensibilisateur	Très médiocre
(anaphylaxie locale et géa.)	sensibilisateur.
Pouvoir antigénique net.	Pouvoir antigénique presque nul.
ANIMAL TUBERCULEUX	
Réactions locales lentes, faibles et durables.	Réactions locales rapides, fortes et fugaces.
Suppression du pouvoir détecteur et inactivation par le chauffage.	Le chauffage respecté ou exalte le pouvoir détecteur.
Réactions générales et focales légères.	Effets généraux et focaux très accusés et offensifs.
Effets thérapeutiques excellents.	Effets thérapeutiques médiocres ou nuls.
RÉSUMÉ	
Propriétés antigéniques dominantes.	Propriétés détectrices dominantes.

Ajoutons que, même chez les tuberculeux, les analogies précitées sont plus apparentes que réelles. Cliniquement, l'allergine ne se comporte pas exactement comme la tuberculine. Certains sujets cessent de réagir à l'allergine qui réagissent encore à la tuberculine et réciproquement.

Nous ne parlons pas des résultats thérapeutiques où la supériorité de l'allergine éclate de façon triomphale; mais même, en se limitant aux faits expérimentaux, on voit bien des dissemblances.

Si l'on chauffe, par exemple, l'allergine un quart d'heure à 105°, son pouvoir détecteur est profondément modifié. La cuti-réaction s'éteint.

Rien de pareil avec la tuberculine. Il semble même que son pouvoir réactionnel soit exalté par ce traitement. Cette thermostabilité, qui n'est d'ailleurs pas faite pour étonner puisque le chauffage est la condition nécessaire établie par Koch

1. Le mécanisme de cette activation par la chaleur a été longuement étudié par nous dans un mémoire de la Revue de la Tuberculose (1914-1915, p. 315 et 325). Nous ne pouvons y insister ici.

pour obtenir une bonne tuberculine, tranche définitivement la question. Nous n'insisterons donc pas. L'allergine est bien une substance spéciale distincte de la tuberculine.

* * *

Cette autonomie se fait surtout sentir dans les applications thérapeutiques. Ne parlons donc plus de la tuberculine, dont le procès, depuis longtemps instruit, a démontré la dangereuse inefficacité, mais uniquement de la substance allergisante.

Nous avons dit que l'allergie étant solidaire de l'immunité, sa création ou son renforcement s'imposait comme le plus évident et le plus impérieux des devoirs pour un ptisiologue, un chirurgien, un dermatologiste.

Ce programme est-il réalisable? Les faits expérimentaux ne laissent aucun doute à cet égard. Ils sont faciles à vérifier.

La clinique humaine, de son côté, fournit des témoignages non moins éclatants lorsque les indications qui président à l'emploi de cette substance sont ponctuellement suivies.

Ces indications sont des plus simples et des plus étendues.

Pour reconnaître les tuberculeux susceptibles de recevoir le traitement allergisant, il suffit de prendre le contre-pied des indications de la sérothérapie. On sait que cette dernière méthode s'applique seulement aux congestions initiales ou aux poussées aiguës de la tuberculose. Avec l'allergine, le champ est autrement vaste. Toutes les tuberculoses chroniques fébriles ou non, quel qu'en soit le siège (tuberculoses médiales, chirurgicales ou dermatologiques), la forme clinique ou le degré anatomique, sont du ressort de la méthode pourvu que le malade ne soit pas un cachectique.

La cuti-réaction sera donc, pour les cas douteux, d'un précieux secours. Elle signalera immédiatement le grand cachectique, dont l'allergie, depuis longtemps éteinte, serait par trop pénible à réveiller. Rappelons, à ce propos, qu'une cuti-réaction de valeur, effectuée avec une bonne tuberculine, doit être saillante et peu colorée, que les cutis planes, que les cutis rouge pourpré sont de mauvais aloi. Ainsi reconnaitrons-nous le ptisique avancé chez lequel un sentimentalisme bien naturel pousserait à tenter quelque chose. Réservons-lui le divin opium, mais écartons de sa chute tout ce qui peut la heurter, tout ce qui peut l'accélérer.

Chez le tuberculeux type, pulmonaire ou non pulmonaire, l'injection sous-cutanée d'allergine est suivie de la triple réaction habituelle à la plupart des antigènes :

a) Réaction générale. Elle survient de huit à dix heures plus tard (quelquefois vingt à trente heures après, dans les tuberculoses anciennes fibrosées) sous forme d'un malaise avec anorexie et frissons. Une élévation thermique, d'un, deux ou trois degrés, accompagne généralement cet état. Elle ne doit pas effrayer, car cette poussée est sans lendemain; mais la persistance de la réaction doit faire réfléchir et modifier, au besoin, la posologie des injections ultérieures;

b) Réaction focale. Fouettés par l'allergine, les foyers se réveillent, et, dans le concert général donnent leur note individuelle : le pulmonaire toussé et crache, le larynx devient aphone, le lupique rougit. Tous les malades sentent leur lésion : malaise heureusement passager, souvent à peine ressenti, mais qui témoigne de l'effort évolutif des foyers, tendance heureuse, effort voulu qui est à la base de la médication;

c) Réaction locale. Il s'agit d'une sorte d'hypodermo-réaction qui disparaît ordinairement en quelques jours. On peut exceptionnellement la voir aboutir à la nécrose si le sujet est déjà très allergique.

Ces réactions diverses appellent quelques commentaires.

Elles démontrent que si l'allergine est par elle-même un antigène susceptible de provoquer des réactions chez tout sujet, fût-il parfaitement sain, elles n'approchent pas de celles qu'on provoque chez le tuberculeux.

Qu'est-ce à dire?

Que l'intensité de la réaction dépend bien plus du malade que de la substance injectée; en sorte que, dans la pratique, le foyer tuberculeux étant le pivot des réactions, on devra surtout tenir compte de son siège et de son importance si l'on veut agir en toute sécurité.

C'est ainsi que la réaction focale, dans une laryngopathie bacillaire, s'effectuant au niveau du conduit glottique, pourrait devenir la source d'une gêne respiratoire accentuée. Chez un pleurétique à épanchement volumineux, la réaction pourrait se traduire par une congestion telle que des accidents dyspnéiques sérieux fussent à redouter, etc.

Mais c'est chez le pulmonaire surtout que la réaction focale pourrait devenir scabreuse. Ici intervient la masse et surtout la surface du foyer atteint. On doit, en effet, poser en principe, et le fait est facilement démontrable, que les réactions sont fonction du volume et surtout de la surface des lésions. Or, aucune lésion tuberculeuse n'approche comme étendue de celles de la tuberculose pulmonaire. Le poumon n'est que surfaces. D'où les précautions spéciales qu'imposent les lésions de cet organe.

Ces réactions de l'allergine sont-elles un bien ou un mal?

La réponse est assez difficile à donner.

La secousse est indubitablement nécessaire. L'inertie réactionnelle ne présage que des désastres. Mais il ne s'ensuit pas que le succès se mesure à l'intensité des réactions. Les réactions fébriles trop violentes, et surtout trop prolongées, excédant trois jours, sont à redouter. Elles témoignent d'une réactivation du foyer qui a dépassé le but; en sorte que, mal maniée, l'allergisation peut constituer, comme toutes les médications actives confiées à des mains imprudentes, une arme à deux tranchants.

C'est pourquoi il serait imprudent de conseiller telle ou telle dose, tel ou tel rythme dans l'exécution d'un traitement réallergisant. C'est au médecin d'apprécier. Si, personnellement, nous avons adopté, par mesure de sécurité, la dose initiale d'un quart de milligramme avec une cadence d'injections espacées de trois en trois semaines, il ne s'ensuit pas que cette règle soit immuable, bien qu'elle ait pour base des centaines d'essais, et il se peut qu'une technique meilleure, avec doses plus fortes et surtout plus serrées, soit quelquefois préférable.

Les multiples réactions provoquées par l'allergine infligent forcément à l'organisme une certaine fatigue. Pendant quelques jours, le malade est pâle et déprimé. Nous avons déjà signalé l'action élective de l'allergine sur le myocarde. Les doses thérapeutiques provoquent une légère hypotension artérielle transitoire qui est de peu d'importance. Elle exige toutefois le repos au lit, même si la tuberculose est apyrétique.

Tels sont les troubles immédiats, parfaitement supportables, consécutifs à l'emploi de l'allergine. Les effets bienfaisants sont plus tardifs. Ils se font sentir dans tous les domaines : transformation générale, euphorie, amélioration de toute la série des troubles fonctionnels, mais, naturellement, la plupart des signes physiques, traducteurs de lésions stables, s'éternisent. Il en est même d'irréductibles. Mais qu'importe la per-

1. Tel est le fait des méningitiques. De toutes petites doses rapprochées à 72 heures nous ont donné des résultats fort intéressants chez ces malades.

sistance de ces balafres si le sujet est fonctionnellement et pratiquement guéri? Un amputé n'est pas un malade.

Cette guérison est-elle durable?

Avec le bacille de Koch, on serait bien osé de parler de définitif. La guérison la plus solide en apparence connaît de terribles réveils. La durée envisagée est donc toute relative. Il faut poser autrement la question. Quelle est la portée, la trajectoire de l'amélioration amenée par une seule injection d'allergine?

Très brève. Et cela suffit à classer l'allergine hors des vaccins véritables. Chez la plupart des malades, l'amélioration initiale ne dure qu'une quinzaine de jours. Par la répétition des piqûres, on arrive à doubler la durée de la résistance, en sorte qu'une seule dose mensuelle suffit par la suite à son entretien, espacement que l'on accentuera progressivement jusqu'au jour de la suppression totale.

* * *

Nous concluons de cette étude qu'avec l'allergine le médecin possède un des meilleurs parmi les innombrables moyens thérapeutiques qu'a suscités le fléau tuberculeux. Et, ce disant, nous ne voulons pas faire de comparaisons ni établir de prééminence, car, en cette matière, le plus grand éclectisme s'impose. Si le traitement de la bacillose aiguë toxique, de la fièvre d'invasion médiastinale (improprement typho-bacillose) appartient avant tout à la sérothérapie spécifique, celui de la tuberculose chronique relève à la fois de l'hygiène extra- ou intrasanasoriale, de la colapsothérapie et de certaines médications spécifiques. L'allergisation est de ce nombre.

Cette appellation, inélégante mais inévitable, doit servir à singulariser un nouveau principe de traitement qu'il nous semble bien difficile de classer autrement. Elle nous a paru préférable à celle de toxinothérapie et d'antigénothérapie, insuffisamment explicites, préférable à celle de vaccinothérapie dont on abuse singulièrement aujourd'hui, et qui ne correspond qu'imparfaitement aux améliorations éphémères obtenues par la méthode, améliorations qu'on ne saurait comparer à l'état réfractaire jennérien.

Le traitement par l'allergine n'est pas davantage une médication de choc. Ses effets immédiats ou éloignés, son efficacité, l'en éloignent complètement. La plupart des injections d'allergine ne donnent, en effet, aucune des réactions habituelles de la colloïdoclasie, dont la violence et la rapidité, l'allure clinique et les effets hématologiques sont tout différents. Quant aux résultats thérapeutiques, excellents pour l'allergine, ils sont néfastes avec la médication de choc chez les tuberculeux, si bien que la méthode est aujourd'hui complètement abandonnée en phthisiologie.

Mais cette assimilation serait-elle justifiée qu'elle ne diminuerait en rien la valeur de la méthode d'allergisation. Qu'importe la théorie si la médication proposée est efficace, si, de tous les chocs, celui de l'allergine est seul capable de guérir? Quel que soit donc le nom donné à la méthode, on peut dire qu'elle n'a rien de banal et qu'elle possède bien une valeur originale et spécifique.

Par quel mécanisme opère l'allergine?

L'action de l'allergine semble double. Grâce à ses propriétés antigéniques, elle crée par elle-même un certain degré d'immunisation, et ce facteur n'est pas négligeable; mais un rôle antigénique plus accusé appartient au foyer tuberculeux lui-même qui, à n'en pas douter, est réveillé par l'injection, à laquelle il riposte par une décharge de ses poisons. Cette mobilisation crée une sorte d'autovaccination, de qualité certainement supérieure à celle que procure l'allergine elle-même; car les sécrétions effectuées *in vivo* par le

bacille de Koch ne peuvent qu'être supérieures aux meilleures des préparations artificielles. Donc, auto-vaccination naturelle et de bon aloi, comme en réalisent les maladies infectieuses non récidivantes, mais auto-vaccination difficile et très lente, parce que la tuberculose ne constitue pas une véritable maladie. Elle n'est qu'un consortium de lésions¹. Le rôle de l'allergine est précisément de mobiliser, de désenkyster, de généraliser ce qui n'était que local et de faire que la lésion devienne pour un instant maladie.

Au médecin de ne pas trop forcer la note et de ne pas dépasser le but.

1. Voir notre article de *La Presse Médicale* du 14 Mars 1923 où sont longuement développées ces idées.

4/4