

IVERSITE DE PARIS. — FACULTE DE MEDECINE



Contribution à l'étude  
de la  
**TYROSINO-RÉACTION**

271

dans la

**TUBERCULOSE PULMONAIRE**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

par

**TROTOT Jean**

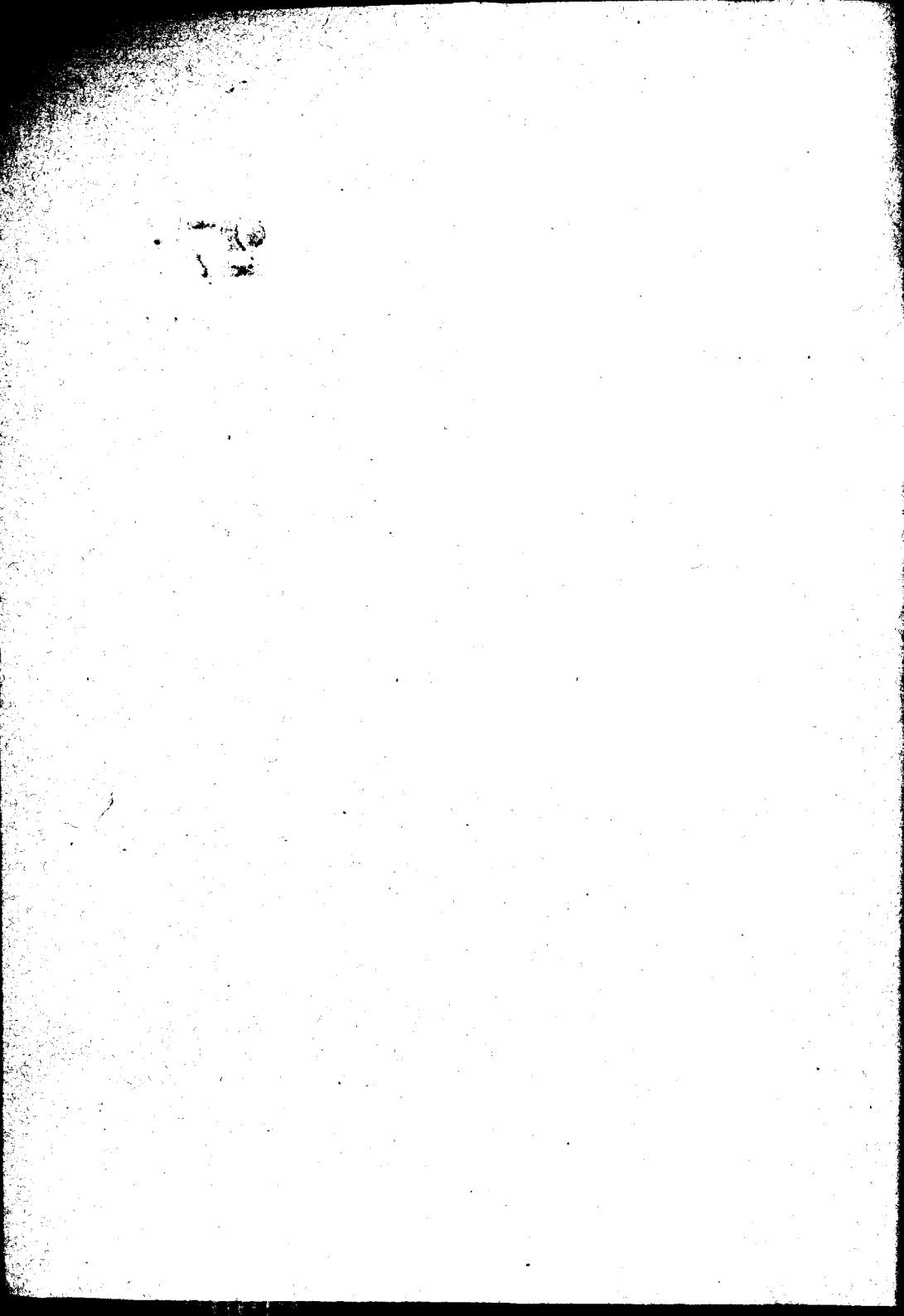
Président de Thèse: M. P. CARNOT, Professeur



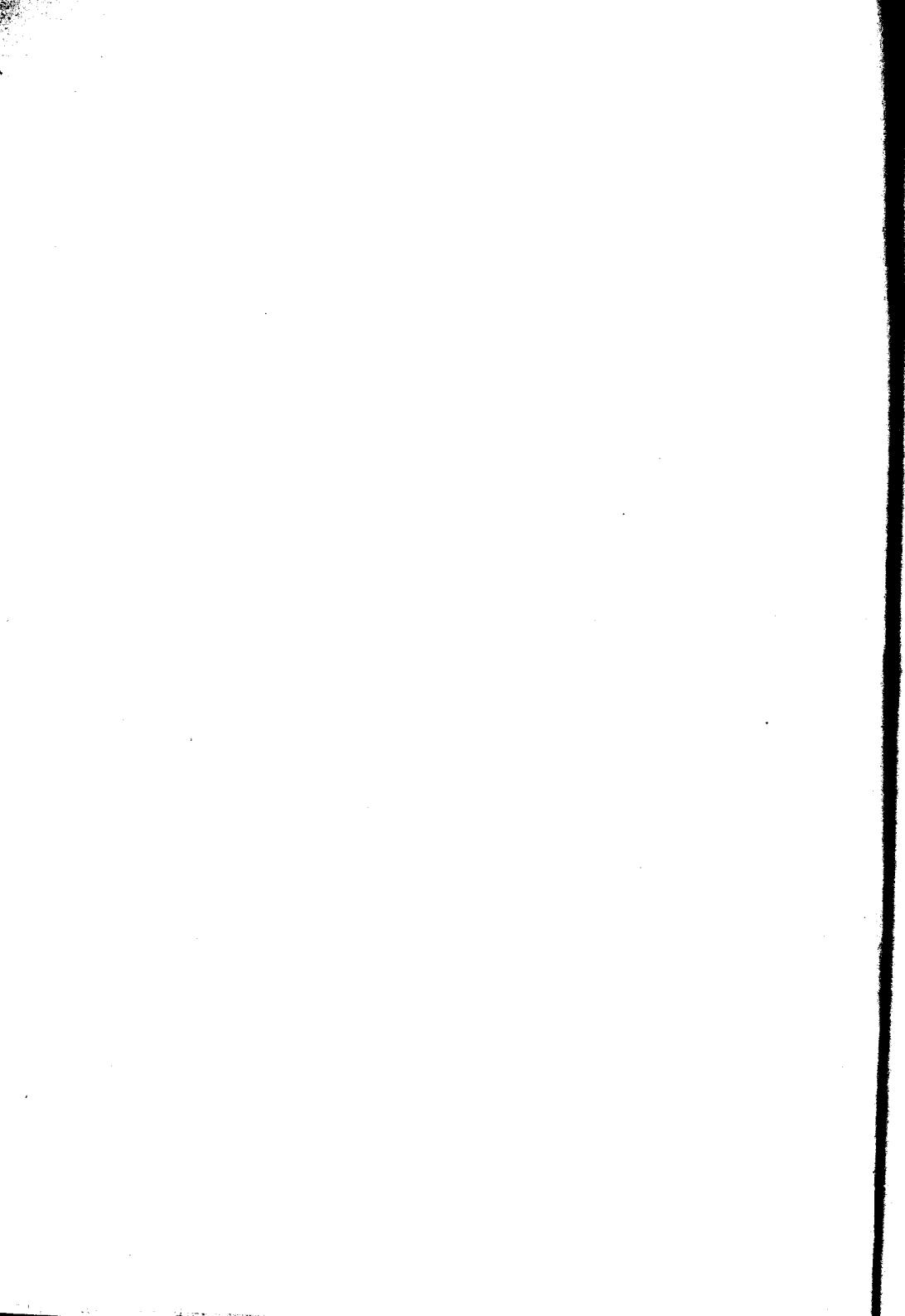
**LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE**

49, Boulevard Saint-Michel

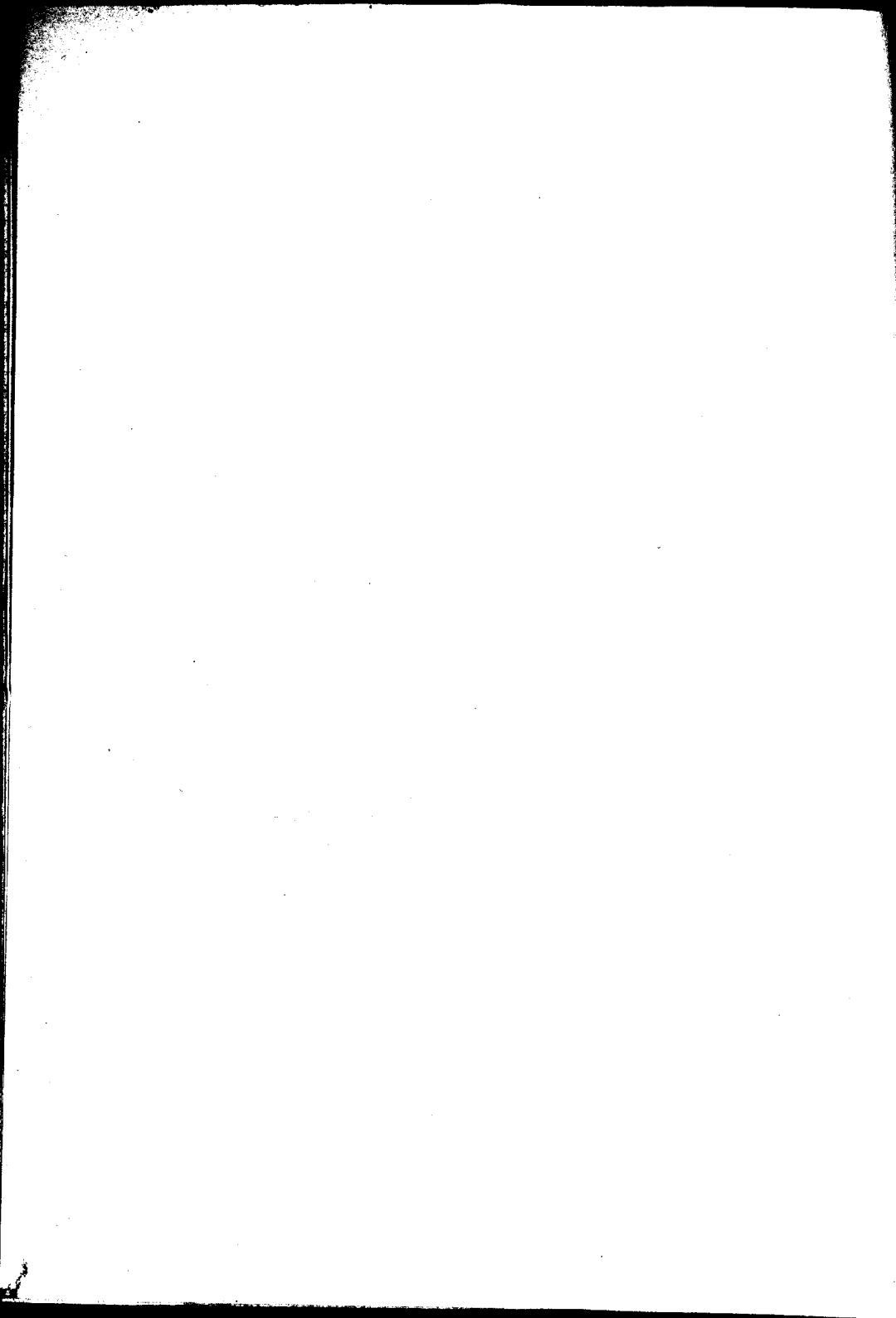
1923



*Ch*  
*del L.*



**Contribution à l'étude de la tyrosino-réaction  
dans la tuberculose pulmonaire**



UNIVERSITE DE PARIS. — FACULTE DE MEDECINE

---

Contribution à l'étude

de la

# TYROSINO-RÉACTION

dans la

## TUBERCULOSE PULMONAIRE

---

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

par

TROTOT Jean



Président de Thèse: M. P. CARNOT, Professeur

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE  
49, Boulevard Saint-Michel

—  
1923

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

LE DOYEN .....	M ROGER
<b>PROFESSEURS</b>	
Anatomie .....	MM.
Anatomie médico-chirurgicale .....	NICOLAS.
Physiologie .....	CUNEO.
Physique médicale .....	Ch. RICHET.
Chimie organique et chimie générale .....	André BROCA.
Bactériologie .....	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale .....	BEZANCON.
Pathologie et thérapeutique générales .....	BRUMPT.
Pathologie médicale .....	Marcel LABBÉ.
Pathologie chirurgicale .....	LECEINE.
Anatomie pathologique .....	LETULLE.
Histologie .....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale .....	RICHAUD.
Thérapeutique .....	CARNOT.
Hygiène .....	BERNARD.
Médecine légale .....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie .....	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée .....	ROGER.
Clinique médicale .....	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance .....	WIDAL.
Clinique des maladies des enfants .....	GILBERT.
Clinique des maladies mentales et des malades de l'encéphale .....	CHAUFFARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilisiques .....	MARFAN.
Clinique des maladies du système nerveux .....	NOSECOURT.
Clinique des maladies contagieuses .....	CLAUDE.
Clinique chirurgicale .....	JEANSELME.
Clinique ophtalmologique .....	P. MARIE.
Clinique des maladies des voies urinaires .....	TEISSIER.
Clinique d'accouchements .....	DELSET.
Clinique gynécologique .....	LEJARS.
Clinique chirurgicale infantile .....	HARTMANN.
Clinique thérapeutique .....	GOSSET.
Clinique oto-rhino-laryngologique .....	De LAPERSONNE.
Clinique thérapeutique chirurgicale .....	LEGUEU.
Clinique propédeutique .....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN
	J.-L. FAURE
	Auguste BROCA.
	VAQUEZ.
	SEBILLEAU.
	DUVAL.
	SERGENT.

## AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	BRITTERER
ALGLAVE	PIESSINCER	LEMIERRE	BIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEFEVRE	RICHAUD
BAUDOUIN	GOUGEROT	LESEBOULLET	POUSSY
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	ROUVIERE
BRANCA	GUENOT	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	STROHL
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TANON
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TERRIEN
CHIRAY	LABBE (Henri)	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	TIFFENEAU
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

— O —

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme pronées à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

**A MON PRESIDENT DE THESE**

**Le Professeur P. CARNOT,**  
**Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris**  
**Membre de l'Académie de Médecine**  
**Médecin de l'Hôpital Beaujon**

**A MON MAITRE**

**Le Docteur PISSAVY**

**Médecin de l'Hôpital Cochin**

*Témoignage de ma profonde reconnaissance.*

**A MON AMI**

**R. MONCEAUX**

**Pharmacien Licencié ès-Sciences**

**Interne à l'Hôpital Cochin**

*Dont les conseils éclairés me furent d'un si grand prix  
pour l'édification de cette thèse*

## A LA MEMOIRE

du Docteur CASTAING

Ancien Médecin principal

*Aux soins dévoués duquel je dois l'existence  
et ma vocation médicale*

## A MES MAITRES DE STAGE ET D'EXTERNAT DANS LES HOPITAUX

Le Professeur CHAUFFARD

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine  
de Paris

Membre de l'Académie de Médecine  
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Le Professeur LEJARS

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine  
de Paris

Membre de l'Académie de Médecine  
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine

Le Professeur MAURESTIN

*In memoriam*

Le Professeur COUVELAIRE

Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté  
de Médecine de Paris

Accoucheur de la Clinique Baudelocque

Le Professeur BROCA

Professeur de Clinique chirurgicale infantile  
à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien de l'H. des E.M.

Le Docteur MARTIN  
Chirurgien de l'Hôpital Tenon

Le Docteur BRULE  
Médecin de l'Hôpital Cochin

Le Docteur HARVIER  
Médecin de l'Hôpital de Bicêtre

Au Docteur HAMANT

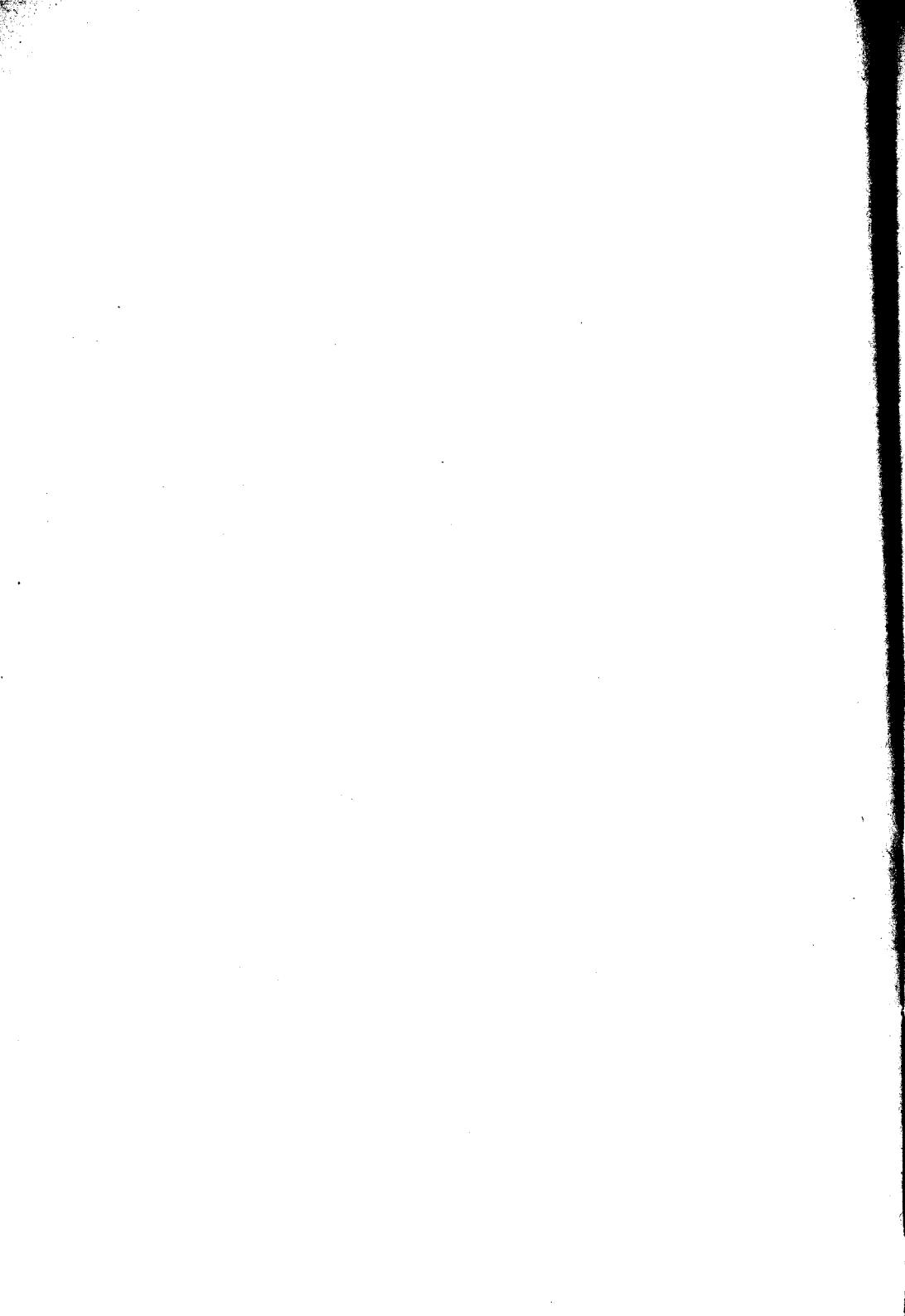
Ancien Médecin assistant du Sanatorium d'Augicourt  
Ancien Directeur fondateur du Sanatorium  
Membre correspondant de la Société d'études  
scientifiques sur la Tuberculose  
Ex-Interne de la Maison Départementale de la Seine  
Médecin consultant à Cambo-les-Bains  
*Dont les conseils me furent si utiles dans la difficile  
pratique de la clientèle*

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FRERE

MEIS ET AMICIS



## CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TYROSINO-REACTION dans la TUBERCULOSE PULMONAIRE

J'avais étudié les poisons les plus épouvantables du règne végétal, mais cette espèce de courage n'était rien auprès de celui qu'il m'a fallu déployer pour surmonter le dégoût extrême excité par l'examen du pus et des crachats des Phtisiques.

CAVENTOU (Mémire à l'Académie de Médecine, 1843)

L'idée de demander à l'expectoration d'un tuberculeux pulmonaire des renseignements sur l'état des lésions constatées par les autres moyens d'investigation clinique, n'est pas nouvelle. A l'origine même de la médecine, Hippocrate tirait déjà de nombreuses conclusions de l'examen des crachats. « Les phtisiques, disait-il, dont les crachats jetés au feu exhalent une forte odeur de viande brûlée, et dont les cheveux tombent, sont perdus ». (Aphorisme 434.)

« Dans la phtisie, ceux qui ont de la dyspnée par sécheresse et qui expectent beaucoup sont dans un état pernicieux ». (Aphorisme 437.)

Il cherchait même les premières réactions, toutes physiques d'ailleurs, bien entendu, qui pussent servir de base à un pronostic : « Quand les phtisiques crachent dans l'eau de mer et que le pus tombe au fond, le danger est imminent. L'eau doit être dans un vase de cuivre. » (Aphorisme 435.)



Il va sans dire que les assertions des Anciens, pour lesquels une doctrine philosophique était toujours à la base de toute expérimentation, étaient au moins hasardées. Aussi bien croyaient-ils que l'expectoration venait du cerveau ou tout au moins de la tête.

Plus près de nous, Celse (De Medicina, liber IV. Cap. 2). Oribase, Galien (Lieux affectés IV, Ch. 8), révèlent par leurs écrits, l'extrême importance que revêt à leurs yeux l'aspect, la fréquence, l'abondance de l'expectoration. « Le but que l'on se propose d'atteindre, dit Oribase, en traitant la phtisie, consiste à faire que les liquides qui se trouvent déjà dans le poumon, se prêtent facilement à être rejetés dans les crachats, et qu'il ne se forme pas de nouvelle collection. (Synopsis IX, Chap. 4.)

Les premiers essais d'examen de crachats furent faits bien plus dans un but de pronostic que de diagnostic. Ceci déroute un peu, à notre époque pastoriennne où tant d'auteurs se sont attachés tour à tour à montrer la nécessité, pour porter un diagnostic ferme de tuberculose pulmonaire, que l'expectoration soit bacillifère, ou au contraire l'inutilité relative de cette constatation lorsque les signes stéthacousiques sont suffisants, discussion qui n'est pas d'ailleurs sans importance en ce qui concerne les sanctions thérapeutiques qu'elle entraîne.

On constata que les crachats jetés dans l'eau pure communiquaient à ce liquide une teinte laiteuse, et l'on s'attacha beaucoup à faire, par des moyens analogues, la discrimination entre les cra-

crachats muqueux de bronchite chronique et l'expectoration purulente de la tuberculose.

Le pus, disait-on, se précipite dans l'eau distillée, lui donne une teinte laiteuse, se délaie en filaments, ne se coagule pas mais trouble l'eau bouillante, et, si on le projette sur des charbons ardents, brûle en exhalant une odeur fétide. Tels étaient les signes distinctifs que l'on reconnaissait entre le pus et le mucus, donc, entre la tuberculose pulmonaire et la bronchite vulgaire. C'était abuser un peu des données Hippocratiques.

D'autres auteurs, s'en tenant toujours aux données physiques et partant du dogme que les crachats purulents sont pathognomoniques de la phthisie, classèrent soigneusement, méticuleusement même les divers aspects macroscopiques de l'expectoration tuberculeuse. On assigna à certaines formes un pronostic particulièrement sombre : Ainsi les fameux crachats nummulaires, dont Daremberg a fait justice en montrant qu'ils n'avaient rien de spécifique. Cornil et Hérard avaient d'ailleurs signalé que des crachats homogènes de bronchite ou opaques de tuberculose deviennent à la longue nummulaires, à condition d'être expectorés dans de l'eau.

Au point de vue chimique, Darwin, usant de la potasse, soutient qu'elle ne précipite que le pus et non le mucus, et Thomson remarque que l'ammoniaque donne un précipité gélatineux avec une eau purulente. Procédé d'ailleurs encore utilisé pour la recherche du pus dans l'urine. Enfin, Hunegeld prétend par le chlorhydrate d'ammoniaque, coaguler le pus et non le mucus.

Mais il faut arriver à Caventou, célèbre avec Pelletier pour sa découverte de la quinine, pour trouver la première analyse chimique sérieuse des crachats.

Dans un mémoire à l'Académie de Médecine en 1843, Caventou présenta les conclusions suivantes :

Des crachats de tuberculeux pulmonaires traités par l'acide chlorhydrique, prennent en 1 à 10 jours une teinte violacée semblable à celle qu'aurait une solution d'albumine dans les mêmes conditions.

Au contraire, l'expectoration bronchitique se colore en rouge brun.

De même l'expectoration phthisique en liqueur potassique, dont la viscosité a été corrigée par l'acide chlorhydrique, donne la même nuance bleu-violet, alors que, dans des circonstances analogues, les crachats de catarrhe sont fauves.

On reconnaît dans ces expériences des réactions qui caractérisent la présence d'albumine dans les crachats bacillaires.

## CHAPITRE PREMIER

### Composition chimique du crachat tuberculeux

#### I. ALBUMINE

Chatin de Lyon employa une technique assez bizarre pour doser l'albumine : il agitait simplement les crachats avec de l'eau, puis y ajoutait de l'acide acétique et du carbonate d'ammonium. Le précipité recueilli était alors pesé.

On objectera que  $\text{CH}_3\text{COOH}$  précipite la mucine et qu'on ne voit guère le rôle de  $\text{CO}_3^{2-} (\text{NH}_4)^2$ .

Caventou agitait de même l'expectoration en milieu aqueux, mais chauffait le filtrat, ce qui lui donnait un trouble, soluble dans  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{KOH}$  et  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

Il ne dosait pas l'albumine, mais la mettait en évidence puisque le filtrat était troublé par l'adjonction de  $\text{HgCl}_2$  ou de  $\text{N}_6\text{Ag}$ .

Daremberg (Thèse de Paris 1876) proposa d'agiter les crachats dilués avec de l'éther, pour dissoudre les graisses et la cholestérolé, puis, après avoir décanté, de traiter la liqueur par  $\text{CH}_3\text{COOH}$  qui précipite la mucine. Filtration, puis chauffage au bain-marie.

C'est Wanner (Thèse de Bâle 1903), qui nous semble donner la technique la plus rigoureuse et la plus rationnelle :

Après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour éviter que des matières étrangères au

crachats (particules alimentaires...) lui soient incorporées,

1) On se débarrasse de la mucine en la précipitant par l'acide acétique à 3 o/o, qui n'altère pas l'albumine ni la globuline. La quantité de cet acide est déterminée par la densité du crachat. Agiter, filtrer pendant 24 heures et laver le résidu avec la même solution de  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . En général, le filtrat est clair, mais peut être légèrement troublé par des traces de mucine, ou être teinté en rouge-jaune par du sang.

2) On sépare l'albumine du filtrat par coagulation à la chaleur. Il est nécessaire pour ce faire d'alcaliniser avec de la soude jusqu'à réaction faiblement acide et même d'ajouter un peu de chlorure de sodium en solution concentrée.

3) On filtre enfin sur filtre auparavant séché et taré, on lave à l'eau chaude, à l'alcool et à l'éther, on sèche à l'étuve et on pèse.

Par ce procédé, Wanner ne trouve jamais dans l'expectoration des tuberculeux avérés une quantité d'albumine telle qu'elle atteigne 1 o/o du poids des crachats humides. Il n'en trouve que des traces imprécises dans la bronchite chronique, et au contraire de fortes quantités dans la pneumonie au début (jusqu'à  $\frac{2}{100}$ ) et dans l'œdème pulmonaire.

100

## 2. —ALBUMOSSES ET PEPTONES

Dans l'eau de filtration du coagulum d'albumine, Wanner trouve la réaction du biuret positive

de même que celle des xanthoprotéines. Il précipite les albumoses par  $\text{SO}_4^2-$  Zn ou  $\text{SO}_4^2-$  ( $\text{NH}_4^+$ ) $^2$  à saturation et après 24 heures sépare le précipité floconneux ainsi obtenu, par filtration. Il détermine la quantité d'azote contenue dans ce précipité par le procédé de Kjeldahl, et, en multipliant le résultat par le coefficient 6,25, obtient approximativement la quantité d'albumoses.

Comme le filtrat ne donne plus ni la réaction du biuret, ni la réaction xantho-protéique, il en conclut que la liqueur ne contient pas de peptones. « D'ailleurs, dit-il, la décomposition de l'albumine dans les crachats, se passe comme dans la digestion tryptique et non comme dans la digestion péptique. Il n'est donc pas étonnant qu'on ne trouve pas de peptones ».

De ces expériences il résulte qu'on trouve très peu d'albumoses dans les crachats, mais que la quantité en est plus variable dans la tuberculose pulmonaire que dans la bronchite chronique. Dans la première en effet, la rupture de petits tubercules met en liberté une certaine quantité de pus. D'autres fois, le processus de cicatrisation intervient pour diminuer cette quantité.

### 3. — MUCINE

La proportion de mucine contenue dans les crachats tuberculeux, nous apparaît comme extrêmement difficile à déterminer d'une façon rigoureuse. Il est en effet et quasi impossible de distinguer la

proportion de ce corps qui procède de la lésion pulmonaire, de celle qui a pour origine les bronches, le pharynx et la salive. Les sécrétions bronchique et salivaire peuvent être des plus variables. Les auteurs ont cependant entrepris cette détermination.

Renk conclut que l'expectoration bacillaire contient plus de matières solides, de mucines et de matières extractives que les crachats de bronchite et il cite les chiffres suivants :

a) Bronchite chronique, 24 heures, 135 gr. 5 de matières se décomposant en :

132 gr. 34 d'eau et 3 gr. 15 de matières solides, soit :  
o gr. 86 de cendres + 2 gr. 29 de matières organiques : 1 gr. 63 mucine.

o gr. 66 mat. extractives.

b) Tuberculose pulmonaire 24 h., 124 gr. o3 de matières se décomposant en : 117 gr. 31 d'eau et 6 gr. 73 de matières solides, soit :

1 gr. 03 de cendres + 5 gr. 69 de matières organiques : 2,88 mucine.

0,36 albumine.

0,46 graisses.

1,99 mat. extractives.

Wanner précise la technique du dosage de la mucine :

En mettant en présence de la mucine pure avec

une solution d'acide chlorhydrique au <sup>I</sup> —, on obtient par hydrolyse, après 3 heures d'ébullition, en <sup>10</sup> —

viron 33,06 o/o d'un sucre azoté réducteur : la Glucosamine.

En conséquence : on traite les crachats par deux fois leur volume d'alcool, on agite, on filtre et on lave à l'alcool le précipité. Puis, ébullition de 3 heures, avec 10 o/o d'H Cl.

Après réfrigération rapide, on alcalinise par Na OH et on sature avec l'acide acétique faible, pour précipiter l'acide-albumine de ce milieu. Enfin, après filtration du précipité, on dose la Glucosamine dans la solution, au moyen d'une solution titrée de liqueur de Fehling.

La Glucosamine ayant un pouvoir réducteur sensiblement égal à celui du glucose (179 et 180) on calculera comme pour ce dernier sucre.

La fin de la réaction est assez imprécise à cause d'une forte réaction biurétique. On y remédiera en précipitant préalablement l'albumine par l'acide phosphorique.

Connaissant alors la proportion de glucosamine dans l'expectoration considérée, une simple règle de trois donne celle de la mucine.

#### 4. — CENDRES

Ce sont surtout du chlorure de sodium, de la soude, de la potasse, un peu de sulfate de potassium et surtout des phosphates divers, principalement de potasse et de chaux.

Caventou donne les chiffres suivants :

pour 100 parties de crachats : Eau .....	850
Na Cl .....	10
Na OH .....	3
Po <sup>4</sup> H <sup>3</sup> et mat. animales..	137

ou, en moyenne, pour 100 parties de sels :

50 à 55 de Na Cl ; 30 à 35 de phosphates  
1 à 2 de So<sup>4</sup> K<sup>2</sup>, etc...

Darembert montre que les crachats du tuberculeux peuvent contenir presque autant de phosphates que les urines o gr. 76 dans les crachats et 1 gr. 15 dans les urines.

On a beaucoup insisté sur cette énorme dénutrition du tuberculeux en sels, surtout en phosphates et en calcaires.

Marcet, de Londres, en 1871, proposait la théorie suivante :

Pendant la nutrition du poumon, la potasse est éliminée avec CO<sup>2</sup> sous forme de carbonate, à l'état normal. Chez le bacillaire, au contraire, la potasse s'unit, non plus à l'acide carbonique mais à l'acide phosphorique, comme cela a lieu pour le muscle.

Quoi qu'il en soit, le processus de dénutrition saline intense de ces malades a été signalé dans de nombreux travaux. Ferrier remarqua la fréquence des caries dentaires et cette observation, jointe aux précédentes, et à celle que de nombreux bacillaires guéris présentant souvent des tubercules crétacés, a été l'origine de toute une thérapeutique récalcificatrice et antiacide jointe à un traitement ophérapique dont nous n'avons pas à parler ici.

### 5. — GRAISSES. CHOLESTÉRINE, LÉCITHINE, etc.

Lemoine et Gérard, dans une publication à la Société Médicale des Hôpitaux (12 juillet 1912) ont signalé l'importance de l'élimination de la cholestéroline par les crachats chez les tuberculeux pulmonaires.

Retenant les conclusions de V. Babes (Compte rendu, Société de Biologie, 1<sup>er</sup> juin 1912), ils ont montré comment les produits cholestériques, se trouvant dans le sérum sanguin sont en partie insolubilisés chez le tuberculeux dans les masses caséuses, et en partie éliminés dans l'expectoration.

Alors que l'on trouve, dit Babes en substance, des foyers plus ou moins nombreux infiltrés de certains lipoïdes (cérébrosides, phosphatides) dans les parties caséuses, on rencontre des éthers de la cholestéroline, des acides gras ou des savons calcaires qui sont plus rares et en plus petite quantité dans les foyers occupés par les lipoïdes.

Lemoine et Gérard, dosant la cholestéroline totale, c'est-à-dire libre et à l'état d'éthers, par la méthode de Kumagawa et Kuto, dans l'expectoration bacillaire, ont trouvé les résultats suivants :

Pour 100 grammes de crachats :

o gr. 053 - o gr. 017 - o gr. 034

Dans le premier cas, le malade expectorant 450 grammes par jour, l'élimination de cholestéroline quotidienne était donc de o gr. 238.

La perte de la cholestéroline est d'ailleurs en rapport avec la purulence : la proportion de la première peut atteindre 10 0/0 des crachats.

On remarquera que les crachats normaux contiennent seulement des traces de graisses. Aussi, notent Lemoine et Gérard, cette double privation de cholestérol insolubilisé dans les masses caséuses, ou rejetée par les crachats a-t-elle une grande importance dans la lutte contre la bacilleuse. La cholestéroline a certainement en effet un rôle antihémolytique et peut-être même antitoxique.

#### 6. — AUTRES SUBSTANCES

Wanner, dans sa thèse sur la Chimie des crachats, après avoir défini, comme nous l'avons dit, la technique de dosage des albumoses, ajoute :

« Das wasserklare Filtrat enthält noch eine gewisse Menge von stickstoffhaltigen Bestandtheilen, vielleicht Aminosäuren, von denen Leucin und Tyrosin im Auswurfe schon wiederholt nachgewiesen worden sind ».

« Le filtrat clair contient encore une certaine quantité d'éléments azotés, peut-être des acides aminés, parmi lesquels la leucine et la tyrosine ont été à plusieurs reprises trouvées dans l'expectoration. »

## CHAPITRE II

### Réactions auxiliaires de Diagnostic et de Pronostic dans la Tuberculose pulmonaire

Le Diagnostic de la Tuberculose pulmonaire ne peut, à l'heure actuelle, être porté d'une manière absolue, que lorsque l'examen des crachats au microscope montre la présence des bacilles de Koch, soit par la méthode directe, soit après homogénéisation, soit après inoculation au cobaye.

Mais si la constatation de la présence des B.K. est la seule qui permette un diagnostic irréfutable, on risquerait fort de nuire gravement au malade, si on l'attendait pour traiter celui-ci suivant les méthodes courantes.

Rist et Ch. Richet fils estiment qu'une série d'examens négatifs, pourvu qu'ils soient pratiqués avec tout le soin désirable, doit inspirer les plus grandes réserves sur la réalité d'une tuberculose active. Ce à quoi notre maître Pissavy répond : « L'opinion de ces auteurs... me paraît trop absolue dans les bacilloses discrètes avec expectoration très réduite. Pour mon compte, chez un malade qui crache peu, je n'oserais éliminer le diagnostic de tuberculose active, même après 4 ou 5 examens bactériologiques négatifs, si la clinique me fournissait d'autre part un faisceau de symptômes suffisamment probants (*Formes cliniques de la Tuberculose du Poumon et de la Plèvre. Introduction*, p. XVIII).

Le « *in medio stat virtus* » d'Horace ne peut être mieux appliqué qu'à l'art médical et Pissavy dit ailleurs, en rappelant la fantaisie des diagnostics phtisiologiques des médecins militaires pendant la guerre : « Deux principes gouvernent le diagnostic précoce de la tuberculose, à savoir : 1<sup>o</sup> en dehors de la présence, bien constatée, de bacilles dans les crachats, la tuberculose commençante se reconnaît à un ensemble de symptômes et non à un symptôme isolé, et 2<sup>o</sup> parmi ces symptômes, il ne faut considérer comme valables que ceux qui sont évidents. Un signe évident... une fois qu'on l'a repéré, apparaît avec une netteté parfaite à tout médecin suffisamment exercé qui examine le malade au même moment » (*Loco citato*, p. XIII).

Le diagnostic de très grande probabilité de la tuberculose pulmonaire peut donc s'imposer soit par l'évolution clinique : Antécédents héréditaires, collatéraux, personnels (asthénie, amaigrissement, toux, ancienne pleurésie, hémoptysies, autres localisations, etc...).

Soit par l'observation et par l'examen méthodique du malade : Inspection, palpation, percussion, auscultation. (Examens radioscopique et radiographique).

Mais d'autres méthodes que nous appellerons accessoires, ont une place importante dans le diagnostic et le pronostic en matière de phtisiologie. Nous allons les passer rapidement en revue.

### I. — EXAMEN HISTOLOGIQUE DU CRACHAT TUBERCULEUX

Daremberg en a montré l'importance. Après avoir signalé la complexité histologique du crachat où l'on trouve des cellules de l'épithélium pavimenteux (de la langue, de la bouche, du pharynx, de l'épiglotte), des cellules cylindriques à cils vibratiles (bronches, trachée, larynx), des polynucléaires qu'il nomme globules de pus et des corpuscules muqueux (lymphocytes), il s'attache à l'étude des fibres élastiques... Il en précise les caractéristiques, la coloration (fuchsine) et ajoute :

« Elles apparaissent dans les crachats dès que le poumon se ramollit et c'est là leur grande valeur. On peut suivre un malade peu à peu au début de la phtisie et l'on sera prévenu, dès son apparition, de cette période qui va nécessiter une modification dans le traitement local... De même si chez un individu on a trouvé des fibres élastiques, que l'on n'en trouve plus pendant un certain temps, puis qu'à une époque ultérieure on en retrouve, on peut affirmer qu'un nouveau point du poumon vient de s'ulcérer... L'absence de fibres élastiques n'implique pas du tout l'absence de cavernes ; lorsque celles-ci cessent de s'étendre, on n'en trouve pas. » (Thèse de Paris 1876, p. 25.)

Il signale d'ailleurs également les cristaux rhomboïdaux de cholestérol solubles dans l'éther, l'alcool, insolubles dans l'eau, les acides, les alcalis ; de margarine et d'oléine et, enfin, d'hématies.

## 2. — ALBUMINO-RÉACTION DE ROGER

Retenant en 1909 les expériences et les conclusions de Wanner (voir supra), le professeur Roger a érigé la recherche de l'albumine dans les crachats en méthode diagnostique et pronostique. La technique de la réaction suit de très près celle de l'auteur allemand :

a) Prélèvement dans un crachoir propre et sec, de crachats récents, surtout en été (à cause du dédoublement possible de la mucine et de la mise en liberté d'albumine), en excluant l'expectoration hématique, celle qui suit le réveil (putréfaction nocturne possible dans les bronches ectasiées), et celle qui peut-être mélangée de sécrétions naso-pharyngées.

b) Dilution dans un volume égal d'eau distillée ou même de sérum physiologique.

c) Elimination de la musine que l'on précipite avec 1 ou 2 gouttes de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  à 3 o/o.

d) Filtration sur papier Chardin et vérification de la précipitation totale de la mucine par 1 goutte de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  dans le filtrat. Aucun trouble ne doit se produire.

e) Recherche et mise en évidence de l'albumine par un procédé quelconque :  $\text{NO}_3\text{H}$ , ou chaleur après adjonction de  $\text{NaCl}$  (1/40 de volume) et de quelques gouttes de lessive de soude.

Lévy-Valensi pratique de la manière suivante : il filtre après précipitation de la mucine, directement, dans un tube à essais contenant 1 cm<sup>3</sup> de fer-

rocyanure de potassium. Si l'albumine existe, il se produit un disque caractéristique au point de contact des deux liquides. (Lévy-Valensy. Albumino-réaction des expectorations dans la T. P. : Journal médical français, septembre 1922.)

Les résultats, basés sur 1.374 cas, sont les suivants :

L'albumino-réaction n'est pas spécifique de la tuberculose pulmonaire (on la trouve dans la pneumonie, la broncho-pneumonie, l'œdème pulmonaire, les cardiopathies mal compensées), mais est constante dans cette affection. Tout tuberculeux en activité qui crache a une A.-R. positive.

L'importance de cette recherche est dans le diagnostic de la bacilleuse avec certaines affections où l'A.-R. est négative : emphysème pulmonaire, bronchite chronique, asthme, et sa valeur pronostique dans ce fait que l'albumine disparaîtrait chez les tuberculeux guéris et réapparaîtrait en cas de récidive. L'absence d'albumine signifierait donc que la maladie est éteinte (Lévy-Valensi. Loco citato). Enfin, dans les formes initiales et fibreuses où la tuberculose évolue d'une manière sournoise, l'A.-R. permettrait, si elle était positive, d'affirmer relativement l'existence de l'affection et de l'éliminer au contraire en présence d'une A.-R. négative.

### 3. — AUTRES RÉACTIONS

Nous n'insisterons pas sur les autres méthodes de pronostic dans le sujet qui nous occupe, nous nous

contenterons de signaler les renseignements fournis, les réactions générales de l'infection bacillaire sur l'organisme, tirées de :

a) L'état général du malade: courbe de poids, asthénie, courbe de température, état gastro-intestinal, état cardio-vasculaire (hypotension-tachycardie), examen des urines (déminéralisation, albuminurie légère par néphrite tuberculeuse latente), du sang (anémie, figures neutrophiles d'Arloing), la spiro-métrie.

b) Les diverses réactions de la tuberculine : sous-cuti-réaction, ophtalmo-réaction, d'ailleurs dangereuses, l'intra-dermo-réaction et surtout la cuti-réaction, qui fournissent au contraire d'importants éléments de pronostic.

c) Les réactions sérologiques telles que la dévia-du complément de Besredka, qui donne des résultats très variables et est positive en cas de spécificité, ce qui n'est pas sans graves inconvénients, l'indice opsonique, la sero-agglutination d'Arloing et Courmont.

## CHAPITRE III

### Tyrosino-réaction

Nous avons montré comment Wanner, dans ses travaux sur la chimie des crachats, signale, que dans le filtrat de séparation des albumosés, on a trouvé des acides aminés et en particulier de la leucine et de la tyrosine. Il va sans dire qu'il s'agit là de découvertes isolées, portant sur des crachats de toutes sortes d'affections pulmonaires.

En 1921, R. Monceaux, étudiant la chimie du crachat tuberculeux, isolait toute une série de corps. En septembre 1921, il mit en évidence, dans le liquide résultant de l'épuisement par l'eau bouillante des crachats de bacillaires, un acide animé cristallisé, qui donna toutes les réactions de la tyrosine.

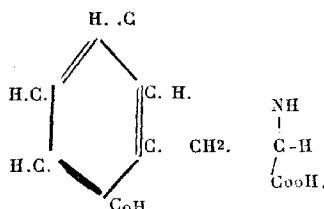
Par des expériences successives et des examens en séries, il reconnut que les crachats de tuberculeux avérés paraissaient contenir, d'une manière constante une variable proportion de tyrosine.

La tyrosine amino-acide aromatique, que l'on peut placer à côté de la phényl-alanine (acide B, phényl d'amino-propionique) peut être dénommée l'acide paraoxyphényl-amino-propionique. Sa formule est :



On peut d'ailleurs encore l'appeler l'hydroxy-phénylène-alanine ou :





l'alanine étant l'acide amino-propionique :  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$ .

La tyrosine se caractérise par les réactions suivantes :

1. Réaction de Scherer. En évaporant à sec une solution ammoniacale de tyrosine et en traitant le résidu par  $\text{NO}_3\text{H}$ , on obtient par nouvelle évaporation à sec un résidu jaune de nitrate de nitro-tyrosine.

Ce résidu, traité par la soude, vire à l'orangé foncé.

2. Réaction de Denijès. On met dans un tube à essais 2 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique pur et III ou IV gouttes d'une solution de 1 volume de paraldéhyde et 2 volumes d'alcool. Si on ajoute au mélange une ou 2 gouttes d'une solution aqueuse de tyrosine, on obtient, suivant la concentration de cette dernière solution, une teinte rouge groseille plus ou moins accentuée.

3. Réaction d'Hoffmann. On emploie le réactif de Millon, c'est-à-dire un mélange d'acide nitrique et nitreux, de nitrate et de nitrite de mercure.

Ce réactif, mis en présence d'une solution aqueuse de tyrosine, et le mélange étant porté à ébullition, il se produit une teinte puis un précipité rouge brique.

Pour mettre en évidence la tyrosine dans l'expectoration bacillaire, R. Monceaux procéda de la façon suivante :

« Parfois on arrive à l'isoler à l'état de cristaux. Pour cela, les crachats recueillis dans un récipient bien propre, sont additionnés d'eau et portés pendant cinq minutes à l'ébullition. Après filtration, le liquide obtenu est déféqué au sous-acétate de plomb et filtré de nouveau. Dans ce filtrat, on fait passer un courant lent et prolongé d'hydrogène sulfuré qui élimine le plomb. On filtre encore une fois, puis on concentre au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse. On reprend alors par l'ammoniaque, on filtre une dernière fois et on obtient la tyrosine en solution ammoniacale. »

« Cette solution est concentrée au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse. A partir de ce moment, on a le choix entre deux moyens. Le premier consiste à abandonner la solution concentrée pendant quelques jours dans un endroit frais. Elle laisse alors déposer des cristaux de tyrosine qui, au microscope, se présentent sous la forme de houppes soyeuses ou de fines aiguilles caractéristiques. »

« Le second moyen consiste à évaporer à sec la solution concentrée, à reprendre le résidu par de l'ammoniaque pure. Quelques gouttes de cette nouvelle solution placées sur une lame de verre et évaporées à la température du laboratoire laissent dépo-

ser des cristaux que l'on reconnaît au microscope. Malheureusement, dans ces deux cas, la cristallisation est souvent gênée par la présence d'albumines. » (Pissavy et Monceaux, Tyrosino-réaction -in Bin S. Mle des Hx, 24 février 1922.)

C'est sur la solution ammoniacale de tyrosine que R. Monceaux fit successivement les diverses réactions que nous avons signalées. Mais plusieurs objections se présentaient pour que ces vérifications pussent être faites facilement en clinique courante : la complexité et la longueur des manipulations, la nécessité d'une installation relativement importante, enfin même, puisqu'il s'agissait de crachats de tuberculeux pulmonaires, des difficultés tenant à ces réactions mêmes. En particulier celle d'Hoffmann offre le grave inconvénient de démolir tous les groupements contenant de la tyrosine et, pratiquée directement sur le filtrat d'une dilution d'expectoration, d'être positive avec tous les crachats.

Aussi Monceaux, tout en pratiquant concurremment des vérifications par les moyens dont nous avons donné le détail, s'est-il adressé à la réaction de Bourquelot, réaction extraordinairement sensible comme on va le voir. \*

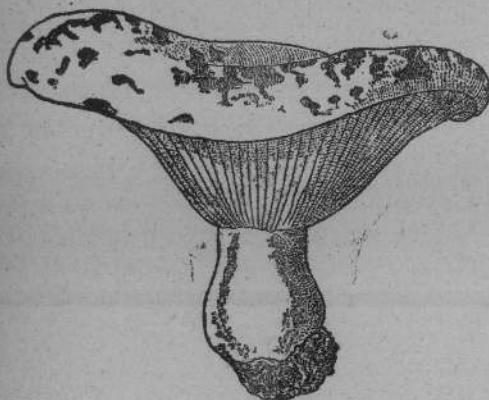
Ce procédé consiste à ajouter à 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de tyrosine quelques gouttes de macération glycérinée de Russula delica. Il se produit peu à peu une coloration brune et même noire suivant le titre de la solution de tyrosine employée.

## CHAPITRE V

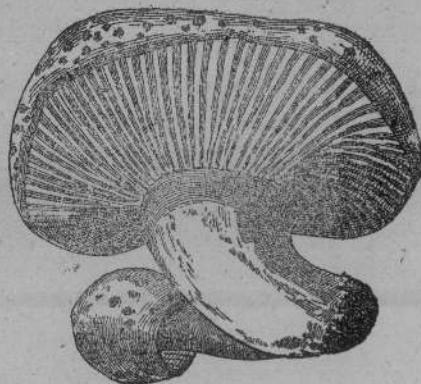
### Réactif nécessaire à la Tyrosino-réaction-Préparation-Conservation HISTORIQUE

En 1896, Bourquelot montra que certains champignons très communs, du genre *Russula* contenaient des ferments oxydants.

Les Russules sont des Leucosporées comestibles très fréquents en France, surtout en Bourgogne et les environs de Tours. Blancs (*R. delica*), verdâtres ou jaunâtres (*R. virescens*), roses ou rougeâtres (*R. rubescens*), ces champignons ont un chapeau charnu, convexe et non strié au bord, déprimé au contraire vers la partie centrale, avec une face inférieure taillée de lames hyméniales libres descendant vers un pied court et épais.



*R. Delica* Fries. 1/2  
grandeur naturelle



*R. Virescens* Fries, 1/2  
grandeur naturelle

En broyant ces Russules en présence d'eau, Bourquelot constata que le macéré était doué d'un pouvoir oxydant considérable en présence d'oxygène, vis-à-vis de nombreux corps comme la tyrosine, avec laquelle il donnait un composé noir insoluble.

Il pensa que ces champignons possèdent un ensemble de ferment ayant la propriété commune de fixer l'oxygène sur les composés chimiques considérés, chacun de ces ferment n'exerçant cette action que sur un ou plusieurs de ces composés, à l'exclusion des autres.

Spécialement il appela tyrosinase cette zymase inconnue qui oxyde la tyrosine en présence de l'air.

Après avoir essayé d'employer une solution dans l'eau chloroformée, cet auteur s'arrêta à l'extrait glycérité préparé avec : 2 cm<sup>3</sup> de glycérine et 1 gramme de champignon frais broyé.

Un tel extrait conserve beaucoup plus d'une année ses propriétés oxydantes.

Le professeur Hérissey, reprenant ces expériences chercha quelle préparation permettrait le mieux de conserver au champignon ses propriétés.

Il prépara des sucs de la manière suivante :

Un champignon frais, en bon état, exempt de larves, était coupé en fragments de 1 cm<sup>3</sup> environ, placés dans des ampoules à décanter contenant environ 1/5 du volume du champignon, d'éther. Il exsudait alors un suc qu'il était facile de recueillir à la partie inférieure des ampoules.

Il plaça ensuite ce suc dans des tubes de verre

avec, ou bien 1/5 de volume d'éther bien neutre, ou bien 1 volume d'eau, ou bien 1 volume de glycérine. Les tubes furent ensuite scellés, les uns ayant été privés de l'air qu'ils contenaient, d'autres non, et placés les uns à l'obscurité, d'autres à la lumière.

Enfin l'auteur prépara un suc solide avec 2 fois son poids d'une solution de gomme arabique stérilisée dans son poids d'eau.

Les essais furent faits avec des solutions de gaïacol en solution aqueuse saturée de pyramidon (sol. aqueuse 2 grammes 0/0 cm<sup>3</sup>), de tyrosine (sol. aqueuse de ————— o gr. 50 1.000 cm<sup>3</sup>)

Les résultats furent que plusieurs années après 1 cm<sup>3</sup> de macéré ou de suc agissait encore nettement sur 100.000 cm<sup>3</sup> de réactif. Si l'on considère que 1 cm<sup>3</sup> de suc correspond à 0 gr. 7 d'extrait sec (d'ailleurs constitué en grande partie par de la manite), on est frappé de l'extrême sensibilité de ce réactif.

Le suc solide n'avait plus aucune action.

Toutes ces expériences furent faites surtout avec la Russula delica et la R. Queletti Fr., à l'exclusion d'autres espèces qui eussent contenu des chromogènes donnant des liqueurs troubles ou trop colorées.

Seul le suc de Russula delica conserva son activité. (Pr Hérissey, Journal de Pharmacie et de Chimie, 7<sup>e</sup> série, 1919, p. 241.)

### PRÉPARATION DU RÉACTIF

Un champignon du genre *Russula delica*, frais et en bon état, sera débarrassé avec soin de sa couche superficielle, puis coupé en fragments. On les introduira dans de petits flacons colorés en jaune, bouillant à l'émeri, dans lesquels on mettra 2 fois le poids des fragments de glycérine neutre à 30° Baumé. Ces flacons seront conservés à l'obscurité. Il suffira de filtrer au moment de l'emploi la quantité nécessaire du réactif. Si l'on préfère conserver le filtrat il faudra prendre la précaution de tenir le flacon constamment rempli, pour éviter le contact de l'air, au moyen de billes de verre. Quelques jours de contact avec le champignon suffisent.

### VÉRIFICATION

Il est très utile de vérifier de temps à autre l'activité de la macération de Russule. Il peut arriver que, tout à coup, un flacon ne donne plus aucun résultat.

On préparera alors une solution aqueuse saturée de gaïacol, ou une solution aqueuse de tyrosine à 0 gr. 50 pour 1000 et on ajoutera à l'une ou à l'autre de ces solutions une goutte d'extrait glycériné de Russule par cm<sup>3</sup>.

Au bout d'une heure, si le produit est actif, ap-

paraît une teinte rouge pour le gaïacol et brune pour la tyrosine.

#### PRATIQUE DE LA RÉACTION

L'expectoration étant recueillie dans un récipient très propre, et n'ayant contenu aucun des antiseptiques comme phénol, gaïacol, créosote et leurs dérivés, qui par oxydation produisent des colorations diverses, et le malade n'ayant pas récemment utilisé ces produits ou d'analogues en potions, gargarismes, inhalations, on additionne les crachats du double de leur volume d'eau bouillante et on les triture longuement avec un agitateur en verre, pour dissoudre la tyrosine très peu soluble dans l'eau.

Après 10 minutes de contact, on filtre. Cette filtration est extrêmement lente, surtout pour certains crachats épais, et il est bon de mettre à filtrer le soir pour continuer la réaction le lendemain. Il y a, en effet, le plus grand intérêt à recueillir tout le filtrat.

Dix centimètres cubes du filtrat sont placés dans un tube à essais aussi large que possible pour augmenter le plus possible le contact avec l'air et par conséquent l'oxygène.

Puis on ajoute 8 à 10 gouttes de macération glycérinée de Russula, en agitant de manière à rendre le mélange homogène.

24 heures d'attente sont nécessaires ensuite. Dans le cas de réaction positive, une coloration brun clair

se montre peu à peu. Toute la gamme des bruns peut être parcourue.

En cas de réaction négative, aucune coloration n'apparaît.

La réaction peut être pratiquée sur 2 à 5 cm<sup>3</sup> de filtrat et est, comme nous le savons, d'une sensibilité extrême.

## CHAPITRE VI

### Utilisation de la Tyrosino-réaction en clinique

Pour que la tyrosino-réaction ait une réelle valeur en clinique, il est nécessaire qu'on la trouve positive toutes les fois qu'il y a tuberculose pulmonaire confirmée par un examen bactériologique positif et qu'elle soit négative lors que la tuberculose n'est pas en cause. Enfin, il est évident que si la réaction se montre positive, sans que l'examen des crachats révèle des bacilles de Koch, mais alors que l'examen clinique ou l'inoculation au cobaye affirment la bacilleuse, on pourra dire que cette nouvelle réaction est supérieure comme sensibilité et comme fidélité à la fois à l'examen bactériologique et à la plupart des réactions accessoires utilisées jusqu'ici.

Nous verrons donc successivement les cas où l'on a TR+ et BK+, où l'on a TR+ et BK— (et cobaye tuberculisé) et enfin les cas de non-tuberculose, quoique il y ait affection des voies respiratoires et où l'on a TR— et BK—.

#### 1<sup>er</sup> CAS. — TYROSINO-RÉACTION POSITIVE

##### EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE POSITIF

Ici, pas de difficulté. Notre maître Pissavy, dans ses deux publications avec R. Monceaux, cite 172 malades d'une part et 19 d'autre part, où les deux réactions sont en concordance entre elles et avec les di-

vers moyens d'examen clinique. En ce qui nous concerne nous avons de même toujours trouvé cette concordance dans les examens nombreux que nous avons pratiqués.

D'ailleurs Fiessinger et Blum, dans leur critique de la tyrosino-réaction (Bulletin de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 16 février 1923), reconnaissent la fidélité de la technique dans ces cas.

**2<sup>e</sup> CAS. — EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE NÉGATIF**

**TYROSINO-RÉACTION NÉGATIVE LORSQU'IL Y A**

**DE TUBERCULOSE**

Les choses se présentent de façon variable : tantôt le malade ayant un BK— et une TR+, des examens bactériologiques ultérieurs montrent des bacilles ; tantôt les examens microscopiques sont toujours négatifs, alors que la TR est positive et c'est la tuberculisation du cobaye qui donne le dernier mot à la réaction de Pissavy-Monceaux ; d'autres fois, enfin, avec BK— et TR+ on retrouve dans les antécédents du malade une BK+. Comme nous croyons à la plus grande sensibilité de la TR, ce fait n'est pas pour nous étonner.

Notre maître Pissavy et R. Monceaux signalent du premier genre (BK— TR+ puis BK+) 6 cas dans leur communication du 24 février 1922 à la Société médicale des Hôpitaux et un cas dans celle du 22 décembre 1923 ; du deuxième genre (BK— TR+ cobaye+) 2 cas (communication du 24 février 1922) ;

du troisième genre (BK— TR+ mais BK+ antérieurement), 3 cas (même communication).

Notre expérimentation personnelle nous permet de signaler 11 observations, parmi lesquelles 6 du 1<sup>e</sup> genre, 3 du 2<sup>e</sup> genre et 2 du 3<sup>e</sup> genre.

Notre technique a été très légèrement différente de celle de Monceaux, en ce sens que nous avons utilisé des crachats frais de 3 heures, recueillis dans des crachoirs stérilisés, et non ceux de 24 heures, comme le préconisaient les auteurs dans les publications à la Société Médicale des Hôpitaux. Nous avons donc employé la manière de faire de Fiessinger et Blum.

Cette expérimentation a eu lieu à l'hôpital Cochin, dans le service de notre maître le docteur Pisavy, auquel nous adressons ici nos très respectueux et affectueux remerciements, auxquels il a droit à plus d'un titre. Voici le détail de nos observations :

#### 1<sup>er</sup> GENRE

##### Observation I

*Rin...* Virginie, 55 ans. Salle Beau

Entre dans le service avec dyspnée surtout nocturne, température irrégulière subfibrile. Auscultation très imprécise; léger voile aux deux sommets. À l'entrée. BK = 0. Glycosurie de 95 gr. 52 par 24 heures ou 59 gr. 70 par litre. Par le régime on fait tomber ce chiffre à zéro. Tyrosino-réaction positive. 8 jours après BK = + à l'homogénéisation.

##### Observation II

*Chau...* Emilienne

Malade de la consultation externe. A eu 5 examens bactériologiques négatifs, 2 homogénéisations négatives, une in-

culation au cobaye négative. La Tyrosino-réaction est cependant fortement positive. Un dernier examen bactériologique est enfin positif. Quelques jours après la malade a une vomique et succombe.

### Observation III

*Col... François, 23 ans. Salle Hénouille*

Mal de Pott dorso-lombaire. Température subfibrile. Simples signes de Bronchite chronique. Reste longtemps dans le service et y revient à plusieurs reprises après des séjours à Bicêtre. 3 examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction positive. Dernier examen de BK = +.

### Observation IV

*N... Ernest, 55 ans. Salle Dujardin-Baumetz*

Gros signes cavitaires et de ramollissement aux deux sommets. Signes de congestion aux bases. Premier examen bactériologique négatif. Tyrosino-réaction positive. Seconde recherche de BK positive.

### Observation V

*Bo... Adolphe, 48 ans. Salle Hanot*

Réformé pour T.P. Signes de bronchite chronique avec emphysème. 3 examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction positive. Dernier examen de BK = +.

### Observation VI

*Mèd... Nicolas, 41 ans. Salle Delépine*

Très peu de signes à l'auscultation. La radio ne signale qu'une réaction ganglionnaire bilatérale et une ectasie aortique. 3 examens bactériologiques négatifs pendant 7 mois. Tyrosino-réaction positive. Dernier examen de BK = +.

### 2<sup>e</sup> GENRE

### Observation VII

*Deb... Emile, 28 ans. Salle Strauss*

Acromégalie. Aucun signe sthétoscopique à l'entrée. Plus

tard, râles de bronchite et voile des deux sommets, surtout à gauche. Les 3 premiers examens bactériologiques sont négatifs. Deux mois après l'entrée : Tyrosino-réaction positive. 4 autres examens bactériologiques négatifs, le dernier après homogénéisation, dans les deux mois suivants, la Tyrosino-réaction est toujours positive. On sacrifice un cobaye inoculé depuis 6 semaines avec les crachats de ce malade et on trouve des granulations tuberculeuses dans le foie de l'animal. Le malade meurt un mois après à son domicile.

### Observation VIII

*Cha... Louis, Salle Hénouille*

Quelques signes de ramollissement aux sommets. La radioscopie même est négative. 3 examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction positive. Un cobaye inoculé montre des lésions nettement bacillaires. Cependant dans la suite, les examens bactériologiques (2) restent négatifs.

### Observation IX

*Pil... Henri, 57 ans. Salle Strauss*

Signes sthétoscopiques de bronchite chronique. 3 examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction positive. Tuberculisation du cobaye.

### 3<sup>e</sup> GENRE

### Observation X

*Cou... Martial, 27 ans. Salle Strauss*

Entre au déclin d'une pneumonie gauche. Examen bactériologique positif. Tyroniso-réaction positive, plusieurs fois. Toutes les autres recherches de BK sont négatives.

### Observation XI

*Bou... Mohammed, 25 ans. Salle Hénouille*

Entre avec des signes d'épanchement pleurotique important à gauche. Examen bactériologique positif. Tyrosino-réaction continuellement positive. Tous les autres examens de BK (3) sont négatifs. Une dernière homogénéisation est positive.

**3<sup>e</sup> CAS. EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE NÉGATIF  
TYROSINO-RÉACTION NÉGATIVE LORSQU'IL Y A  
CEPENDANT AFFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES**

Les auteurs de la réaction ont rapporté, tant dans leur première communication que dans la seconde, 40 cas se décomposant ainsi :

15 bronchites chroniques et emphysème, 1 bronchite grippale simple, 4 grippes, 5 bronchites fétiades, 2 congestions pulmonaires passives dues à des cardiopathies, 3 pneumonies franches, 4 typhoïdes avec bronchite, 1 cancer du poumon, 1 gangrène pulmonaire, 2 néphrites chroniques, 1 myocardite chronique, 1 pleurésie sèche. Dans tous ces cas, microscope et tyrosino-réaction étaient d'accord.

Nous apportons notre modeste contribution à ce travail en signalant 14 autres cas du même genre :

**Observations XII à XIX**

8 bronchites chroniques avec mephysème : Au... Auguste, 29 ans, salle Strauss ; Dou... Paul, 24 ans, salle Strauss ; Pir... Victor, 44 ans, salle Strauss ; Sub... Jean, 49 ans, salle Hénouille ; Vai... Edouard, 15 ans, salle Hanot ; Si... Louis, 49 ans, salle Hanot ; Gil... Marcel, 17 ans, salle Strauss ; Bau... Louise, 27 ans, salle Woillez.

**Observation XX**

1 pleurésie séro-hématoire : Gui... Armand, 24 ans, salle Hanot.

**Observation XXI**

1 néphrite chronique : Ca... Léonard, 55 ans, salle Hanot.

### Observations XXII et XXIII

2 spécifiques avec bronchite et lésions : Ri... Louis, 42 ans, salle Hénouille (destruction de la luette); Ro... François, 46 ans, salle Hanot.

### Observations XXIV et XXV

2 dilatations des bronches : Lah... femme, salle Paquelin.

Vieilles dilatations des bronches communiquant. Vomiques fréquentes de 200 cc. au moins, toutes les scinaines, très purulentes. A l'examen bactériologique : rares streptocoques, peu virulents pour le lapin et nombreux polynucléaires. Tyrosino-réaction négative. Guérison après intervention. Aucune trace de tuberculose ;

Et Bau... Henri, 40 ans, salle Hanot. Dilatation bronchique unilatérale gauche chez un spécifique. 4 examens bactériologiques négatifs. Tyrosino-réaction négative. On institue un pneumothorax artificiel et le malade a 18 insufflations qui permettent dès le début un écrasement complet du poumon. Mais après la 8<sup>e</sup> insufflation, le malade sort sur sa demande pour aller la campagne. Il en revient très fatigué, et à partir de ce moment, en même temps que la Tyrosino-réaction s'affirme positive, malgré les insufflations qui, peu à peu reforment le pneumothorax qui s'était résorbé, et quoique le malade reçoive un traitement antispécifique intensif, il décline petit à petit, son poids tombe en 5 mois de 10 kilos. On doit alors abandonner le pneumo et le malade succombe 3 mois après.

Enfin, un fait important mérite une mention spéciale. Dans leur seconde publication à la Société Médicale des Hôpitaux, les auteurs de la réaction disent ceci :

« Cinq autres cas particuliers sont intéressants en ce sens qu'ils montrent les rapports de la Tyrosino-réaction avec l'état d'activité du processus tuberculeux... il semble bien que la Tyrosino-réaction soit positive quand le processus tuberculeux est actif

et devienne négative quand ce processus s'éteint momentanément ou définitivement. »

Et à l'appui de cette assertion, Pissavy et Monceaux citent 4 cas de malades améliorés par le pneumothorax artificiel, chez lesquels la réaction devint négative, de même que l'examen bactériologique. Ils notent également un semblable résultat chez deux malades très améliorés par une longue cure d'air.

Nous relatons à notre tour une semblable modification parallèle des deux réactions de contrôle chez un malade traité par le pneumothorax artificiel.

#### Observation XXVI

*Car... André, 34 ans. Salle Strauss*

Entre à l'hôpital porteur de lésions de ramollissement du sommet droit. La radiographie montre : Mie de pain dans 1/3 supérieur de ce poumon, 3 ou 4 noyaux calcifiés périphériques gauches. Champ pulmonaire gauche clair dans son ensemble. Examen bactériologique positif. Tyrosino-réaction positive.

Un pneumothorax artificiel est institué, mais après la 6<sup>e</sup> insufflation, un épanchement mécanique se constitue et doit être ponctionné. Il ne se résorbera que très lentement. On n'a pas repris les insufflations. 7 mois après le début de l'épanchement, le malade a gagné 7 kilos depuis son entrée à l'hôpital. Examen bactériologique et Tyrosino-réaction négatifs.

#### CONCLUSION

De tous ces faits il semble donc résulter que la nouvelle méthode présente de considérables avantages sur toutes les précédentes, sur l'examen bactériologique même, puisqu'elle apparaît positive, avant qu'on puisse constater la présence des bacilles et qu'elle ne devient négative qu'après leur disparition;

puisqu'elle signale, mieux qu'aucun moyen d'investigation clinique, l'activité du processus tuberculeux, en souligne l'importance et en sanctionne l'extinction. Enfin la Tyrosino-réaction semble apparaître comme spécifique de la tuberculose pulmonaire : on la trouve positive là où il y a bacille et jamais ailleurs.

Il n'en est pas tout à fait ainsi. Et, après avoir mis en lumière les faits qui plaident en faveur de la réaction de Pissavy-Monceaux, il nous faut contempler le revers de la médaille, et noter maintenant les cas douteux et même défavorables à la méthode, que les auteurs ont d'ailleurs très loyalement reconnus et signalés eux-mêmes.

Dans la communication du 24 février 1922, Pissavy et R. Monceaux présentent 5 cas douteux. Dans les 4 premiers la réaction nouvelle était positive,, mais pour des raisons diverses 3 de ces malades n'eurent qu'un examen bactériologique. Un autre bronchitique et emphysémateux de 22 ans, ayant un mal de Pott et une température de 38° en moyenne, ne fournit que 4 examens bactériologiques négatifs.

Le cinquième cas se rapporte à un malade atteint de gangrène pulmonaire sans trace de tuberculose, fait vérifié à l'autopsie.

De la seconde communication, deux faits sont à retenir : après une Tyrosino-réaction négative et 3 examens bactériologiques négatifs, on découvrit dans les crachats du premier malade un seul bacille très net. Pour le second malade, il y eut TR faiblement positive, avec BK=O, puis TR=O avec BK=O,

mais au bout de 5 jours, présence l'amas de BK dans l'expectoration.

Ces deux faits, pour lesquels on ne peut incriminer le réactif, puisqu'il donna d'autres TR positives, sont peut-être dus à une erreur de technique ou d'interprétation, ces réactions ayant eu lieu pendant leur absence, en périodes de vacances.

N. Fiessinger et G. Blum relèvent à leur tour 4 cas de Tyrosino-réaction positive en l'absence de tout processus tuberculeux :

Chez un homme de 59 ans atteint de bronchectasie et emphysème pulmonaire, examen de BK 3 fois négatifs après homogénéisation, chez deux bronchitiques chroniques et emphysémateux.

Chez un bronchitaire avec respiration \*soufflante aux deux sommets sans BK.

Pour relativement très rares que soient ces diverses constatations et quelque explication qu'on en puisse donner, elles n'en portent pas moins une atteinte certaine à la spécificité de la Tyrosino-réaction pour le processus tuberculeux. Il nous reste à voir les interprétations proposées sur l'origine de la tyrosine dans les crachats bacillaires, et le jour qu'elles pourront donner à la question.

## CHAPITRE VII

### Origine de la Tyrosine dans les crachats tuberculeux

N. Fiessinger et G. Blum (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux, séance du 16 février 1923) définissent très heureusement les termes du problème : « Pour utiliser cette réaction dans la pratique courante, il faudrait démontrer, disent-ils, qu'elle est constamment en rapport avec une protéolyse des crachats due au processus tuberculeux lui-même. »

C'est précisément ce que soutiennent les auteurs de la méthode. « Il semble que la désintégration des matières protéiques jusqu'au stade tyrosine, soit due à des diastases très puissantes (du groupe de la trypsiné et de l'érepsine) que certains microbes seulement, tels le bacille tuberculeux et, sans doute aussi, certains jeunes anaérobies, sont en mesure de secréter : les diastases des autres microbes, et notamment du streptocoque, ne pouvant pousser la désintégration que jusqu'au stade peptone. »

A l'appui de cette assertion, Pissavy et Monceaux citent les faits suivants :

Dans une culture de bouillon de veau glycériné non peptoné, sur lequel on a fait pousser des bacilles tuberculeux humains, on a pu mettre, au bout de six semaines, la tyrosine en évidence.

La Tyrosino-réaction a été positive dans un cas de pleurésie purulente tuberculeuse et dans 3 cas d'abcès froids. Un abcès chaud à streptocoques, au contraire, n'a donné qu'une pseudo-réaction rougeâtre et on a mis en évidence non de la tyrosine, mais des peptones.

Enfin, dans du pus d'abcès froid, les auteurs ont isolé la tyrosine à l'état cristallisé.

N. Flessinger et G. Blum, au contraire, attribuent la puissance protéolysante aux leucocytes poly-nucléaires d'une part, et, d'autre part, non seulement au bacilles de Koch et aux anaérobies, mais encore à de nombreux microbes de la souillure, tels que les sporulés aérobies du groupe Mesentericus et Mycoïdes. Ces derniers sont capables de pousser la protéolyse jusqu'au stade  $\text{NH}_3^+$ .

Pour étayer leur théorie, ces auteurs, s'appuyant sur les travaux de Müller et Jochmann, présentent les expériences suivantes :

1) Les polynucléaires sont capables de protéolyse poussée jusqu'aux acides animés ce qu'on vérifie en mettant à l'étuve, en milieu aseptique, des polynucléaires normaux du sang dans une solution de caséine.

La tyrosino-réaction amorcée peut être considérablement renforcée en mettant à l'étuve sur chloroforme une émulsion de crachats suppurés. Cette action protéolytique est empêchée par chauffage des crachats à 95°.

2) Les bactéries de l'air peuvent souiller les cra-

chats et provoquer dans certaines circonstances des réactions positives, en dehors de la présence des poly-nucléaires.

Allant ensuite au devant d'une objection, à savoir la presque constance de la Tyrosino-réaction positive dans la tuberculose en activité et l'extrême rareté au contraire dans les crachats de bronchite, ces auteurs imaginent deux processus : l'un, renouvelé de Wanner (Thèse de Bâle 1903), favoriserait la protéolyse : ce serait toute raison anatomique (bronchectasie, caverne), qui provoquerait la stagnation des crachats dans une sorte d'étuve naturelle.

L'autre, antiprotéolytique, la présence de la mucine. Et pour ces auteurs, les crachats de **bronchite** chronique à réaction négative, seraient surtout des crachats muqueux.

Ajoutons que N. Fiessinger et G. Blum opposent aux constatations de Pissavy et Monceaux dans les abcès une réaction positive dans un pus d'abcès chaud et négative dans un pus d'abcès froid.

Nous pourrions objecter à la théorie des critiques de la Tyrosino-réaction qu'il existe des réactions négatives dans des crachats purulents à nombreux polynucléaires : Mme Ro... (Consultation Cochin), que bon nombre d'observations portent sur des cas où aucune caverne n'est décelable et où cependant la réaction est positive, et nos deux observations XXIV et XXV où, malgré dilatations bronchiques énormes, il n'y eut que des réactions négatives, mais nous préférions laisser les deux théories en présence. Aussi bien de nombreuses expériences sont encore

nécessaires avant de fixer nettement l'origine véritable de la tyrosine dans les crachats bacillaires. M. Monceaux a d'ailleurs une série de recherches en cours.

Nous nous rallions pour notre compte à l'hypothèse de Pissavy et Monceaux qui nous paraît la plus rationnelle, la mieux en rapport avec les faits constatés. Nous pensons de plus que la protéolyse est sans doute le fait de diastases endocellulaires exsudant des cellules pulmonaires après leur mort. De toute manière d'ailleurs, quelle que soit la cause de la protéolyse, les contradicteurs sont obligés de reconnaître la fréquence de la Tyrosino-réaction dans les crachats tuberculeux et sa rareté dans ceux de bronchite. La valeur diagnostique clinique de la réaction n'en est donc pas diminuée.

## CHAPITRE VIII

### Technique de la Tyrosino-réaction

Nous rappellerons ici la méthode à employer pour faire correctement cette réaction, nous y ajouterons les indications données par les auteurs dans leur seconde publication, celles qui découlent des objections des contradicteurs et de notre observation personnelle.

I. — Employer une macération glycérinée de *Russula delica*, préparée comme il a été indiqué, conservée dans un flacon en verre *jaune*, bouchant à l'émeri, et conservé bien *plein* (bille de verre) à l'obscurité. L'activité du réactif aura été vérifiée.

II. — Prélever une quantité suffisante de crachats (une noix), frais, les recueillir dans un crachoir stérile et n'ayant contenu aucune des substances antiseptiques (phénol, gaïacol, créosote...) pouvant donner une réaction colorée avec la tyrosine. Eliminer les crachats sanguins et ceux émis par des malades qui, par gargarismes, potions, inhalations ou tous autres moyens, auraient pu conserver dans leur bouche, leur pharynx ou leurs voies aériennes les substances antiseptiques énumérées plus haut.

III. — Traiter les crachats *aussitôt recueillis et pour ce faire :*

IV. — Après les avoir additionnés du double de leur volume d'eau bouillante, on les triture soigneusement pendant 10 minutes avec un agitateur en verre.

On filtre ensuite. Comme cette filtration est très longue et que les premières gouttes du filtrat contiennent peu de tyrosine, il est nécessaire de laisser l'opération se faire complètement — abandonner la filtration à elle-même *pendant 12 heures*. On mettra la réaction en train le soir et on la reprendra le lendemain matin.

V. — Le filtrat étant recueilli par parties égales, dans deux tubes à essais, *le plus large possible*, on ajoute l'extrait glycériné de Russule dans la proportion d'environ 1 goutte par cc. dans l'un de ces tubes seulement. On agitera pour rendre le mélange bien homogène. On abandonnera la réaction à elle-même pendant 12 heures, *dans l'obscurité*.

VI. — Lecture de la réaction. On regardera le tube par transparence et sur fond blanc, si au bout des 12 heures la teinte brune n'apparaît pas nettement, et qu'on hésite entre une réaction faiblement positive et une réaction négative, on ajoutera alors dans le tube témoin le même nombre de gouttes que dans le premier. Si les teintes des deux tubes sont identiques, la réaction est négative, dans le cas contraire, le premier échantillon est plus foncé que le second.

## CHAPITRE IX

### Valeur pronostique de la Tyrosino-réaction

Si la Tyrosino-réaction n'est pas pathognomonique de la tuberculose pulmonaire, nous pouvons répondre qu'aucune méthode de diagnostic à part la présence de bacilles dans les crachats n'est capable de donner des approximations aussi approchées, que cette nouvelle méthode. De ce que des cas se présentent où la réaction est en défaut dans un diagnostic avec une bronchite chronique par exemple, il serait injuste de conclure à l'inutilité de la recherche de la tyrosine dans l'expectoration.

Toujours positive dans les crachats bacillifères, positive souvent avant que les bacilles n'apparaissent, annonçant comme obstinément ceux-ci dans certains cas, proclamant même en leur absence la nature tuberculeuse de la lésion, fait qu'une inoculation au cobaye vient confirmer la tyrosino-réaction nous apparaît au contraire comme une méthode de pronostic, de premier ordre dans des mains expérimentées, pour jeter le cri d'alarme et déclencher les sanctions thérapeutiques nécessaires (Obs. I à IX).

D'autres fois, lorsque le processus évolutif ré-

gresse, comme dans les cas de pneumothorax artificiel cité par les auteurs de la méthode et par nous (obs. XXVI), la tyrosino-réaction souligne les bons effets du traitement et permet au praticien d'orienter mieux sa thérapeutique.

Qu'on ne nous objecte pas que la technique est compliquée : une légère habitude en fait exécuter mécaniquement toutes les phases avec le matériel le plus réduit, le moins dispendieux qui soit.

Nous remercions ici très chaleureusement M. Monceaux pour l'aide et les conseils éclairés qu'il a bien voulu nous donner et nous terminerons par la réponse de notre maître Pissavy aux critiques de N. Fiessinger. « Du fait que la réaction est parfois positive en dehors de la tuberculose, M. Fiessinger estime qu'elle est sans valeur pour le diagnostic de cette affection. Nous le trouvons un peu sévère, car si on supprimait de la pathologie, tous les signes possibles du même reproche, l'étude de la sémiologie se trouverait singulièrement abrégée. Certes, une tyrosino-réaction positive ne donne pas la certitude que donne une bactérioscopie positive. Mais à défaut de celle-ci, nous croyons que la tyrosino-réaction positive constitue une présomption très sérieuse en faveur de la tuberculose, de même que la tyrosino-réaction négative constitue une présomption très sérieuse contre le diagnostic de bacille ». (C.R. de la S. D. des Hop. Séance du 22 février 1923.)

## CONCLUSIONS

Dans cette étude, nous avons passé en revue les divers travaux sur la chimie du crachat tuberculeux (Caventou, Darcemberg, Muller, Wanner, Roger) et nous avons relaté ceux de Pissavy et Monceaux sur la présence de la tyrosine dans ces expectorations.

Nous appuyant sur les observations signalées par notre maître Pissavy et sur 26 autres inédites, nous nous sommes efforcés de montrer :

I. — Que la tyrosino-réaction de Pissavy-Monceaux, réaction simple d'oxydation de la tyrosine par l'extrait glycériné de Russula delica en présence d'air, si elle n'est pas absolument spécifique du crachat tuberculeux, n'en est pas moins positive dans l'immense majorité des cas de bacille pulmonaire.

II. — Est toujours positive dans les cas où la bactérioscopie est positive.

III. — Est positive fréquemment dans des cas où la recherche des bacilles est négative, quoi qu'il y ait processus tuberculeux, ainsi que le montrent :

a) ou bien ultérieurement : 1<sup>o</sup> Une bactérioscopie positive (Observations I à VI) ; 2<sup>o</sup> Une inoculation au cobaye positive (Obs. VII, VIII, IX).

b) ou bien antérieurement une bactérioscopie positive (Obs. X et XI).

IV. — Est presque toujours négative lorsque le processus tuberculeux n'est pas en cause, fait vérifié à l'autopsie, même lorsqu'il s'agit de cas où il y a stagnation des crachats en vase (dilatation bronchique) au contraire de la théorie défendue par N. Fiesinger et Blum (Obs. XII à XXV).

V. — Que la tyrosino-réaction positive semble être en rapport avec l'activité du processus tuberculeux, puisque dans les cas de bons effets de la cure d'air ou du pneumothorax artificiel la présence de tyrosine ne peut plus être décelée dans l'expectoration (Obs. XXVI).

Nous concluons donc à l'importance clinique considérable de cette réaction au point de vue diagnostique et pronostic dans la tuberculose pulmonaire et à l'intérêt remarquable qu'elle peut avoir dans le traitement de cette affection.

*Vu : Le Président de Thèse*  
P.. CARNOT.

*En : Le Doyen.*  
H. ROGER.

*Vu et permis d'imprimer :*  
Le Recteur de l'Académie de Paris  
P. APPELL.

## BIBLIOGRAPHIE

- A. PISSAVY. — *Formes cliniques de la Tuberculose du poumon et de la Plèvre.*
- A. PISSAVY et R. MONCEAUX. — La tyrosino-réaction. *Bul. de la Société Médicale des Hôp.,* 24-2-22.
- A. PISSAVY et R. MONCEAUX. — La tyr.-réact. et le diagnostic de la Tuberculose pulmonaire. *Bull. de la Société Méd. des Hôp.,* 22-12-22.
- R. MONCEAUX. — La tyrosino-réaction. *Journal de Médecine de Paris,* 3-3-22.
- N. FIESSINGER et G. BLUM. Tyrosino-réaction des crachats et protéose leucocytaire. *Bul. de la Société Méd. des Hôp.* 22-2-23.
- CAVENTOU. — Mémoire à l'académie de Médecine, 1843.
- GALIEN. — Lieux affectés.
- DAREMBERG. — De l'expectoration dans la Tuberculose pulmonaire. *Thèse de Paris,* 1876.
- LEMOINE ET GERARD. — Bul. de la Société Méd. des Hop. 12-7-12.
- Fr. MULLER. — *Zeitlehr für Biologie.*
- CASTAIGNE. — La Tuberculose pulmonaire. Livre du Médecin.
- HERISSEY. — Journal de Pharmacie et de Chimie, 7<sup>e</sup> série, 1919, (pages 241 et suiv.).
- LEVY-VALENSI. — Albumino-réaction. *Journal Médical Français, septembre 1922.*
- WANNER. — *Beitrag zur chemie der « Sputum » mang des Basel,* 1903.

ROGER et LEVY-VALENSI. — Analyse chimique des expectorations. Application au diagnostic. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 juillet 1909.

ROGER. — Diagnostic de la tuberculose par la recherche de l'albumine dans les expectorations. *Congrès pour l'avancement des sciences*, Lille, 4 août 1909. — L'albumino-réaction des crachats tuberculeux. *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 15 octobre 1909.

ROGER et LEVY-VALENSI. — Albumino-réaction des expectorations. *Presse médicale*, 20 août 1910.

ROGER et LEVY-VALENSI. — L'albumino-réaction dans la tuberculose pulmonaire. *Presse médicale*, 10 mars 1911.



