



UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 37

**LA CUTI-RÉACTION
ET L'INTRA-DERMO-RÉACTION
A LA TUBERCULINE**
Chez les enfants dans la région Bordelaise

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 14 Décembre 1923

PAR

Louis-Paul KERVAREC

Né à JOSSELIN (Morbihan) le 5 Juin 1900

Examineurs de la Thèse

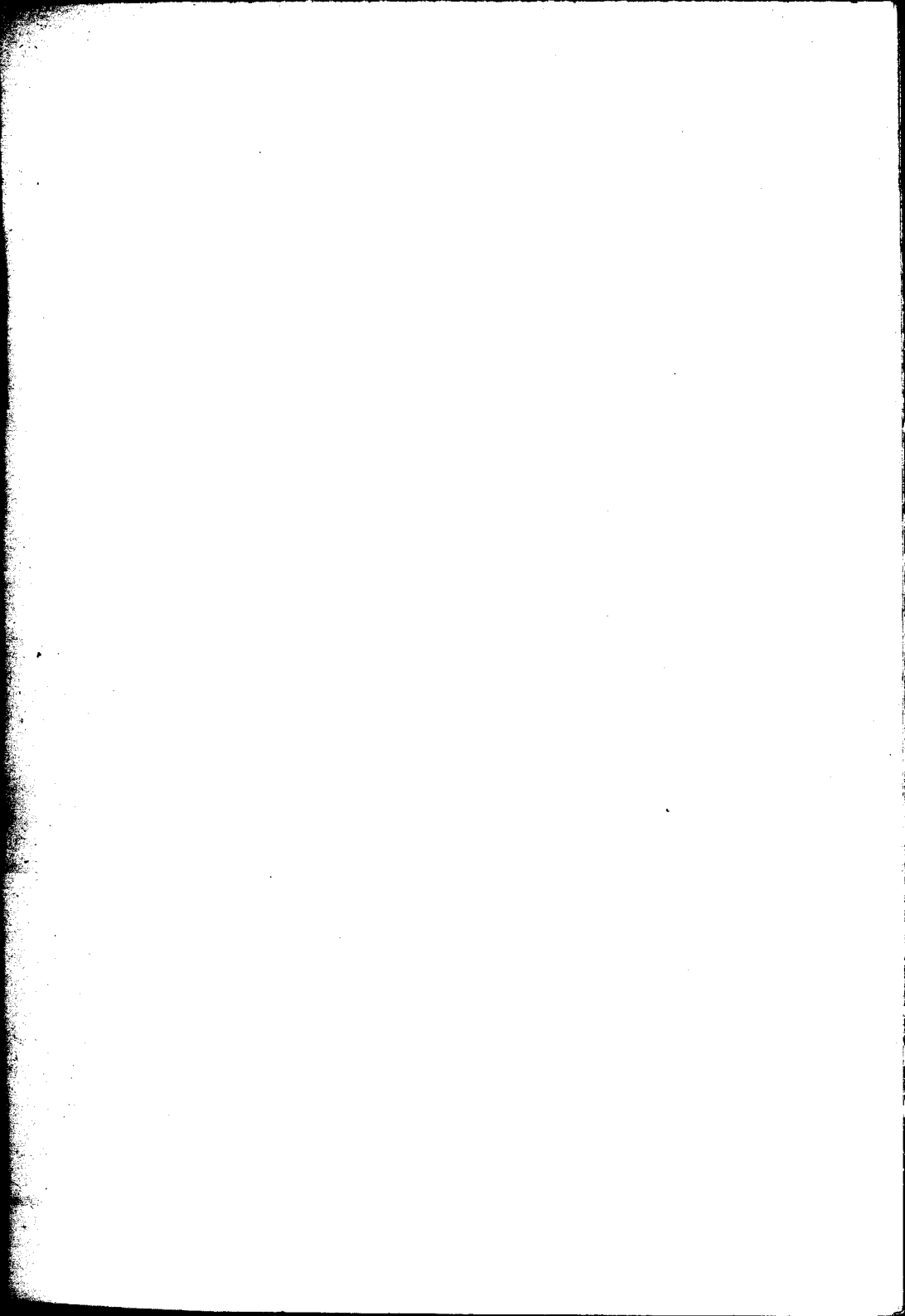
{ MM. MOUSSOUS, professeur } *Président.*
VERGER, professeur }
MANDOUL, professeur } *Juges.*
DUPERIE, agrégé..... }

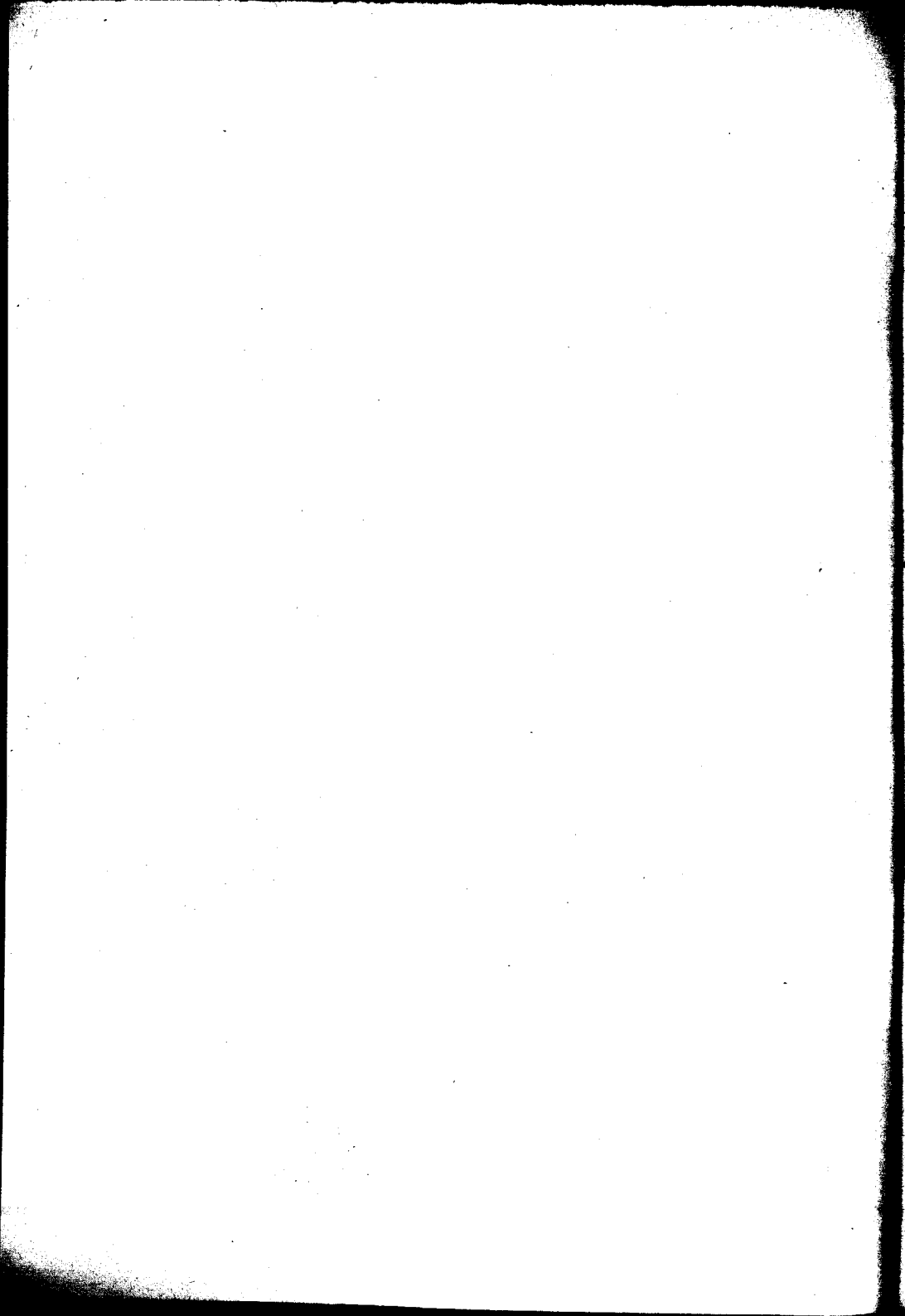
BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE FILS FRÈRES
8, Rue de Cursol, 8

1923



mai A. 63/18





UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 37

**LA CUTI-RÉACTION
ET L'INTRA-DERMO-RÉACTION
A LA TUBERCULINE**
Chez les enfants dans la région Bordelaise

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 14 Décembre 1923

PAR

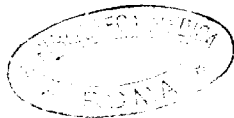
Louis-Paul KERVAREC

Né à JOSSELIN (Morbihan) le 5 Juin 1900

Examineurs de la Thèse { MM. MOUSSOUS, professeur *Président.*
VERGER, professeur }
MANDOUL, professeur } *Juges.*
DUPERIE, agrégé. }

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE FILS FRERES
8, Rue de Cursol, 8

1923



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES. ARNOZAN, POUSSON.

PROFESSEURS :

MM.		MM.	
Clinique médicale	VERGER.	Clinique ophtalmologique....	LAGRANGE.
id.	CASSAET.	Clinique chirurgicale infantile	DENUCE.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	et orthopédie	BEGOUIN.
id.	VILLAR.	Clinique gynécologique.....	MOUSSOUS.
Pathologie et thérapeutique	CRUCHET.	Clinique médicale des mala-	DENIGES.
générales	RIVIERE.	dies des enfants	SIGALAS.
Clinique d'accouchements ..	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale	LE DANTEC.
Anatomie pathologique et mi-	PICQUE.	Physique pharmaceutique des	W.DUBREUILH.
croscopie clinique	G. DUBREUIL.	Médecine coloniale et clin.des	GUYOT.
Anatomie générale et histolo-	PACHON.	maladies exotiques	ABADIE.
gie	AUCHE.	Clinique des maladies cuta-	MOURE.
Physiologie	N.	nées et syphilitiques	BARTHE.
Hygiène	BERGONIE.	Pathologie externe et chirur-	SELLIER
Médecine légale et déontolog.	CHELLE.	gie opérat. et expérimentale	
Physique biologique et cliniq.	BEILLE.	Clinique des maladies nerveu-	
d'électricité médicale	DUPOUY.	ses et mentales	
Chimie	MANDOUL.	Clinique d'oto-rhino-laryngol.	
Botanique et matière médicale	FERRE.	Toxicologie et hygiène appli-	
Pharmacie		quée	
Zoologie et parasitologie		Hydrologie thérapeutique et	
Médecine expérimentale		climatologie	

MM. PRINCETEAU (Anatomie — LABAT (Pharmacie)

CARLES (Thérapeutique et pharmacologie) — PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.		MM.	
Anatomie et embryologie....	VILLEMIN.	Médecine générale	MICHELEAU.
Histologie	LACOSTE	id.	BONNIN.
Physiologie	DELAUNAY.	Maladies mentales	PERRENS.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Médecine légale	LANDE.
Parasitologie et sciences na-	R. SIGALAS	Chirurgie générale	ROCHER.
turales	N....	id.	DUVERGEY.
id.	RECHOU.	id.	PAPIN.
Physique biologique et médic.	HERVIEUX.	Obstétrique	PERY.
Chimie biol. et médicale....	MAURIAC.	id.	FAUGERE.
Médecine générale	LEURET.	Ophtalmologie	TEULIERES.
id.	DUPERIE.	Oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
id.	CREYX.	Pharmacie	GOLSE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.	
Clinique dentaire	CAVALIE	Démonstrations et prépara-	LABAT.
Médecine opératoire	N.	tions pharmaceutiques	N.
Accouchements	PÉRY	Chimie	N.
Ophtalmologie	CABANNES.	Pathologie interne	N.
Fuériculture	ANDERODIAS.	Chimie analytique	N.
		Hygiène appliquée	N.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....			MM. ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..			GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

ANCIEN PROFESSEUR A L'UNIVERSITÉ

Qui sut avec bonté et clairvoyance me
guider dans mes premières études.

A MA MÈRE

Je dédie ce pieux hommage de ma pro-
fonde affection et de mon respect filial.

A MES FRÈRES, A MES SŒURS

En remerciement de la plus affectueuse
sollicitude.

A MES AMIS

**A MES CAMARADES DU CORPS DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES COLONIES**

**A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS**

**MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN
MONSIEUR LE PROFESSEUR BRANCA**

**A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE BORDEAUX**

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL BARTHÉLEMY

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES COLONIES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BROCHET

MÉDECIN PRINCIPAL DE LA MARINE

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES COLONIES

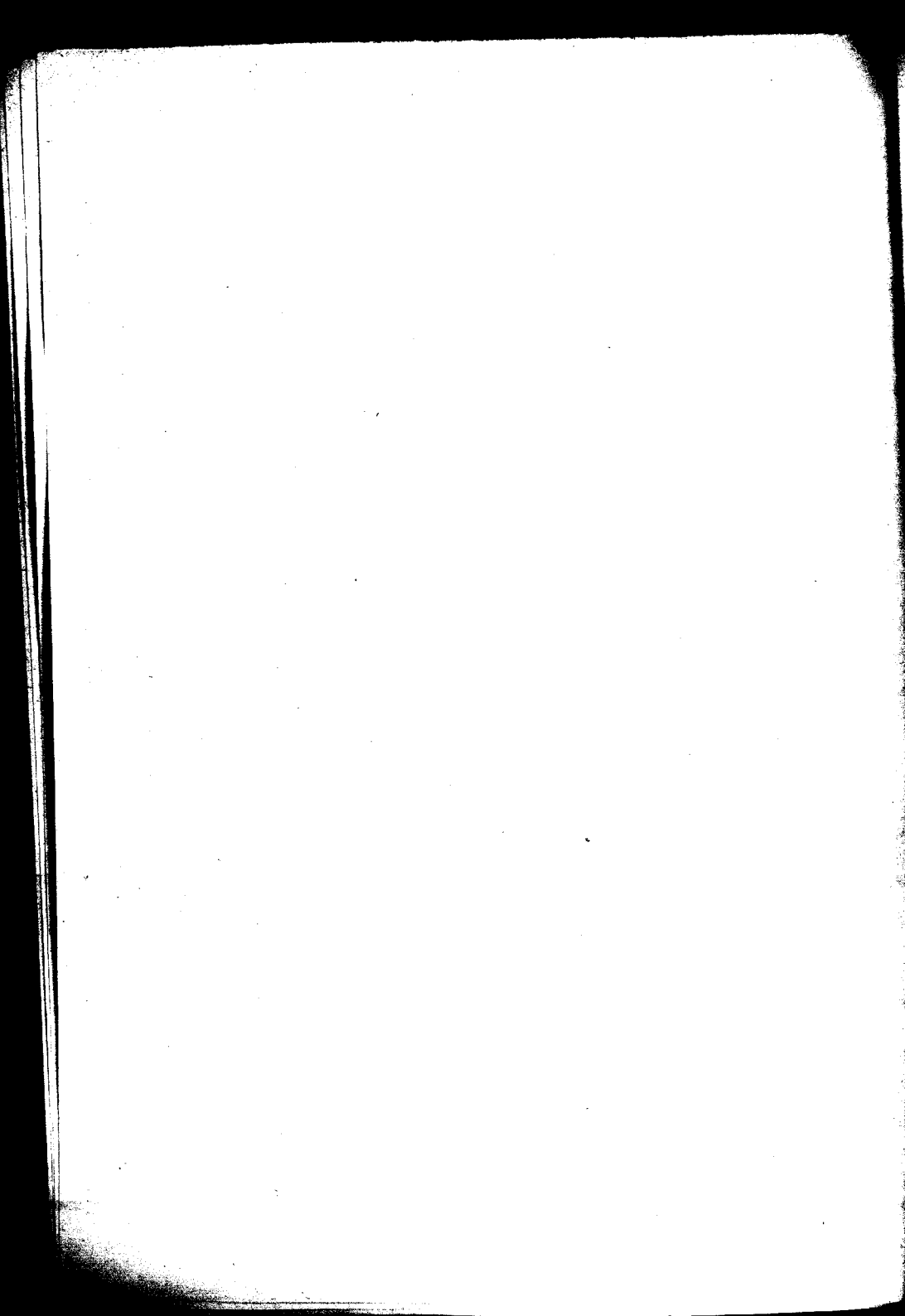
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUPÉRIÉ
CHEF DE LABORATOIRE A L'HOPITAL DES ENFANTS
MÉDECIN DES HOPITAUX

Vous avez bien voulu diriger mes travaux, et j'ai trouvé en vous un maître bienveillant qui savait avec bonté corriger mes erreurs et me soutenir dans ma tâche. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUSSOUS
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES MALADIES DES ENFANTS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Vous avez été mon premier maître à Bordeaux et vos leçons cliniques restent gravées dans mon esprit. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance pour la bonté avec laquelle vous m'avez accueilli et daignez accepter le modeste hommage de ce travail.



INTRODUCTION

La Cuti-réaction et l'Intra-dermo-réaction chez les enfants dans la région bordelaise

Nous ne dissimulons pas d'abord que c'est un sujet extrêmement vaste et extrêmement bien étudié que nous avons abordé là. Cependant alors qu'on trouve tant et de si importants travaux sur la question dans de nombreuses régions de la France, on trouve peu de chose dans la région bordelaise. C'est la remarque que nous fit M. le Professeur agrégé Dupérié en nous conseillant de nous attacher à ce travail.

La première partie de cette étude est consacrée à la cuti-réaction en général. Elle comprend une revue rapide de l'action des tuberculines et de quelques théories récentes sur leur action.

La deuxième partie comprend l'étude de la statistique que nous avons pu obtenir à l'hôpital des Enfants de Bordeaux et les conclusions qu'il est permis de tirer de cet examen.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

De la Cuti-réaction et de l'Intra-dermo réaction en général

Lorsque Koch, le 4 août 1890, eut annoncé à grand fracas qu'il avait découvert un agent thérapeutique merveilleux contre la tuberculose sous la forme de la tuberculine, substance retirée du bouillon de culture de bacilles tuberculeux, le monde entier se prit à espérer. Mais l'échec thérapeutique fut net; cependant la science retira quelque avantage de cette découverte, puisque la tuberculine pouvait servir au diagnostic de formes mal décelables. L'honneur de ces recherches revient à Von Pirquet qui, le 8 mai 1907, donna communication de sa méthode à la Société médicale de Berlin.

Est-ce à dire que nous trouvons là le premier effort vers le diagnostic de la tuberculose par les méthodes de laboratoire ? Point : la littérature médicale abonde de renseignements sur le sujet. C'est d'abord l'albumino-réaction de Caventou (1843), dont les travaux furent repris par Wanner, puis par Roger (Soc. médicale des Hôpitaux, 23 juillet, 21 octobre 1909). Mais c'est une méthode surtout applicable à un moment où le diagnostic clinique s'impose presque, alors qu'il y a tant d'intérêt à en faire un diagnostic précoce, au début, à la période facilement curable.

Puis c'est la réaction d'Abderhalden (Zeitsch, f. phys.

chimie, 1912) ; tout ce qu'on en peut dire, c'est qu'on peut espérer d'elle plus que les résultats incertains qu'elle a donnés jusqu'à ce jour ; il ne semble en effet pas possible actuellement de tirer de cette méthode des indications au point de vue du diagnostic de l'infection bacillaire.

Nous en arrivons au dosage des lipoides libres dans le sérum de Calmette (Comptes rendus à l'Académie des Sciences, 16 juin 1902). Cet auteur a montré qu'en mettant en présence du venin de cobra et des hématies débarrassées de sérum, il ne se produit pas d'hémolyse : elle a lieu si on ajoute du sérum de tuberculeux chauffé à 58°, c'est-à-dire privé d'alexine. Donc, les sérums tuberculeux révèlent la présence de leur lécithine par l'aptitude qu'ils confèrent au venin de cobra d'hémolyser les hématies lavées et qu'on peut titrer assez exactement la quantité de lécithine qu'ils contiennent par leur pouvoir plus ou moins grand d'activer le sérum ; on sait, d'autre part, que les bacilles tuberculeux — ou la tuberculine — fixent la lécithine, ou la dévient. Enfin le sérum d'hommes ou d'animaux tuberculeux non cachectiques, renferme une proportion importante de lécithine décelable par la réaction, tandis que le sérum d'animaux ou d'hommes sains n'en décèlent pas.

Et Calmette ajoute : « Peut-être l'affinité si manifeste des bacilles tuberculeux et de la tuberculine préparée à froid pour la lécithine, joue-t-elle un rôle important dans les réactions générales fébriles et dans les réactions locales de la peau et des muqueuses (cuti et ophtalmo-réactions) qui apparaissent après les injections sous-cutanées ou les instillations de tuberculine sur les muqueuses. On constate, en effet, que lorsqu'une solution de tuberculine a été laissée en contact à l'étuve pendant quelques heures, avec un sérum de cheval ou de chien préalablement chauffé une heure à 58°, et riche en lécithine, de telle sorte que dans le mélange il reste encore après fixation un excès de lécithine capable d'activer le sérum, la tuberculine ainsi traitée n'est plus capable de provoquer l'ophtalmo-réaction. Cependant sa

toxicité ne semble pas diminuée pour le cobaye tuberculeux. »

Calmette a encore montré que l'infection tuberculeuse réalisée par voie veineuse amène une décharge de lécithine dans le sérum à condition que l'animal n'ait pas de fièvre. S'il en fait, la lécithine disparaît : on voit donc tout ce que peut donner cette ingénieuse méthode. Ses inconvénients sont la technique délicate et sa spécificité relative; ne sait-on pas que les paralytiques généraux, les syphilitiques, ont un sérum très riche en lécithines ? Les addisonniens sont dans ce cas et il est probable que les décharges de lécithines chez les tuberculeux sont liées à des lésions des capsules surrénales.

Au terme de cette brève et bien incomplète étude sur le diagnostic de la tuberculose par les méthodes de laboratoire, nous ne pouvons que nous rappeler les inconvénients de leur application. Ici, la difficulté technique; plus loin, l'incertitude et l'obscurité des résultats; là, difficulté d'obtention des matériaux d'expérience. Avec la cuti-réaction et les méthodes dérivées, ces inconvénients disparaissent.

L'étude de cette méthode doit commencer nécessairement par un aperçu de l'action physiologique de ce groupe de substances si complexes et si diversement préparées qui constituent les tuberculines; nous n'avons guère employé que la tuberculine humaine de l'Institut Pasteur et la tuberculine bovine; c'est d'elles que nous nous occuperons surtout ici.

Ces substances sont peu toxiques pour l'animal sain : elles sont redoutables pour l'animal tuberculeux, même débarrassées de leurs peptones (Marie et Tiffeneau). Leur toxicité est accrue lorsqu'elles sont au contact des centres nerveux (Borrel). Chez l'homme, dont l'organisme n'est pas infecté par les bacilles de Koch, l'injection sous-cutanée de tuberculine n'est pas suivie de phénomènes marqués. Chez les tuberculeux, l'injection d'une quantité minime de substance (1 millième de mmgr) amène l'apparition d'une réac-

tion fébrile, plus ou moins intense, mais toujours facile à mettre en évidence. Pour ce qui est du mécanisme de l'action des tuberculines, nous entrons dans un domaine très vaste, où les théories les plus diverses ont été tour à tour émises et ont eu leur heure d'apparente vérité : nous nous devons d'en faire une critique rapide afin de mieux fixer les idées sur ce point particulièrement débattu. On verra que tirer une conclusion ferme n'est guère possible et qu'il est permis tout au plus d'entrevoir une solution à cette question délicate.

On avait d'abord pensé très simplement que la tuberculine introduite artificiellement dans l'organisme malade surajoutait ses propres effets à la tuberculine préexistante : il y avait addition ; cette hypothèse ne paraît pas être l'exacte vérité, puisque la tuberculine provoque des réactions locales et de foyer intenses, et incapables d'entraîner la formation d'abondantes quantités de tuberculine libre dans les humeurs et que des injections successives de tuberculine, par petites doses, incapables par elles-mêmes d'entraîner une réaction général perceptible, sont néanmoins capables de réveiller l'activité de foyers anciens et de les faire évoluer après un long silence.

Nous ne nous étendrons pas non plus sur la théorie de l'imprégnation dont Moussu s'est fait le défenseur, ni sur celle de l'antituberculine de Wassermann et Bruck.

Pour Nicolle, la lysine qui existe dans le sérum des tuberculeux et qui lyse l'endotoxine tuberculeuse, décompose la tuberculine injectée et met en liberté une substance qui détermine des accidents inflammatoires locaux et généraux. Cette théorie explique pourquoi les réactions générales sont si vives chez les sujets dont les humeurs sont riches en lysine et pourquoi les foyers tuberculeux en évolution deviennent le siège de processus inflammatoires si parfaitement localisés.

Gougerot pense qu'il s'agit purement et simplement d'un phénomène d'anaphylaxie et les auteurs qui ont repris ses

expériences ont constaté qu'il est possible de sensibiliser à la tuberculine des animaux sains; mais entrant dans le détail des expériences on s'aperçoit qu'il faut d'abord injecter de fortes doses de tuberculine, et surtout que cette sensibilisation expérimentale disparaît au bout de quelques jours, lorsque la tuberculine a été éliminée, au lieu de persister et de s'accroître, comme c'est la caractéristique de la sensibilisation déterminée par les substances dites anaphylactisantes. Beaucoup d'auteurs, parmi lesquels Calmette, Breton, G. Petit, avaient déjà constaté ces phénomènes. L. Bruyant a fait sur ce sujet des recherches très rigoureuses et dont les conclusions infirment nettement l'hypothèse de Gougerot. Il prépare des cobayes sains en leur injectant dans le cœur 0 gr. 005 de tuberculine précipitée sèche diluée dans l'eau physiologique; deux semaines après, on leur fait une injection intra-cérébrale de deux milligrammes du même produit, en même temps qu'à une série de cobayes sains; le nombre des cobayes qui meurent est le même dans la série des cobayes préparés et dans la série équivalente de cobayes non préparés. De même, il a employé la méthode de la vaccination anti-anaphylactique de Besredka et a constaté que l'on obtenait tout de même des réactions générales avec augmentation de la température; on ne peut donc plus complètement réduire à néant la théorie de l'anaphylaxie.

Friedberger avait déjà parlé de phénomènes d'anaphylatoxogénèse : la décomposition brusque de la tuberculine par le complément du sérum normal en présence d'anticorps entraînant la formation d'une substance toxique nouvelle, amènerait la réaction générale; c'est là un mécanisme assez compliqué : en tous cas, le phénomène paraît plutôt dû à un changement de l'état physique du sérum normal, causé peut-être par l'absorption de certaines substances protectrices ou antagonistes, comme l'alexine ou les lipoïdes. De nombreux auteurs se sont attachés à ce problème, entre autres Jobling et Petersen (*Journ. of Exp. Med.*, vol. xx, juillet 1914); Dør et Pick, Besredka et Jupille (*Ann. de l'Inst.*

Pasteur, mars 1913, vol. XXVII). Nous avons donc écarté les théories de l'anaphylaxie, puis celle de l'anaphylatoxogénèse; celle de Nicolle nous a retenu davantage : la réaction générale due à l'injection de tuberculine est peut-être due à la formation d'un produit toxique et hyperthermisant, par lyse de la tuberculine sous l'influence de certaines substances contenues dans les humeurs de sujets tuberculeux.

En ce qui concerne les théories d'après-guerre sur le mécanisme intime des réactions tuberculiniques, nous devons faire mention des travaux d'Ohlen. Cet auteur, dans des communications très développées et fréquemment obscures, pense que chez les tuberculeux il se produit une modification des cellules de l'organisme, telle que la peau, de nouveau touchée par le bacille de la tuberculose réagit d'une façon réflexe au point d'inoculation par une inflammation locale. Il existe un tonus des nerfs des capillaires mis en branle par l'irritation provoquée au niveau des capillaires par la désagrégation des substances du foyer tuberculeux. Il faut remarquer ici le rapprochement d'avec la théorie de Nicolle. Cette réaction est spécifique puisqu'elle ne se produit que lorsque les B. K. ou la tuberculine, atteignent les terminaisons nerveuses des vaisseaux. Sous l'action de cette hyperthermie, véritable processus de défense de l'organisme à nouveau attaqué, le bacille est phagocyté, désagrégé, et la tuberculine elle-même altérée dans sa composition. Ohlen pense que l'injection de tuberculine amène une inflammation d'un foyer tuberculeux par l'intermédiaire du système parasymphatique qui crée l'excitation des capillaires de la peau; on conçoit que l'importance de la réaction cutanée variera avec l'importance du foyer réactivé. C'est ainsi que si le foyer est récent, la destruction bacillaire importante, l'altération du tonus angioneurotique est considérable et la réaction forte. De même, si le foyer a peu d'activité, la destruction bacillaire minima, la réaction est minime. Ohlen dit alors que l'individu est positivement anergique. Si la peau est insensibilisée dans son tonus angioneurotique par

une maladie éruptive aiguë, telle que la rougeole, la cuti-réaction ne se produit pas; de même, si le tonus est paralysé à la suite d'une imprégnation trop considérable de la peau par les toxines, comme chez les tuberculeux avancés, la cuti-réaction ne se produit également pas; il s'agit alors d'un individu négativement anergique.



CHAPITRE II

La Cuti-réaction - Sa technique Son Anatomico-pathologie Sa valeur et sa spécificité

Nous allons maintenant mettre en lumière les notions essentielles qui se rapportent à la vaste question de la cuti-réaction; nous ne pouvons qu'effleurer certains problèmes, nous réservant d'insister sur d'autres plus importants pour notre sujet.

Peu de choses à dire sur la réaction tuberculinique générale : on en connaît le principe, qui consiste à injecter le matin une petite dose de tuberculine sous la peau et à prendre la température toutes les deux heures jusqu'à la fin du deuxième jour. La réaction est d'autant plus intense que les lésions sont moins étendues; elle commence à se manifester quatre heures après l'injection; la température monte à 39°5 et atteint fréquemment 40° à la 12^e heure. Il vaut mieux ne pas employer cette méthode; elle amène souvent des poussées évolutives dangereuses, surtout si on emploie plus de un dixième de mmgr chez l'adulte, ou 5 centièmes de mmgr chez l'enfant. Il faut la rejeter complètement chez les fébriles, dans les formes congestives, chez les albuminuriques, dans les affections du système nerveux ou des organes des sens.

Si nous entretenons le lecteur de cette question, c'est qu'on peut voir se manifester une réaction générale de cette sorte après une injection à la méthode de Mautoux, où, par

faute opératoire, le liquide a dépassé le derme et a fusé dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Point n'est besoin d'insister sur les procédés dérivés. Celui de Lignères, qui frotte la peau avec quelques gouttes de tuberculine brute; celui de Lautier, qui applique sur la peau une boule d'ouate, et la fixe par une bande de gutta-percha; on connaît encore la rhino-réaction de Laffitte-Dupont et Molinier (Soc. de biologie, février 1908); enfin, l'ophtalmo-réaction de Woeff-Eissner et Calmette, antérieure à tous les précédents, puisqu'elle date de juin 1907.

Nous en arrivons maintenant à la cuti-réaction de Von Pirket dont le principe est bien connu. Il consiste à introduire dans la peau par scarification des couches superficielles de l'épiderme, une petite quantité de tuberculine; on examine le sujet après 24 et 48 heures. Si la réaction est négative, les scarifications imprégnées de tuberculine se comportent comme les scarifications témoins, elles se cicatrisent très rapidement sous une petite croûte brunâtre, sans présenter d'induration ni de rougeur diffuse.

Si la réaction doit être positive, on voit se dessiner à la 10^e heure un léger soulèvement dermo-épidermique qui s'accroît vers la 24^e heure et prend une teinte rose, puis rouge foncé : la réaction semble une plaque papulo-érythémateuse; elle est plus ou moins intense. Son diamètre varie de 4 à 5 m/m à 2 cm. et davantage; et l'on voit parfois, mais plutôt rarement apparaître sur ses bords un pointillé hémorragique ou de petites bulles remplies d'un liquide clair. Il faut toutefois noter qu'elle ne devient jamais vésiculaire comme la pustule vaccinale. Les bulles et la papule, en s'abaissant au bout d'un temps qui varie entre 3 et 7 jours, sont remplacés par une fine croûte qui se désagrège et disparaît, sans qu'il y ait de cicatrice ultérieure.

Le signe caractéristique est cette sensation particulière de cartonnement, d'induration en masse que la néoformation offre à la main qui la palpe.

Ajoutons qu'au point de vue clinique, on ne note ja-

mais ces réactions générales souvent fortes et parfois brutales qu'on observe avec l'injection sous-cutanée de tuberculine; personnellement, nous n'avons jamais observé ces élévations de température ou de poussées évolutives, et nous pouvons affirmer qu'il s'agit là d'une manœuvre parfaitement innocente, et qui ne fait courir au malade aucun danger.

Les lésions anatomo-pathologiques ont été particulièrement étudiées par Garet dans sa thèse inaugurale (Paris, 1912), Sézary, Pfandler. Nous avons puisé de nombreux renseignements chez ces auteurs.

On peut dire que l'épiderme est peu modifié, mais que le corps papillaire, le derme et l'hypoderme, ce dernier dans sa région supérieure, se montrent infiltrés d'éléments leucocytaires, infiltrés en amas surtout périvasculaires, et que ces amas sont d'autant moins denses qu'on s'éloigne davantage du point inoculé. Au point de vue cytologique, on trouve une grande quantité de mononucléaires et des cellules de Flemming de grandes dimensions, à protoplasma basophile, contenant de gros grains de chromaffine.

On trouve à ce point de vue des renseignements intéressants dans un article de O. Lade (*Arch. f. Kinderh.*, 68-58, août 1920). Il injecte dans les couches superficielles de la peau avec une très fine aiguille, une quantité suffisante de vieille tuberculine au 1/1000, de façon à faire une papule de 2 à 3 m/m de diamètre. On rend la peau transparente par de l'huile de pétrole et on grossit 35 fois avec le microscope Zeiss, obj. 3, oc. 2, s'éclairant à la lumière solaire directe. Tout après l'injection, quand la papule blanche est encore visible, on voit une aire pâle, où les sillons de la peau s'amincissent ou disparaissent; le trajet de l'aiguille apparaît comme un petit canal rouge, se terminant dans un amas de sang. Demi-heure après l'injection, la papule et les sillons cutanés ont disparu, les vaisseaux sont très visibles. Deux heures et demi après, les sillons reparaissent et quatre heures après, la peau semble normale, sauf une rougeur

légère sur le trajet de l'injection. Six heures après, la rougeur redevient intense : les sillons et les vaisseaux sont moins nets. A la dix-huitième heure, toute la structure de la peau est effacée par une rougeur inflammatoire diffuse. Le tableau reste stationnaire un jour à un jour et demi; la rougeur commence alors à pâlir et on revoit les vaisseaux au pourtour de la lésion. Au centre, des points sombres, hémorragiques, paraissant sur un fond rouge, marquent les anses capillaires dans les papilles cutanées. Les vaisseaux du réseau sous-capillaire sont plus nets que normalement et les sillons cutanés redeviennent visibles. Au troisième et au quatrième jour, le processus regresse et les lamelles superficielles de l'épithélium commencent à desquamer. Ce processus dure des jours ou des semaines; à la fin de la troisième semaine, on trouve, outre des squames dans la couche cornée de l'épithélium, des masses transparentes homogènes qu'on peut enlever à la pointe d'une aiguille.

Les modifications observées au bout de la première demi-heure ne sont pas spécifiques des injections de tuberculine. Des injections de sérum peuvent la provoquer. Celles qui surviennent ensuite sont spécifiques, de sorte qu'on peut ainsi diagnostiquer en quelques heures si une réaction est positive ou négative.

Quelle est maintenant la valeur de la cuti-réaction ? Que faut-il lui demander ? Quel secours peut-elle apporter à la clinique ? Une cuti positive signifie en principe que l'organisme a reçu du bacille de Koch une atteinte antérieure. Marfan pense même que dans ce cas, il y a des bacilles vivants. Bien qu'en aient voulu certains auteurs, la cuti ne peut nous dire si les lésions sont en activité ou non. Il ne nous a point paru que chez des enfants tuberculeux, les réactions aient été bien différentes dans des cas de tuberculose pulmonaire en voie de régression ou en activité. De même, elles ne nous ont point paru différentes dans des cas de tuberculose osseuse et dans des cas de tuberculose cutanée.

Nous retiendrons toutefois l'opinion de Marmorek qui dit que l'existence de lésions folliculaires n'est pas nécessaire pour qu'on observe la sensibilité extrême des organismes tuberculeux à la tuberculine. Il ajoute que, lorsque les lésions folliculaires sont constituées, les réactions thermiques apparaissent de nouveau et sont d'autant plus intenses que l'infection est plus limitée. Mais au fur et à mesure que celle-ci s'étend, la dose de tuberculine nécessaire pour provoquer une réaction forte chez l'homme et la mort chez les animaux, est de plus en plus faible.

Ceci est très possible; nous avons parfois observé des réactions fortes, caractérisées par l'apparition d'une grosse papule entourée d'une zone d'infiltration étendue sur laquelle la peau avait une coloration lie de vin; mais on peut conclure que ces réactions étaient en rapport avec une inoculation plus considérable de tuberculine, parce qu'elles coïncidaient avec des scarifications assez étendues, occasionnées par les mouvements désordonnés de l'enfant au moment de la piqûre.

Donc, à cuti-réaction positive correspond une atteinte du bacille de Koch à un moment quelconque, antérieur d'au moins six jours et d'au plus quatre mois. Comme il résulte des travaux de Debré et Jacquet (*Ann. de Méd.*, 7-22, 1920), ces variations proviennent de l'âge du patient, de la quantité du matériel infectant, de la voie cutanée ou intradermique choisie pour la réaction; l'intervalle est plus court pour le nourrisson que le grand enfant, plus court quand l'injection est massive et quand on emploie l'intra-dermo-réaction.

Peyer (*Wien. Med. Woch.*, 488, 3 juin 1920) cite un cas où la réaction fut positive au 8^e jour qui suivit l'infection probable; il estime que la cuti-réaction est positive de 6 à 9 semaines, et l'intra-dermo 3 semaines après l'infection.

N. Unwerricht (*Berlin. Klin. Wochenscr.*, 109, 1920), cite un autre cas où la période ante-allergique dura 17 jours.

Inversement, une cuti-réaction négative prouve l'absence de toute contamination bacillaire en dehors des cas que nous allons maintenant examiner.

1° La première alternative est celle où le délai d'inoculation nécessaire entre l'infection et la formation d'anticorps n'est pas accompli. Il suffit d'attendre pour voir la cuti devenir positive, si elle doit l'être. Si l'on veut être rapidement fixé, on peut employer la technique de Franz Hamburger, bien que longue et délicate; elle consiste essentiellement à pratiquer des intra-dermo avec des doses croissantes de tuberculine, 1 mmgr dans les cas ordinaires, et jusqu'à 10 mmgr dans les cas douteux : une réaction négative après cette façon de faire permettant d'écarter presque sûrement le diagnostic de tuberculose.

2° La cuti est fréquemment négative chez les jeunes tuberculeux, si on la pratique à une période aiguë de la maladie, par exemple pendant une poussée miliaire ou une méningite. Cependant Happ et Gasparis pensent que la sensibilisation de la peau à la tuberculine est simplement diminuée dans ces épisodes aigus. Ils ont opéré sur des malades divers en injectant des doses progressives de tuberculine : 0,01 mmgr, 0,1 mmgr et 1 mmgr; quand la sensibilisation de la peau est moyenne, dans la kératite lymphatique par exemple, on injecte 0,01 mmgr; quand elle est diminuée, comme dans la granulie ou la méningite tuberculeuse, il faut opérer avec 0,1 mmgr. A la dose de 0,01 mmgr, 50 % des tuberculeux graves réagissent : la cuti donne les mêmes résultats; à 0,1 mmgr, 80 % des tuberculeux réagissent à l'intra-dermo; à 1 mmgr, 93,7 % des tuberculeux graves réagissent à l'intra-dermo. Les résultats publiés par les auteurs datent de 4, 2 et même 1 jour avant la mort. La conclusion des auteurs est que la cuti-réaction correspond comme résultats à une intra-dermo faite avec 0,01 mmgr de tuberculine.

A ce sujet, il nous a été donné de consulter les travaux de Debré et Bonnet qui, après expérience sur le cobaye, démontrent que l'intensité de l'intra-dermo est proportionnelle à l'intensité des lésions locales au point d'inoculation. En outre, au cours de la tuberculose qui sera mortelle pour

le cobaye, l'intra-dermo persiste d'autant plus longtemps que l'animal est plus gros; chez le cobaye de gros poids, elle reste positive et forte jusqu'à la mort.

Ne peut-on rapprocher ces faits de ceux que l'on observe dans la tuberculose évolutive du nourrisson ? Chez les nourrissons florides, les réactions restent positives jusqu'à la mort et pendant l'agonie; elles disparaissent au cours des périodes ultimes de la maladie chez ceux qui sont malingres; nous n'avons jamais observé pareil fait.

3° Enfin, dans les maladies aiguës, telles que la rougeole, la pneumonie, la grippe, la coqueluche, la cuti-réaction, disent les classiques, reste négative, et on explique ce fait en disant que les anticorps sont absorbés; nous pensons que cela n'est pas rigoureusement exact : nous avons observé un assez grand nombre de réactions positives chez de petits rougeoleux ou coquelucheux; les scarifications étaient pratiquées, non pendant la convalescence, mais bien en pleine période éruptive ou en pleine période des quintes et même à leur début. Il convient donc d'insister sur ce point particulier, ce qui n'a jamais été fait, à notre connaissance, jusqu'ici; nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de pneumoniques ou de typhiques assez jeunes pour vérifier si la cuti pouvait être positive dans ces maladies. Nous ne pouvons conclure par simple analogie.

Quel contrôle apporte l'autopsie à cette méthode de diagnostic de la tuberculine ? Nous avons trouvé dans la thèse de M^{lle} Mioche d'amples renseignements; elle établit qu'il y a désaccord entre l'autopsie et la cuti-réaction dans 5,24 % des cas, la cuti-réaction s'étant montrée négative dans ces cas. C'est donc une méthode légitimée par son exactitude relative comme toutes les méthodes; mais elle n'a point la prétention de permettre de poser, grâce à elle seule, le diagnostic de tuberculose : celui-ci repose sur bien d'autres moyens, tels que la clinique et la radiographie, par exemple; elle n'a point cet orgueil : il lui suffit d'apporter une autre preuve au faisceau déjà réuni par le clinicien et d'aider celui-ci à juger en dernière analyse.

Un dernier point à examiner se rapporte à la spécificité de la cuti-réaction. Quelques auteurs, parmi lesquels il faut citer Selter et Zieler, se sont demandés si la cuti-réaction positive avec les tuberculines pouvait l'être également avec d'autres toxines bactériennes. Selter aurait obtenu des réactions positives avec des toxines dysentériques, coli-bacillaires; il n'aurait pu obtenir de cuti-réaction positive avec la peptone et les caséines. Læwe a obtenu également des réactions fortes avec la toxine diphtérique et la pyocyanase. Mais alors qu'elles s'atténuent en 24 heures, la cuti-réaction à la tuberculine est plus forte au bout de ce laps de temps. Voilà déjà un caractère clinique qui nous permet de différencier la réaction cutanée obtenue avec ces substances, de celles qu'on obtient avec la tuberculine. L'histologie pathologique, avec Strickler, nous donne des caractères différentiels, à savoir une infiltration à mononucléaires dans le tissu conjonctif superficiel; quelques polynucléaires dans le tissu conjonctif profond si les réactions ont été particulièrement fortes. Dans la réaction à la lutéine, même lorsque la réaction est faible, il y a des altérations accentuées dans les couches profondes du tissu conjonctif, à savoir, une infiltration polynucléaire, avec congestion des vaisseaux sanguins et nécrose.

On peut donc conclure que la cuti-réaction à la tuberculine est spécifique, en ce sens qu'elle se différencie au double point de vue clinique et anatomo-pathologique des réactions observées avec d'autres substances.



CHAPITRE III

L'intra-dermo-réaction - Sa technique Sa valeur comparée à celle de la Cuti-réaction

Cette méthode a été proposée par Mantoux. Son principe est simple : il consiste à introduire dans l'épaisseur même du derme une quantité dosée de tuberculine; l'instrumentation est une seringue de Pravaz d'un cm^3 , graduée par dixièmes de cm^3 . On emploie la solution à 1 pour 5.000, obtenue en diluant le contenu d'une ampoule de 1 cm^3 de la solution mère à 4 % de l'Institut Pasteur dans 49 cm^3 d'eau distillée; on injecte une goutte de la solution, soit 1/100 de mmgr de tuberculine, à la face antérieure de la cuisse; l'opération est à peu près analogue à une injection traçante de cocaïne; il faut avoir soin d'enfoncer l'aiguille presque parallèlement à la peau, en tenant le biseau de l'aiguille tourné vers l'épiderme. Lorsque la peau est très fine, il est préférable d'enfoncer l'aiguille sur l'hypoderme, de la relever ensuite parallèlement à l'axe du membre, de telle sorte que le liquide fuse dans le derme.

Au point de vue clinique, lorsque la réaction doit être positive, on voit la petite boule d'œdème, après s'être résorbée, s'accuser de nouveau sous forme d'une élévation de teinte rosée, dont le centre est rouge vif; comme dimensions, le centre a souvent 1 à 2 cm de diamètre, et la périphérie atteint la surface d'une paume de petite main; les phénomènes disparaissent au bout de 48 heures. Si la réaction doit

rester négative, la lésion minime de la piqûre disparaît sans laisser de traces.

L'anatomie pathologique de la lésion a été déterminée par Auché et Augistrou : on trouve que les couches superficielles de l'épiderme sont bourrées de noyaux et de fragments de noyaux provenant des leucocytes; la région moyenne du corps muqueux de Malpighi est dissociée sur une grande étendue par une bande d'infiltration cellulaire exclusivement formée de polynucléaires en bon état. De nombreuses cellules épidermiques ont subi l'altération vacuolaire. Enfin, les capillaires sanguins sont ectasiés et les globules rouges infiltrent le tissu conjonctif.

L'intra-dermo-réaction est-elle une méthode d'investigation plus sûre que la cuti ? Oui, n'hésitent pas à répondre Happ et Gasparis; ces auteurs ont injecté des doses croissantes de tuberculine : 0,01 mmgr, 0,1 mmgr, 1 mmgr; comme témoin, ils emploient un bouillon glycérim dilué, de même concentration que la tuberculine. La réaction est vérifiée au bout de 24 et 48 heures; un érythème net, ou un érythème avec induration de 0,5 cm de diamètre, est considéré comme positif, à condition que le témoin soit négatif. Les résultats sont les suivants : avec la cuti-réaction, 51,3 % de résultats positifs sur une série de malades; avec l'intra-dermo, 87,5 %. La dose à injecter varie avec le type de la tuberculose : dans les atteintes ganglionnaires cutanées, osseuses, 0,01 mmgr est la dose à employer; dans la granulie et la méningite, il faudra employer 0,1 mmgr, puisqu'on est en présence d'une diminution de la sensibilité cutanée; la conclusion des auteurs est que la cuti-réaction équivaut à l'emploi de 0,01 mmgr de tuberculine en intra-dermique; que l'intra-dermique est plus sûre, plus dosable que la cuti-réaction; en augmentant la dose de tuberculine, on obtiendra une réaction positive dans pratiquement tous les cas de tuberculose.

Quels sont maintenant les inconvénients de la méthode ? Nous ne nous étendrons pas sur la légère difficulté techni-

que et les inconvénients du dosage rigoureux du liquide à injecter; mais nous insisterons sur un point particulier, ce qu'ont fait Happ et Gasparis avec une louable impartialité, à savoir les accidents assez fréquents avec cette méthode des doses progressivement croissantes; le membre peut enfler et devenir très douloureux, il peut se produire une escarre assez grave; on peut provoquer, si la dose a été trop forte, une réaction générale avec fièvre et réactivation des foyers bacillaires. On trouve dans la thèse de M^{lle} Mioche, 1,5 % à 2 % de cas positifs en plus par l'usage de l'intra-dermo-réaction: l'auteur cite les travaux de M^{lle} Rozenblatt à l'hôpital Anne-Marie, de Lodz, où les mêmes résultats ont été obtenus; on verra que nos chiffres ne diffèrent pas sensiblement de ceux qui viennent d'être indiqués.

Nous allons maintenant, dans la deuxième partie de notre étude, entrer dans le détail de nos travaux. Nous avons volontairement arrêté notre étude sur les enfants après l'âge de cinq ans. C'est un peu arbitraire, mais comme le dit le Professeur Calmette, à qui nous empruntons ces quelques lignes: « Pour les adolescents et les adultes, ces méthodes » (cuti et intra-dermoréaction) ne présentent que peu d'intérêt, en raison de l'extrême diffusion de l'infection tuberculeuse, car les réactions sont trop fréquemment positives; leur aptitude à révéler les tuberculoses anciennes en apparence guéries, aussi bien que les formes latentes ou évolutives, ne les rend utilisables que lorsqu'il s'agit d'éliminer d'un diagnostic l'éventualité d'une participation bacillaire; par contre, chez les jeunes enfants, et surtout chez les nourrissons, elles sont infiniment précieuses comme signes avertisseurs d'une infection récemment réalisée. »

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

La Cuti-réaction et l'Intra-dermo-réaction à Bordeaux

Lorsque voici un an, nous commençâmes nos travaux sur cette question, nous nous adressâmes à MM. les chefs de service de l'hôpital des Enfants, afin qu'ils nous accordent la permission d'examiner les petits malades. Et nous devons ici remercier bien vivement MM. les Professeurs Moussous, Rocher, Cabannes et Rocaz, qui ont bien voulu nous donner l'accès dans les salles.

Nous arrêtons notre étude à l'âge de cinq ans; le nombre des petits malades était, on le conçoit, assez restreint, de sorte que nous n'avons pu réunir que 500 cas; la statistique que nous tirons nous paraît cependant assez démonstrative.

Voici quel était notre manuel opératoire : on commençait par préparer au laboratoire et avec des précautions d'asepsie rigoureuse, une solution de tuberculine dans l'eau distillée; pour la pratique de l'intra-dermo-réaction nous avons employé la solution à 1 pour 5.000; mais au lieu de diluer 1 cm³ de la solution mère à 4 % de l'Institut Pasteur dans 49 cm³ d'eau distillée, nous faisons une solution composée de 1 goutte de tuberculine dans 49 gouttes d'eau distillée; en effet, la tuberculine s'altère assez rapidement; on voit au bout d'une huitaine de jours par les temps froids, plus

précocement si l'on opère en été, des filaments blanchâtres se déplacent dans la solution; nous n'avons pas voulu injecter ces liquides modifiés; les résultats eussent peut-être été faussés et le malade eut pu souffrir de leur inoculation; on renouvelle la solution de tuberculine toutes les semaines environ; on peut alors se porter garant de leur fraîcheur.

Nous avons coutume de préparer comme témoin une solution de glycérine obtenue en diluant une goutte de cette substance dans 49 gouttes d'eau distillée, et notre matériel se place facilement dans une petite boîte; il ne comprend qu'une seringue de Pravaz à aiguilles très fines, un jeu de vaccinostyles et trois tubes bouchés au coton: l'un contient la solution de tuberculine, l'autre la solution de glycérine, et le troisième la tuberculine brute de l'Institut Pasteur; en outre, on transporte une pipette Pasteur.

Sur l'enfant, nous procédons comme suit: Après nous être enquis de son état au point de vue clinique et avoir examiné sa courbe de température, l'enfant est découvert et il lui est fait sur le bras une scarification témoin après désinfection de la peau avec un tampon d'ouate imbibé d'alcool faible; puis une deuxième scarification est faite au-dessous de la témoin, de façon que cette dernière ne soit pas souillée par l'écoulement possible de tuberculine; on enduit de tuberculine humaine la seconde scarification par l'intermédiaire de l'effilure de la pipette Pasteur, qui est flambée après l'emploi; l'enfant reste découvert jusqu'à ce que la tuberculine soit sèche.

Pour ce qui est de l'intra-dermo, l'aiguille de la seringue est soigneusement flambée; on prélève une quantité minime de la solution de glycérine qui est injectée avec toutes les précautions d'asepsie possible, dans le derme de la face externe de la cuisse gauche; on flambe alors l'aiguille, qui est remplacée; avec la nouvelle aiguille, on prélève une à deux gouttes de la solution de tuberculine qu'on injecte dans le derme de la face externe de la cuisse droite, au tiers moyen environ; on éprouve parfois les plus grandes dif-

ficultés à traverser l'épiderme de certains enfants; la peau résiste et il faut un réel effort pour que l'aiguille ne s'égare pas dans le tissu cellulaire sous-cutané; de plus, l'enfant crie et se débat violemment; il faut choisir le moment d'accalmie et avoir la main preste, se bien souvenir surtout que le biseau de l'aiguille doit regarder l'épiderme; sinon, on court à l'échec. Avec l'habitude, on réussit généralement toutes les intra-dermiques au premier coup.

L'enfant est alors habillé; il sera vu le lendemain et le surlendemain; les résultats sont inscrits avec les différents phénomènes cliniques qu'il a pu présenter pendant cette période.

Les accidents qu'on observe avec ces méthodes (il s'agit surtout de l'intra-dermo) sont à la vérité bénins. Nous n'avons jamais observé rien de sérieux sur 500 cas; nous pensions au début, rencontrer ces œdèmes pseudo-phlegmoneux, ces fortes réactions générales dont parlent les auteurs. Une seule fois seulement, nous fûmes légèrement inquiétés; nous avions pratiqué une série de cuti et d'intra-dermo dans une salle de coquelucheux; le lendemain nous apprenons que tous les enfants, sans différence de sexe, ni d'âge, ont été pris d'une diarrhée profuse, et ceux-là seuls sont frappés, sur lesquels nous avons expérimenté; les autres sont indemnes. A part cela, pas d'élévation de température, pas d'altération de l'état général; la réaction s'est réduite à deux ou trois selles diarrhéiques, qui ne présentaient aucun caractère particulier; la tuberculine que nous avions employée n'était pas vieille : elle provenait d'une ampoule neuve et c'était la première fois que nous nous en servions; la solution de tuberculine n'était pas trouble : elle ne renfermait pas de coagula; nous l'avons laissée de côté.

Dans quelques cas, à la vérité peu nombreux, nous avons aussi observé des élévations de température, mais peu accentuées et ne dépassant pas en général deux dixièmes de degré; c'est tout ce que nous avons observé comme accidents.

On nous pardonnera de revenir sur un point que nous avons déjà indiqué. La cuti et l'intra-dermo peuvent être positives sur des sujets atteints d'une maladie infectieuse; nous avons vu un grand nombre d'enfants en pleine évolution de coqueluche ou de rougeole; nous avons systématiquement opéré sur eux; chez une vingtaine, nous avons pu observer des résultats positifs; il ne s'agissait pas d'un exanthème en cas de rougeole, mais bien d'une réaction de leurs téguments à la tuberculine; les phénomènes étaient peut-être moins nets que d'habitude; mais on pouvait affirmer que la réaction était positive; elle présentait le signe de l'induration qui dans les cas douteux permet de trancher le diagnostic. Par contre, chez d'autres enfants qui avaient des lésions suspectes, les réactions furent négatives; leur infection ne présentait pas de caractères d'acuité particulière; la vérité nous oblige à dire que nous ne les avons jamais trouvées positives dans le cas de gastro-entérite.

Dans notre statistique nous réunissons 201 cas d'infections diverses, mais surtout la coqueluche et la rougeole; nous avons quelques cas de scarlatine, de varicelle et de broncho-pneumonie.

Les enfants avaient un âge variant de 18 mois à 5 ans; le nombre des cuti-réactions positives fut de 29; celui des intra-dermo positives de 30; ceci nous donne donc un pourcentage de 14,92 %, ce qui laisse à penser que la sensibilisation de la peau à la tuberculine est diminuée en cas d'infection. Il se passe donc un phénomène à peu près analogue à celui qu'ont mis en lumière les auteurs américains (Hamburger, Happ et Gasparis, loc cit.) dans les formes graves de la tuberculose.

Il convient de faire maintenant une mention particulière du secours que peut apporter l'intra-dermo-réaction lorsque la cuti n'est pas suffisamment nette; nous avons rencontré deux fois ce cas particulier; il s'agissait de deux jeunes garçons dont l'un portait une brûlure et l'autre était atteint de coqueluche; chez tous les deux, la cuti était réellement dou-

teuse; la circonférence d'induration était véritablement minime; dans ces deux cas, l'intra-dermo signalait plus nettement l'imprégnation bacillaire; elle présentait les caractères habituels, mais un peu atténués, de la réaction positive. Ce sont les deux seuls cas où l'intra-dermo nous ait été de quelque secours. Dans tous les autres, chaque fois que la cuti était positive, l'intra-dermo l'était également et réciproquement. Mais les faits relatés plus haut nous permettent de penser que dans les cas douteux avec la cuti, il peut être avantageux de recourir à la méthode de Mautoux, bien que les résultats que nous avons obtenus prouvent que dans les circonstances ordinaires la cuti suffit généralement. L'intra-dermo demeure néanmoins pour nous une méthode plus rigoureuse et surtout plus sensible; elle peut être d'un grand secours au praticien qui opère sur des malades un peu affaiblis.

Nous ne pouvons terminer ce chapitre sans faire mention des travaux de Bernheim-Karrer et Synwoldt (*Deutsch. Med. Woch.*, 22 avril 1920).

Bernheim-Karrer partant de ce fait que le bacille tuberculeux bovin se rencontre plus souvent dans la tuberculose de l'enfant que dans celle de l'adulte, emploie pour la réaction de Pirquet la tuberculine bovine en même temps que l'humaine. Il signale les étroites relations entre les deux formes bacillaires; les malades infectés par le bacille type bovin réagissent à la tuberculine humaine; de plus la tuberculine bovine produit des réactions non spécifiques difficiles à distinguer des vraies réactions. L'emploi de cette tuberculine bovine lui a donné un pourcentage de résultats positifs plus élevé que celui obtenu avec la tuberculine humaine (7 % en plus).

Synwoldt estime que l'organisme humain paraît plus sensible à la tuberculine et considère une réaction positive à la tuberculine bovine comme d'un pronostic favorable.

Pour ce qui est du pronostic des réactions positives aux tuberculines, nous ne pouvons donner d'avis personnel, n'ayant pu suivre suffisamment les petits malades qui avaient présenté des réactions positives.

CHAPITRE II

Les résultats

Au terme du résumé que nous venons de tracer de ces expériences, il importe maintenant de donner nos résultats; nous avons pratiqué simultanément, sur 500 sujets, l'intra-dermo et la cuti; nous le répétons, nous avons opéré à l'hôpital, en prenant indistinctement tous les sujets qui entraient dans les services. En somme, notre statistique porte sur des enfants qui, par la situation sociale de leurs parents ou les hasards de leur propre existence (nous avons rencontré un assez grand nombre d'enfants abandonnés) constituaient le terrain le plus favorable au développement du bacille de Koch. Il n'est pas douteux qu'un médecin opérant sur tous les enfants de tous les milieux, obtienne des chiffres plus faibles que les nôtres. Cependant, les statistiques jusque-là produites, portent régulièrement sur la clientèle d'hôpital; la comparaison est donc valable entre les pourcentages publiés et les nôtres.

En un an environ, nous avons pu réunir 500 cas. Ce chiffre, nous ne le cachons pas, est relativement faible; mais, outre le temps qu'il nous a fallu consacrer aux exigences de la Faculté, la clientèle de l'hôpital des Enfants n'est pas très considérable, étant donné que nous écartions de notre étude les petits malades qui avaient dépassé l'âge de cinq ans; il ne nous était guère possible de recourir aux dispensaires, étant donné que les mères supportent difficilement qu'on se livre à des manœuvres de cette sorte sur la personne de leurs enfants.

Sur les 500 cas que nous avons réunis, 92 fois la cuti-réaction fut positive, et l'intra-dermo également; dans les deux cas que nous relatons plus haut, la cuti fut très douteuse, l'intra-dermo, par contre, suffisamment nette pour qu'on puisse la considérer comme positive. Ceci nous donne donc une supériorité de l'intra-dermo sur la cuti dans 2,17 % des cas.

Pour l'interprétation de nos résultats, il importe de considérer les enfants à des périodes successives de leur existence; nous distinguons les périodes suivantes : de 0 à 6 mois, de 6 à 12 mois, de 0 à 1 an, le cours de la deuxième année, troisième, quatrième et cinquième année. Voici maintenant le détail :

Période d'examen	Nombres d'enfants examinés	Réactions positive	Pourcentage
De 0 à 6 mois	84	3	3,59 %
De 6 à 12 mois	74	7	9,46 %
De 0 à 1 an	175	12	6,77 %
Au cours de la 2 ^e année	178	33	18,33 %
— 3 ^e —	84	21	25 %
— 4 ^e —	60	19	31,66 %
— 5 ^e —	35	13	37,14 %

Le pourcentage ci-contre montre donc d'une façon nette l'accroissement constant et régulier de l'infection bacillaire au fur et à mesure que l'enfant avance en âge; à la naissance, l'enfant est sain, ou tout au moins le bacille de Koch ne l'infecte que très rarement; avec les mois qui s'écoulent se produit l'infection; c'est là un fait que beaucoup d'auteurs ont déjà mis en évidence; il n'y a donc aucune différence à ce point de vue entre la région bordelaise et les contrées où furent faites les expériences antérieures.

Nos résultats divergent nettement de ceux qui ont déjà été publiés, en ce sens que les chiffres indiqués par les auteurs sont nettement supérieurs aux nôtres; nous ne pensons pas avoir opéré dans un milieu meilleur au point de

vue hygiène que nos prédécesseurs. Nous ne pensons pas non plus nous être servi de tuberculine altérée dans sa composition, ayant toujours eu soin d'employer des substances fraîches; il ressort de nos résultats qu'à Bordeaux, beaucoup moins d'enfants ont reçu l'atteinte du bacille de Koch que partout ailleurs.

Voyons en effet, les résultats obtenus par les différents auteurs et les nôtres :

Age	M ^{lle} Mioche	Letulle	Calmette	Kervarec
0-1 an	10,5 %	5,6 %		6,77 %
1-2 ans	24,3 %	20 %	22,1 %	18,53 %
2-3 ans	32,8 %			25 %
3-4 ans	45,3 %			31,66 %
4-5 ans	49,16 %			37,14 %
0-2 ans	12,7 %		18,38 %	9,53 %
2-5 ans	56,8 %		55 %	28,53 %

Il est intéressant aussi de faire la comparaison de nos chiffres avec ceux récemment obtenus par S. Mac Lean et Jeidell (*Am. Journ. Dis. of Child.*, juin 1922). Ces auteurs ont pratiqué 3.742 réactions de Von Pirquet. Le pourcentage des résultats positifs eu égard à l'âge du sujet, s'établit de la façon suivante :

Age	S. Mac Lean-H. Jeidell	Kervarec
0-3 mois	1,89 %	
3-6 mois	7,89 %	
6-9 mois	10,15 %	
9-12 mois	13,70 %	
Au-dessous de 12 mois	7,35 %	6,77 %
12-18 mois	17,04 %	
18-24 mois	18,73 %	
12-24 mois	17,76 %	18,53 %
2-3 ans	28,64 %	25 %
3 ans et au-dessus	32,24 %	

Il résulte des chiffres plus haut donnés, que la cuti-réaction et l'intra-dermo-réaction, pratiquées avec une tech-

nique rigoureuse, restent négatives dans un pourcentage élevé de cas. Jusqu'à la cinquième année, l'imprégnation par le bacille de Koch semble moins répandue qu'on se plaît à l'affirmer. De ce fait, ces méthodes de diagnostic ne méritent pas le discrédit dans lequel on les tient généralement. Manifestement, elles peuvent être d'un utile secours pour le praticien qui veut connaître le terrain sur lequel évolue une affection. Ces méthodes ne peuvent prétendre indiquer plus qu'un état humoral; elles ne peuvent faire savoir si une lésion est de nature bacillaire ou non. La réaction de fixation du complément ne nous donne pas non plus une réponse ferme. A ce point de vue la question reste donc entière.

CONCLUSIONS

I. — La cuti et l'intra-dermo, lorsqu'elles sont positives, prouvent simplement la tuberculisation du sujet. Ce sont des indices révélateurs de l'état humoral et non de la lésion locale.

II. — L'intra-dermo-réaction est une réaction plus sensible que la cuti-réaction; le pourcentage des cas positifs obtenus avec elle est supérieur de 2,17 % à celui de la cuti; on aura recours à l'intra-dermo dans les cas où la cuti est douteuse.

III. — La cuti et l'intra-dermo peuvent être positives sur un sujet en évolution d'infection : au cours d'une rougeole ou d'une coqueluche par exemple. Notre statistique donne un pourcentage de cas positifs dans les infections égal à 14,92 %.

IV. — Notre statistique, basée sur l'examen d'enfants hospitalisés, de moins de cinq ans, semble indiquer que la tuberculisation des sujets de cette catégorie est moins fréquente à Bordeaux que dans les autres milieux étudiés.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président :
MOUSSOUS.

VU :
Le Doyen :
C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 1^{er} décembre 1923.
Le Recteur de l'Académie,
F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- CAVENTON. — *Bull Acad. Médecine*, 1843.
- ROGER. — Soc. médicale des hôp. (23 juillet, 21 octobre 1909).
- ABDERKALDEN. — *Zeitsch. f. phys. chimie*, 1912, p. 249.
- CALMETTE. — *Comptes rendus Acad. des Sciences*, 16 juin 1902.
- FRAENKEL et GUMPERTZ. — *Deutsch Med. Woch.*, n° 33, 1914.
- MARIE et TIFFENEAU. — Soc. de biologie, 6 février 1909.
- BORREL. — Soc. de biologie, 7 avril 1909.
- MOUSSU. — Soc. de biologie, 11 et 18 novembre 1905.
- GOUGEROT. — *Journal Médical français*, janvier 1913.
- L. BRUYANT. — Soc. de biologie, 20 mai 1911.
- FRIEDBERGER. — *Zeitsch. f. Jumm*, 1911, vol. ix.
- W. JOBLIN-PETERSEN. — *Journ. of Ex. Med.*, vol. xx, juillet 1914.
- DIER et PICK. — *Wien. Klin. Woch.*, 1911.
- BESREDKA et JUPILLE. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, mars 1913.
vol. xxvii.
- OHLEN. — *Deutsch. Med. Woch.*, n° 32, 1922, p. 1069.
- PFANDLER. — *Munch. Med. Woch.*, 1907, n° 26.
- R. DEBRÉ et JACOMET. — *Ann. de médecine*, 7-22, 1920.
- HAMBURGER. — *Am. Journ. Diseases of Child.*, vol. 23, juin 1921.
- DEBRÉ et BONNET. — Soc. biologie Paris, 4 mars 1922.
- SELTNER et ZIELER. — *Deutsch. Med. Woch.*, n° 2, 1922.
- STRICKLER. — *Am. Journ. Med. Assoc.*, 29 avril 1922.
- MANTOUX. — Acad. des Sciences, 10 août 1908.
- AUCHÉ et AUGISTROU. — Soc. de biologie, 1^{er} février 1910.
- MIOCHE. — Thèse de Paris, juillet 1919.
-



1054

Imprimerie
SAMIE FILS FRÈRES
8, Rue de Cursol, 8
BORDEAUX



