Réponse à Monsieur le Dr. Landmann.

Par le

Prof. Dr. Ed. Béraneck (Neuchâtel, Suisse).

A propos de la brochure du Prof. *Sahli* „Über Tuberkulinbehandlung“ *Landmann* prend violemment à partie ma Tuberculine. *Landmann* juge ma Tuberculine a priori, ce qui est bien peu scientifique et la compare au Tuberculol qu'il a lancé en 1900 par l'intermédiaire de la maison *Merck* de Darmstadt. La thèse de *Landmann* peut se résumer comme suit. La Tuberculine *Béraneck* a une toxicité très faible, puisque à de fortes doses, elle ne tue ni le cobaye sain, ni même le cobaye tuberculeux; donc, c'est la plus mauvaise des Tuberculines et son effet thérapeutique doit être nul. Le Tuberculol, tue un cobaye sain du poids de 250 grammes à la dose de moins de 1 ccm, c'est donc la meilleure des Tuberculines et la plus active au point de vue thérapeutique. Tel est le raisonnement simpliste de *Landmann*. Cet auteur cherche à démontrer a priori que les toxines que je retire soit de mon bouillon de culture, soit des bacilles de *Koch* n'ont aucune valeur immunisante et cela parce que leur effet léthal est faible même sur le cobaye tuberculeux. *Landmann* n'a aucune expérience personnelle de ma Tuberculine. Il s'appuie, pour soutenir sa thèse, sur les données expérimentales que j'ai publiées dans mon travail „Une nouvelle Tuberculine“. Or, ces données se rapportent non à ma Tuberculine complète qui seule nous intéresse dans ce débat, mais à l'un ou à l'autre des deux composants de ma Tuberculine. J'ai comparé il est vrai l'effet léthal de chacun de ces composants à celui de la Tuberculine brute de *Koch* ou de la Tuberculine purifiée de ce savant, mais je n'ai pas indiqué la dose léthale de ma Tuberculine complète, pour le cobaye tuberculeux, car je n'at-

tribue à ce facteur qu'une importance très secondaire en ce qui concerne l'immunisation antituberculeuse. Cela n'empêche nullement *Landmann* de décréter que ma Tuberculine doit être inefficace parce que son effet léthal est à peu près nul, bien qu'il ne connaisse pas cet effet léthal.

Dans l'article de polémique de *Landmann*, la discussion roule sur des questions de doctrine et sur des questions de faits. Pour l'exposé de mes idées directrices dont *Landmann* a donné une interprétation erronée, je renvoie le lecteur aux deux travaux que j'ai publiés dans la *Revue médicale de la Suisse romande* "Une nouvelle Tuberculine" Octobre 1905 et "La Tuberculine *Béraneck* et son mode d'action" Juin 1907. Je ne relèverai qu'un point afin d'illustrer la manière dont *Landmann* dénature le sens des citations qu'il emprunte à mon premier travail. Je disais: "Pour enrayer l'évolution de la Tuberculose, le problème consiste donc moins à neutraliser par des anticorps les toxines sécrétées qu'à augmenter la résistance des phagocytes et à renforcer leur fonction bactériolytique". Après avoir cité ce passage, *Landmann* ajoute: "Während also Béraneck die „Neutralisation der Toxine durch die Erzeugung von Antikörpern „als überflüssig bezeichnet und nur die „éducation“ der Phagocyten etc." La phrase citée par *Landmann* ne dit pas du tout que je considère la neutralisation des toxines par la production d'anticorps comme „überflüssig“ ainsi que l'insinue cet auteur. Elle signifie, qu'à mon point de vue, dans la tuberculose, la notion d'intoxication est dominée par la notion d'infection. C'est le bacille et ses endotoxines qui jouent le rôle prépondérant dans l'évolution de la tuberculose. Certes, les exotoxines ou produits solubles du bacille de *Koch* contribuent aussi à cette évolution, mais cette contribution est beaucoup plus effacée ainsi que le montrent les expériences bien connues de *Heymans* en Belgique et de *Moussu* en France. Dans le but d'immuniser les bovidés contre la tuberculose, ces savants ont introduit dans le corps de ces animaux des cultures virulentes de bacilles de *Koch* contenues soit dans des sacs de collodion, soit dans des bougies Chamberland. Les exotoxines tuberculeuses interviennent seules dans ces conditions. Malgré la sécrétion continue de ces exotoxines in vivo, rendant ces bovidés sensibles à la Tuberculine, la santé de ces animaux n'est pas altérée. Même chez les sujets tuberculeux, l'introduction de ces cultures closes ne semble pas influencer l'évolution de la tuberculose (*Moussu*). C'est pourquoi à mon avis le problème de l'immunisation antituberculeuse consiste moins à neutraliser l'intoxication qu'à enrayer l'infection en augmentant la résistance des phagocytes à l'action nécrosante des bacilles et en ren-

forçant leur fonction bactériolytique. Mes efforts n'ont donc pas porté à obtenir des toxines tuberculeuses dont l'action léthale soit aussi marquée que possible, mais à préparer des toxines exerçant une action stimulante sur l'ensemble des moyens naturels de défense de l'organisme. D'après mes expériences, la fonction réactionnelle des toxines tuberculeuses ne marche pas de pair avec la fonction léthale de ces mêmes toxines; ce sont deux fonctions très distinctes l'une de l'autre. *Landmann* soutient le contraire, mais n'appuie sa manière de voir sur aucune preuve expérimentale. Je reviendrai plus loin sur ce sujet.

Ceci dit, je vais relever les principales critiques que *Landmann* a formulées contre le mode de préparation des deux composants de ma Tuberculine. Je rappelle seulement que ma Tuberculine contient 1°. des exotoxines sécrétées par le bacille de *Koch* dans mon bouillon de culture 2°. des endotoxines extraites des corps bacillaires par l'acide orthophosphorique à 1 0/0.

Commençons par les exotoxines. J'ai donné dans mon premier travail (1905) le mode de préparation de mon bouillon de culture et j'ai indiqué les caractères qui le différencient de celui de *Koch*. Je n'y reviendrai pas. J'ai montré que pour éviter d'altérer les *exotoxines* tuberculeuses, il fallait s'abstenir de les soumettre à des manipulations tant physiques que chimiques. J'ai insisté sur les allures particulières de ces exotoxines qui ne peuvent à elles seules reproduire les symptômes caractéristiques de la tuberculose et qui manifestent leur toxicité presque exclusivement sur l'animal déjà tuberculeux. Nous ignorons la nature chimique de ces exotoxines bien qu'on ait rapproché ces dernières des albumoses. La question est d'autant plus délicate à trancher que l'on ajoute habituellement au bouillon de culture des peptones du commerce lesquelles contiennent des albumoses qui se retrouvent en partie après culture du bacille de *Koch*. Mais ces peptones du commerce ajoutées au milieu nutritif exercent pour leur propre compte une action thermique sur le cobaye tuberculeux. J'ai observé en effet que l'injection d'une solution de peptones à 1 0/0 dans l'eau glycinée à 5 0/0 détermine à la dose de 1 ccm chez le cobaye tuberculeux une élévation de température de près de 1° C. Cette dose de 0,01 g n'est certainement pas la dose limite à laquelle la peptone du commerce provoque une réaction thermique. En faisant cette expérience, je ne me proposais pas de fixer cette dose limite, mais seulement de voir si une solution de peptones à 1 0/0 produit oui ou non un effet thermique sur le cobaye tuberculeux. Je n'ai jamais dit qu'il faille attribuer à la peptone seule l'effet thermique de la Tuberculine de *Koch*, mais je prétends

que cette peptone y entre pour une part. La courbe thermique obtenue à la suite de l'injection de 1 ccm d'une solution de peptone à 1% dans l'eau glycinée à 5% est tout-à-fait superposable à la courbe obtenue à la suite de l'injection de 1 ccm de bouillon de *Koch* cultivé et filtré; elle n'en diffère que par un maximum un peu moins élevé. *Landmann* insinue que si je supprime les peptones de mon bouillon de culture à cause de leur action thermique je devrais de même supprimer le sel de cuisine et la glycérine sous prétexte que ces substances peuvent aussi déterminer chez le cobaye tuberculeux, une élévation de température. C'est là une mauvaise plaisanterie. Tout d'abord la courbe thermique que provoque l'injection de sel de cuisine ou de glycérine n'est pas superposable à celle que provoque l'injection du bouillon tuberculeux filtré. Ensuite la réaction thermique ne se produit pas lorsqu'on injecte seulement 1 ccm d'une solution de sel de cuisine ou de glycérine contenant ces substances en même quantité que le bouillon de culture du bacille de *Koch*. Les expériences de *v. Behring*, *Römer* et *Ruppel* auxquelles *Landmann* se réfère, prouvent que pour obtenir une réaction thermique il faut injecter plus de 1 ccm de solution salée ou glycinée par 100 grammes de cobayes. Or, mes expériences ont porté sur des cobayes pesant de 700 à 1000 grammes auxquels je n'injectais que 1 ccm de la solution peptonée.

La réaction thermique provoquée par l'injection des peptones du commerce n'est pas la seule raison qui m'a fait supprimer ces peptones dans la préparation de mon bouillon de culture. Ces peptones du moins celles de *Witte* contiennent une certaine proportion d'albumoses qui exercent pour leur propre compte un effet toxique marqué. Traitée par la méthode de *Vaughan* (alcool, éther, alcool sodé) la peptone de *Witte* fournit des produits solubles dans l'eau, produits qui d'après les expériences de *M. Nicolle* tuent le cobaye neuf en injection intrapéritonéale, à la dose de 0,1 g et cela en vingt-cinq minutes environ. A la dose de 5 milligrammes, en injection intraveineuse, ces produits tuent le cobaye neuf en quelques instants. Ces toxines prennent naissance par l'hydrolyse des albumoses contenues dans la peptone de *Witte* sous l'action de l'alcool sodé. Or, par l'hydrolyse du produit commercial connu sous le nom de la peptone de *Witte*, il s'élabore aussi des dérivés toxiques sous l'influence des diastases bacillaires. J'ai donc supprimé les peptones du commerce afin de ne pas ajouter aux exotoxines tuberculeuses des produits de métabolisme toxiques qui masquent ou modifient les effets de ces exotoxines. Ce faisant, je n'ai jamais eu la prétention de supprimer toutes substances albuminoïdes de mon bouillon de culture, comme

Landmann voudrait le faire croire. Cet auteur dit: „Schliesslich hat „Béraneck das von ihm erstrebte Ziel, eine albumosefreie Nähr- „lösung herzustellen nicht einmal erreicht“ et plus loin „Die Behaup- „tung Béranecks, dass er eine albumosefreie Bouillon verwendet, „ist also nicht einmal richtig, und die Begründung für seine Absicht „eine solche zu verwenden, wird auf den ersten Blick hinfällig“. Ces citations font de nouveau ressortir la légèreté avec laquelle *Landmann* a lu mon travail et la façon peu scrupuleuse dont il expose le mode de préparation de mon bouillon de culture. Je dis en effet à la page 16 de mon premier travail. "Afin d'éliminer autant que "possible, les causes capables de troubler l'effet des toxines tuber- "culeuses proprement dites, j'ai supprimé les peptones¹⁾ de mes bou- "illons de culture et je ne donne aux bacilles de *Koch* comme aliments "albuminoïdes que les dérivés protéiques de la macération de viande "de veau". Je n'ai donc jamais prétendu que mon bouillon de cul- ture fût dépourvu de substances albuminoïdes (propeptones, peptones). Ces substances qui dérivent directement de la macération de viande, servent à assurer la culture du bacille de *Koch* et à permettre à ce dernier de sécréter des exotoxines, mais elles sont en trop minime quantité pour masquer les effets physiologiques de ces exotoxines. Il n'en est plus de même lorsqu'on ajoute à ces dérivés protéiques directs, des peptones et des albumoses du commerce qui se retrou- vent en partie après culture du bacille de *Koch* et exercent comme je l'ai montré plus haut une action toxique très appréciable.

Les exotoxines contenues dans mon bouillon de culture ont un effet léthal faible, par contre leur effet réactionnel ou thermique chez le cobaye tuberculeux est bien accusé. En cela mes exotoxines se rapprochent des exotoxines naturelles puisque ces dernières sécrétées par le bacille de *Koch* cultivé in vivo dans des sacs de collodion, ne paraissent pas altérer la santé des animaux porteurs de ces cul- tures, tout en les rendant sensibles à la Tuberculine. L'effet léthal de mes exotoxines tuberculeuses est environ dix fois plus faible que celui de la Tuberculine de *Koch*. Mais, on oublie trop souvent que cette Tuberculine ne contient pas seulement des exotoxines, elle contient aussi des endotoxines tuberculeuses extraites des corps ba- cillaires par l'eau glycinée à chaud, endotoxines qui augmentent considérablement la toxicité de cette Tuberculine. La preuve en est que le bouillon peptoné et glyciné filtré après culture, puis évaporé à chaud au $\frac{1}{10}$ de son volume primitif est moins toxique que la Tuberculine de *Koch* proprement dite. Cette différence de toxicité

¹⁾ Il s'agit des peptones du commerce.

tient à ce que les endotoxines sont beaucoup plus abondantes dans la Tuberculine préparée selon la méthode de *Koch* que dans le bouillon séparé des bacilles par filtration puis soumis aux mêmes manipulations que cette Tuberculine.

Mon bouillon de culture, après filtration, est évaporé à froid dans le vide, jusqu'à consistance sirupeuse. Les exotoxines qui y ont été sécrétées n'ont donc subi aucune manipulation physique ou chimique capable d'en altérer les propriétés. *Landmann* affirme que le bacille de *Koch* ne sécrète pas de toxines dans un bouillon non peptonisé. C'est là une affirmation toute gratuite qui ne repose sur aucune donnée expérimentale. *Landmann* fait le raisonnement suivant: L'effet léthal du bouillon cultivé de *Béraneck* est 10 fois plus faible que celui de la Tuberculine de *Koch*, donc le bacille de la tuberculose ne sécrète pas de toxines dans le bouillon *Béraneck* ou en sécrète de mauvaises. Pour que ce raisonnement soit valable, il faudrait tout d'abord démontrer que l'effet léthal de la Tuberculine de *Koch* est dû aux exotoxines seulement. Or, l'expérience prouve que cet effet léthal dépend pour une large part des endotoxines extraites des corps bacillaires dans le cours de la préparation de cette Tuberculine. On ne peut donc comparer, au point de vue de l'action toxique, mon bouillon de culture qui contient presque exclusivement des exotoxines, à la Tuberculine de *Koch* qui contient à la fois des exotoxines et des endotoxines, sans compter des albumoses toxiques provenant de l'adjonction des peptones du commerce. *Landmann* confond en outre deux notions qui ne sont pas forcément liées l'une à l'autre, celle de toxicité et celle de spécificité. Il compare volontiers mais à tort la diphtérie à la tuberculose. La diphtérie comme le tétanos sont des maladies toxiques par excellence qui tuent par leurs exotoxines. Les exotoxines sécrétées dans nos milieux de culture artificiels, soit par le bacille de la diphtérie soit par le bacille du tétanos sont incontestablement spécifiques, car injectées à l'animal neuf elles reproduisent chacune, les symptômes caractéristiques de l'affection correspondante. Ces exotoxines étant strictement spécifiques et très actives, il est facile de mesurer leur pouvoir toxique, à la dose nécessaire pour tuer le cobaye neuf en un temps donné. Il en est tout autrement en Tuberculose. Les exotoxines tuberculeuses sécrétées dans nos milieux de culture artificiels, ne peuvent, à elles seules, reproduire chez l'animal neuf les symptômes caractéristiques de la tuberculose. De plus, ces exotoxines ont un faible pouvoir toxique, aussi afin d'augmenter leur toxicité est-on obligé de les concentrer dans le vide. Par suite de leur manque apparent de spécificité et de leur faible toxicité, on ne peut se servir pour doser ces exotoxines tuber-

culeuses de l'effet léthal des bouillons qui les contiennent, sur le cobaye neuf. Cet effet léthal n'est pas symptomatique des exotoxines tuberculeuses. Il ne présente pas des caractères qui le différentient nettement de celui produit par d'autres toxines non tuberculeuses. Rien ne prouve que cet effet soit dû plutôt aux exotoxines qu'à d'autres substances (albumoses et leurs dérivés) contenues dans les bouillons de culture. Pour démontrer la spécificité des toxines tuberculeuses, nous en sommes donc réduits à des méthodes indirectes qui sont: l'effet réactionnel (thermique) ou l'effet léthal provoqué par l'injection de ces toxines au cobaye déjà tuberculeux; le degré d'immunisation que ces toxines confèrent aux animaux de laboratoire, contre la tuberculose expérimentale. J'ai étudié ailleurs ces deux méthodes, je n'y reviendrai pas. Je ferai seulement remarquer que la réaction thermique ou létale provoquée chez le cobaye tuberculeux est d'ordre anaphylactique. Les poisons tuberculeux sont anaphylactisants et c'est par ce caractère que se dévoile leur spécificité. Cette propriété anaphylactisante appartient ainsi bien aux exotoxines qu'aux endotoxines tuberculeuses. Mais ainsi que je l'ai montré dans mes deux travaux déjà cités, les endotoxines ont une fonction létale plus marquée que les exotoxines. Aussi n'est-il pas étonnant que mon bouillon de culture contenant presque exclusivement des exotoxines, produise chez le cobaye tuberculeux un effet léthal 10 fois plus faible que la Tuberculine de *Koch* qui contient un mélange d'exotoxines et d'endotoxines tuberculeuses. Cette différence dans l'effet léthal n'est donc pas une preuve de la non spécificité de mes exotoxines. La spécificité de ces dernières est du reste suffisamment démontrée: d'un côté, par leur fonction anaphylactisante (réaction thermique et même létale) sur le cobaye tuberculeux; de l'autre, par l'augmentation de résistance qu'elle confère aux animaux contre la tuberculose expérimentale.

Passons maintenant au second composant de ma Tuberculine, c'est-à-dire aux endotoxines que j'obtiens en traitant les bacilles de *Koch* par l'acide orthophosphorique à 1 %. Il existe incontestablement des substances immunisantes dans le corps du bacille tuberculeux, puisqu'on réussit parfois à immuniser des animaux de laboratoire en leur injectant des bacilles morts. Depuis plus de 10 ans, j'ai cherché à extraire ces substances immunisantes. Je me suis tout d'abord adressé aux composés aliphatiques formant la gaine du bacille de *Koch*, mais sans succès. Je me suis ensuite adressé aux nucléoprotéines qui constituent la presque totalité du corps bacillaire proprement dit. Ces nucléoprotéines ne m'ont pas donné au point de vue immunisation, les résultats favorables que j'en attendais, c'est

pourquoi je n'ai rien publié à ce sujet. *v. Behring, Römer et Ruppel* sont arrivés à des conclusions identiques. Ils ont montré que la tuberculo-nucléine ainsi que ses dérivés tout en exerçant les mêmes effets physiologiques et pathologiques que la Tuberculine de *Koch*, n'ont pas une action immunisante supérieure à celle de cette Tuberculine. Les nucléoprotéines ne répondant pas au but que je me proposais d'atteindre, j'ai cherché un procédé d'extraction qui attaque le moins possible les molécules nucléiniques et qui soustraient aux corps bacillaires d'autres endotoxines s'il y en a. Après de nombreux essais, je me suis arrêté à l'acide orthophosphorique à 1 %. *Landmann* prétend qu'en agissant ainsi, je me mets en contradiction avec mes idées directrices que l'on doit éviter toute action physique ou chimique sur les poisons tuberculeux. La contradiction n'existe que dans l'imagination de *Landmann*. Cette manière de voir que j'ai soutenue en ce qui concerne les exotoxines contenues dans les bouillons de culture, ne s'applique pas aussi strictement aux endotoxines puisqu'il s'agit de faire un choix parmi les constituants des corps bacillaires et de n'extraire si possible que les substances utiles jouissant d'un pouvoir immunisant. Avec mon procédé d'extraction à l'acide phosphorique à 1 %, je laisse les nucléoprotéines dans les corps bacillaires et je soutire à ces derniers une endotoxine spéciale. C'est justement ce que je cherchais. Que *Landmann* se rassure, la température de 60° à laquelle cette endotoxine est soumise pendant les deux heures que dure l'extraction, n'altère nullement cette endotoxine. J'ai opéré tout d'abord à 37° en laissant macérer pendant quelques jours, les bacilles de *Koch* dans la solution d'acide phosphorique à 1 %. Puis, j'ai constaté qu'en chauffant à 60°, j'accélérais l'extraction, sans altérer en rien mon endotoxine; je m'en suis tenu dès lors à cette technique. Cette endotoxine supporte même 70° C bien que je ne soumette jamais les bacilles à cette température. Si j'ai dit dans mon travail que j'opérais entre 60° et 70° C, c'est qu'il m'arrive parfois de dépasser de 1 à 2° la température normale d'extraction qui est 60° C. Mon endotoxine n'est absolument pas modifiée par cette température. *Landmann* devrait pourtant savoir que les questions scientifiques se résolvent par des faits et non par des affirmations a priori. Mon endotoxine est beaucoup plus toxique pour le cobaye tuberculeux que mes exotoxines. Elle peut déjà tuer le cobaye tuberculeux à la dose de 4 mg de substance sèche mais, ainsi que je l'ai fait remarquer il faut tenir compte dans ces expériences de l'action toxique exercée par le solvant lui-même, c'est-à-dire par l'acide phosphorique à 1 %. Mon endotoxine est malheureusement insoluble dans l'eau. En neutralisant partiellement l'acide phosphori-

que afin d'éliminer dans la mesure du possible la fonction acidité, la dose léthale de mon endotoxine pour le cobaye tuberculeux est approximativement de 0,05 g substance sèche. Cela n'empêche nullement *Landmann* de dire. „Beide Präparate Béranecks sind schon um „deswillen völlig wertlos, weil er auch mit grossen Dosen selbst tuberkulöse Meerschweine nicht töten könnte“. Il est regrettable que les faits donnent un si éclatant démenti aux affirmations tranchantes de *Landmann*. Le pouvoir immunisant de mon endotoxine tuberculeuse est supérieur à celui des nucléoprotéines du bacille de *Koch*.

Après avoir montré combien sont mal fondées les critiques que *Landmann* a formulées contre le mode de préparation des deux composants de ma Tuberculine, j'en viens maintenant à cette Tuberculine qui — on s'en souvient — est un mélange à parts égales de mon bouillon de culture évaporé à consistance sirupeuse (exotoxines) et de mon extrait bacillaire par l'acide phosphorique à 1 % (endotoxine). Le grand reproche que *Landmann* adresse à ma Tuberculine, c'est de ne pas être faite comme le Tuberculol et de ne pas tuer, comme ce produit, le cobaye neuf à la dose de 1 ccm. J'ai déjà fait justice de cet argument en parlant de mes exotoxines, mais il importe de l'étudier de plus près. Il est vrai que ma Tuberculine (exotoxine + endotoxine) est très peu toxique puisqu'elle ne tue pas le cobaye neuf à la dose de 10 ccm en injection sous-cutanée. Par contre, elle tue sûrement un cobaye tuberculeux du poids de 700 à 1000 grammes à la dose de 1 ccm et cela en moins de 24 heures. Dans mon premier travail, je n'ai pas indiqué la dose léthale de ma Tuberculine parce que je n'attribue à ce facteur, au point de vue immunisation qu'une importance secondaire. Il est à remarquer que mon extrait bacillaire (endotoxine) n'est pas concentré au $\frac{1}{10}$ de son volume primitif comme c'est le cas pour la Tuberculine de *Koch*. En outre ma Tuberculine contient moins de glycérine que celle de *Koch* puisque mon bouillon de culture est mélangé — par parties égales — à mon extrait bacillaire. Il me serait donc possible de concentrer davantage ma Tuberculine par évaporation afin d'en augmenter le pouvoir toxique, ce que je juge tout-à-fait inutile.

Landmann part de l'idée préconçue et erronée que plus l'effet léthal d'une toxine est accusé, plus grand aussi est son pouvoir immunisant. En matière de Tuberculose, toxicité n'est synonyme ni de spécificité, ni de pouvoir immunisant, du moins lorsque cette toxicité a pour mesure le cobaye neuf. Une Tuberculine qui tue le cobaye neuf à la dose de 1 ccm n'est de ce fait ni plus spécifique ni plus immunisante qu'une tuberculine ne le tuant pas à la dose de 10 ccm; car rien ne démontre que cette toxicité est due à

des toxines spécifiques plutôt qu'à des produits toxiques accessoires et non spécifiques. L'effet léthal ou thermique sur le cobaye tuberculeux est beaucoup plus spécifique, cependant il n'y a pas un parallélisme nécessaire entre l'effet léthal ou thermique des toxines tuberculeuses sur le cobaye tuberculeux et le pouvoir immunisant ou curatif de ces toxines. On sait que pour parer à certains inconvénients de sa tuberculine, *Koch* avait préparé une tuberculine purifiée. Cette dernière essayée sur l'homme tuberculeux s'est montrée 40 fois plus toxique que la Tuberculine brute; malgré cela son action thérapeutique n'en a pas été augmentée. Au congrès d'Hygiène tenu à Madrid en 1898, *v. Behring* avait annoncé la préparation d'une toxine tuberculeuse, 80 à 100 fois plus active que la Tuberculine de *Koch*. Il en avait démontré la spécificité sur le cobaye tuberculeux et cependant au point de vue immunisation, cette puissante toxine n'a pas réalisé les espérances que ce savant avait fondé sur elle. Le Tuberculol de *Landmann* est 50 fois plus toxique que la TR. de *Koch*; acquiert-il de ce fait une valeur thérapeutique plus grande? c'est ce que son inventeur a oublié de nous dire. Le pouvoir immunisant d'une toxine tuberculeuse n'est pas parallèle à l'effet léthal produit par cette toxine soit sur le cobaye neuf, soit sur le cobaye tuberculeux. Ainsique je l'ai fait voir dans mon travail "la tuberculine *Béraneck* et son mode l'action", ma Tuberculine provoque chez l'animal neuf la formation de précipitine, d'agglutinine et de sensibilisatrice tuberculeuses. C'est là pour démontrer son pouvoir immunisant un critère autrement plus important que sa toxicité pour le cobaye tuberculeux. Puisque j'en suis à parler des propriétés de ma tuberculine, je tiens à relever encore une affirmation de *Landmann* qui montre avec quel sans-gêne cet auteur traite des questions qu'il n'a pas étudiées. *Landmann* dit: „Es würde nun hier viel zu „weit führen, alle falschen Behauptungen und Schlussfolgerungen der „Béraneckschen Arbeit, die ungemein zahlreich sind, zu besprechen, „ich will daher zum Schluss nur noch ein Beispiel herausgreifen. „Béraneck will (pag. 691/692) den Beweis führen, dass der thermische (fiebererregende) und toxisch letale Effekt der Tuberkulinpräparate nicht parallel verläuft.“ N'en déplaise à *Landmann* je maintiens que l'effet thermique et l'effet léthal ne marchent pas de pair. Denys affirme que son bouillon filtré est 10 fois, 100 fois plus actif que la Tuberculine ancienne de *Koch* et cependant *Broden* a injecté sous la peau de chiens Tuberculeux jusqu'à 20 ccm de bouillon filtré sans observer chez ces animaux d'action toxique bien caractérisée, l'élévation thermique mise à part. Ma Tuberculine est moins toxique que celle de *Koch*. Malgré cela, l'homme tuberculeux réagit

déjà souvent à la dose de 0,000001 ccm. Mais, il est une méthode plus élégante permettant de démontrer directement que l'action thermique et l'action léthale ne marchent pas de pair. J'ai préparé avec ma tuberculine un cheval neuf et j'ai mélangé le sérum de ce cheval à une dose plusieurs fois mortelle de cette Tuberculine. En injectant ce mélange à des cobayes tuberculeux, j'ai constaté que l'effet léthal est atténué alors que l'effet thermique n'est pas influencé. En choisissant convenablement la dose de Tuberculine à mélanger au sérum on peut supprimer l'effet léthal de la Tuberculine tout en respectant son effet thermique. Des expériences faites avec du sérum d'hommes tuberculeux traités avec succès par ma tuberculine m'ont donné des résultats identiques. Cette constatation a une grande portée pratique; elle explique pourquoi le Prof. *Sahli* a fixé une gamme de solutions dont chacune en commençant par la plus faible contient deux fois plus de Tuberculine que la précédente. L'homme tuberculeux est si sensible à l'effet réactionnel (thermique) de ma Tuberculine qu'il a fallu reculer toujours la solution initiale à mesure que se multipliaient les observations cliniques. Autrefois, on commençait le traitement par $\frac{1}{10}$ de ccm de la solution A. Aujourd'hui on débute

d'ordinaire par $\frac{1}{20}$ de ccm de la solution $\frac{A}{128}$. *Landmann* prétend

que c'est une erreur de méthode d'établir une progression des solutions de ma Tuberculine dont la raison soit deux, car les exotoxines sécrétées ne sont pas quantitativement équivalentes d'un bouillon de culture à l'autre. *Landmann* prend comme terme de comparaison le bacille de la diphtérie. Il dit: „Jeder Bakteriologe hat schon „die gegenteiligen Erfahrungen gemacht; wenn man z. B. zwei Fleisch- „brühen mit der grössten Genauigkeit in der gleichen Weise herstellt „und aus der gleichen Stammkultur mit Diphtheriebakterien impft, „so kann man sich auf der einen ein ein- bis sechsfach stärkeres Gift „bilden als auf der anderen.“ *Landmann* ne se demande même pas si cette assimilation du bacille de la tuberculose au bacille de la diphtérie est justifiée, car ces bacilles ne se comportent pas de même vis-à-vis de nos milieux nutritifs artificiels. Une fois acclimaté, le bacille de *Koch* s'accorde fort bien de nos milieux artificiels. On sait que, repiqué à des intervalles convenables, ce bacille conserve sa virulence même pendant des années; les caractères morphologiques et pathologiques se maintiennent constants. Le bacille de la diphtérie est beaucoup plus sensible aux changements de composition du milieu ambiant et la virulence de l'exotoxine qu'il sécrète subira des variations concomitantes. En outre, la toxicité d'une bonne toxine diphtérique est si grande qu'il est facile d'en constater la variation par son

effet léthal sur le cobaye neuf. Il n'en est pas ainsi pour le bacille de *Koch* dont le faible pouvoir toxique de l'exotoxine ne peut se mesurer que sur le cobaye tuberculeux. Or dans les conditions où je me suis placé, c'est-à-dire avec mon bouillon de culture, j'obtiens des produits, exotoxines et endotoxines dont le pouvoir toxique sur le cobaye tuberculeux est constant. Je n'ai jamais observé ces variations de toxicité allant de 1 à 6, dont *Landmann* fait état pour les besoins de sa cause. Dans la pratique, les différentes solutions de ma Tuberculine ont toujours montré l'activité réactionnelle qui doit leur correspondre d'après leur teneur en tuberculine.

Landmann fait complètement fausse route en voulant calquer le mode de traitement de la tuberculose par ma Tuberculine sur le mode de traitement qu'il préconise par le Tuberculol. Dans son article: „Über eine neue Methode der Tuberkulose-Toxinbehandlung“ 1900, *Landmann* dit avec orgueil qu'il injecte à des malades jusqu'à 5 ccm de Tuberculol ce qui équivaut à $\frac{1}{4}$ de litre de la TR. de *Koch* comme effet léthal sur le cobaye sain. *Landmann* part toujours de l'idée que l'action curative d'une toxine tuberculeuse est en raison directe de son pouvoir toxique sur le cobaye sain et de la quantité de cette toxine injectée aux malades, ce qu'il faudrait démontrer. Si au point de vue clinique, le Tuberculol n'a pas plus de valeur thérapeutique que la TR. de *Koch* à quoi sert d'injecter aux malades la grosse dose de 5 ccm d'une toxine, le Tuberculol, qui est 50 fois plus létale que la TR. Il est du reste étrange que ce Tuberculol doué d'une pareille toxicité soit si facilement toléré par les malades et ne produise pas chez ces derniers de phénomènes d'anaphylaxie alors que ma Tuberculine dont la toxicité est dérisoire d'après *Landmann*, provoque souvent des effets anaphylactisants. Rien que ce fait tendrait à faire suspecter la spécificité des toxines contenues dans le Tuberculol.

Je me suis placé à un tout autre point de vue que *Landmann*. Je n'ai pas cherché à obtenir une exotoxine et une endotoxine tuberculeuses tenant le record de l'effet léthal. Tous mes efforts ont porté à avoir des toxines qui exercent sur le tuberculeux une action immunisante en stimulant les moyens naturels de défense de celui-ci. Je ne me propose pas comme objectif d'injecter dans un laps de temps relativement court, le plus de toxine possible. Je vise au contraire à doser la quantité de Tuberculine injectée d'après le pouvoir réactionnel du malade de manière à exciter ces moyens de défense au lieu de les inhiber. La méthode du Prof. *Sahli* répond tout-à-fait à ce but. Ce n'est pas la quantité totale de Tuberculine injectée qui importe, mais seulement la quantité utile à un organisme

donné, au point de vue curatif. Or cette quantité utile capable de stimuler les moyens de défense varie beaucoup d'un malade à l'autre. Certains malades restent par exemple pendant toute la cure de Tuberculine aux solutions $\frac{A}{16}$; $\frac{A}{32}$ ou même $\frac{A}{64}$. D'autres malades, mais c'est l'exception, iront jusqu'à la solution H. L'accoutumance à des doses relativement fortes de ma Tuberculine n'est ainsi point indispensable au succès de la cure, puisque bon nombre de malades bénéficient du traitement en s'en tenant exclusivement aux solutions faibles de cette Tuberculine. C'est pourquoi les calculs auxquels se livre *Landmann* à la page 24 de son travail, sont non seulement oiseux mais n'ont encore aucune portée scientifique. Cet auteur dit: „Die maximale Gifffestigung wird also bei den verschiedenen Methoden erreicht und gemessen, bei der Methode von:

Béraneck-Sahli nach 72 Wochen mit 0,001 dos. let.

Landmann „ 17 „ „ 5,000 „ „

„Daraus ergibt sich, dass ein nach Sahli-Béraneck behandelter Kranker eine 5000 mal geringere Gifffestigung erreicht als ein „17 Wochen nach meiner Methode behandelter Patient.“ C'est toujours là même erreur de logique, *Landmann* cherche à créer dans l'esprit du lecteur une confusion entre la notion de toxicité et celle de pouvoir immunisant. La question n'est pas de savoir si un malade traité pendant 17 semaines par le Tuberculol a reçu 5000 fois plus de toxine qu'un malade traité par ma Tuberculine pendant 72 semaines. Mais la question est de savoir si au point de vue thérapeutique, les malades traités par le Tuberculol sont, je ne dirai pas 5000 fois plus améliorés mais seulement plus améliorés que ceux traités par ma Tuberculine. C'est par les résultats expérimentaux ou cliniques que se vérifie la justesse des conceptions théoriques qui ont dirigé l'homme de science dans ses recherches. Certes, l'arithmétique est une belle chose, mais il faut savoir l'employer à propos. Il suffit du reste d'appliquer le raisonnement de *Landmann* à ma propre Tuberculine pour en faire ressortir la fausseté. La „maximale Gifffestigung“ de ma Tuberculine soit 0,5 ccm de la solution H, répond — d'après les calculs de *Landmann* — à 0,001 de la dose léthale pour le cobaye neuf. Or, la grande majorité des malades n'arrivent pas à cette solution H, pendant toute la durée de leur traitement, et beaucoup s'en tiennent comme je l'ai dit, à une des solutions comprises entre $\frac{A}{64}$ et A. Ces

malades sont loin de recevoir la „maximale Gifffestigung“ que peut donner ma Tuberculine. Ils ne devraient pas s'améliorer si la quantité totale de Tuberculine injectée constituait le seul facteur théra-

peutique. Ce sont cependant ces malades qui bénéficient souvent le plus de traitement.

Il ressort des observations cliniques que les tuberculeux sont dans la règle très sensibles à ma Tuberculine bien que cette dernière ait un effet léthal très faible sur le cobaye neuf. Aussi ne doit-on augmenter la dose à injecter que par $\frac{1}{20}$ de ccm. Il ressort d'autre part de données fournies par *Landmann* que le Tuberculeux arrive facilement à tolérer une dose de Tuberculol dont la toxicité est 5000 fois plus forte que celle de la dose maxima de ma Tuberculine (0,5 ccm H) et cependant, le Tuberculol a un effet léthal très marqué sur le cobaye neuf. Quelles conclusions tirer de ces données ainsi que de la réfutation que je viens de faire des principales critiques adressées par *Landmann* à ma Tuberculine. Ces conclusions peuvent, je crois, être résumées dans les propositions suivantes. 1. les toxines contenues dans le Tuberculol ne sont pas identiques aux toxines contenues dans ma Tuberculine. 2. Si l'effet léthal de ma Tuberculine est faible sur le cobaye sain, par contre son effet réactionnel (thermique) est très marqué sur l'homme et sur le cobaye tuberculeux. 3. Les toxines de ma Tuberculine (exotoxine et endotoxine) semblent être plus spécifiques que celles du Tuberculol puisque l'homme tuberculeux est facilement hypersensible à ma Tuberculine et n'arrive généralement pas à tolérer la dose maxima de celle-ci (0,5 ccm H) dose dont la toxicité est cependant 5000 fois plus faible que la toxicité de la dose maxima du Tuberculol, mesurée sur le cobaye neuf. 4. Il n'y a aucun parallélisme à établir entre la quantité totale de toxines tuberculeuses injectées et l'action thérapeutique de ces toxines, que cette quantité totale soit exprimée en fonction de sa toxicité sur l'animal sain, ou en fonction de son volume.