

sont souvent onduleux ou montrent une sorte de plissement très délicat pendant une partie de leur trajet sans que l'on puisse discerner la cause déterminante de cette allure. On peut cependant penser qu'il traduit un état de contraction ou de relâchement de la paroi musculaire utérine. C'est au niveau des bords découpés ou déchirés des fragments d'amnios examinés qu'on peut se rendre compte avec la plus grande netteté que tous ces filets nerveux se propagent dans l'épaisseur des fines lames conjonctives amorphes que l'épithélium amniotique recouvre.

L'examen en surface de l'épithélium m'a permis de faire une observation qui peut intéresser au point de vue de la physiologie nerveuse. Il semble que (Phot. 3) les cylindres-axes en faisceaux ou considérés isolément exercent une influence sur l'activité sécrétoire de l'épithélium et cette influence serait accélérante. On constate, en effet, qu'il règne une zone pâle le long des fibres nerveuses, zone pâle qu'on peut interpréter comme étant beaucoup plus évoluée, comme étant même à la fin de la sécrétion, la période d'élimination de la cholestérine, la desquamation. Les fibres nerveuses agiraient donc sur la sécrétion de l'épithélium tout le long de leur trajet montrant ainsi indubitablement leur destinée physiologique.

Tel est le système nerveux — comme on le voit — fort simple de l'amnios. On peut, je crois, inférer de sa présence dans ces lambeaux, qu'il se continue avec le système nerveux de l'amnios qui recouvre d'une part la face interne du placenta auquel il donne peut-être des branches, et le système nerveux de l'amnios qui recouvre, d'autre part, le cordon ombilical jusqu'à la peau du fœtus, mais de nouvelles recherches devront en apporter la preuve ainsi que de l'innervation des 3 vaisseaux qu'il contient.

S'il en est ainsi on pourra dire que l'embryon et les membranes ovulaires représentent un circuit nerveux complet au sein de l'organisme maternel et que tous deux se trouvent réunis l'un à l'autre ce qui fait comprendre bien des phénomènes de physiologie fœto-maternels et inversement.

M. LE PRÉSIDENT. — Je remercie M. Dustin d'avoir bien voulu nous donner lecture de cette communication et je remercie surtout M. Keiffer en émettant l'espoir que la prochaine fois qu'il aura encore une communication à nous faire, notre Collègue pourra nous la présenter lui-même.

2. — La dissolution des bactéries et ses applications thérapeutiques par M. A. GRATIA, Correspondant.

Il y a douze ans j'ai eu l'honneur de voir présenter ici mon premier mémoire sur l'application thérapeutique du bactériophage du Staphylocoque (1). En vérité ce mémoire avait été précédé d'une note préliminaire à la Société de Biologie (2), laquelle avait été elle-même précédée de peu d'une note de M. Bruynoghe (3) sur le même sujet.

Je crois superflu de rappeler les circonstances qui m'avaient amené, en 1921, à trouver le bactériophage du Staphylocoque et les conséquences théoriques qui suivirent; je me contenterai de répéter les conclusions pratiques de mon mémoire de février 1922 et que voici :

« Des cinquante cas environ que nous avons étudiés jusqu'à présent, nous croyons pouvoir déduire que l'injection telle que nous l'avons pratiquée est inoffensive. Elle exerce sur l'évolution des folliculites, des furoncles, des anthrax, des abcès sous-cutanés des effets incontestablement favorables. A la réaction locale congestive d'une durée de vingt-quatre heures, succède une atténuation très marquée de la douleur et une disparition rapide de l'érythème qui, avant de s'évanouir, prend une teinte bleutée. On constate aussi le ramollissement précoce de l'induration et la résorption de l'œdème, très souvent, les bourbillons, les masses purulentes subissent une fluidification rapide et s'écoulent avec facilité par un orifice étroit ou même parfois se résorbent sur place peu à peu sans laisser de cicatrice. »

Je n'ai rien à changer à ces lignes qui restent entièrement exactes aujourd'hui. Elles ont d'ailleurs été largement confirmées par de nombreux auteurs de tous pays

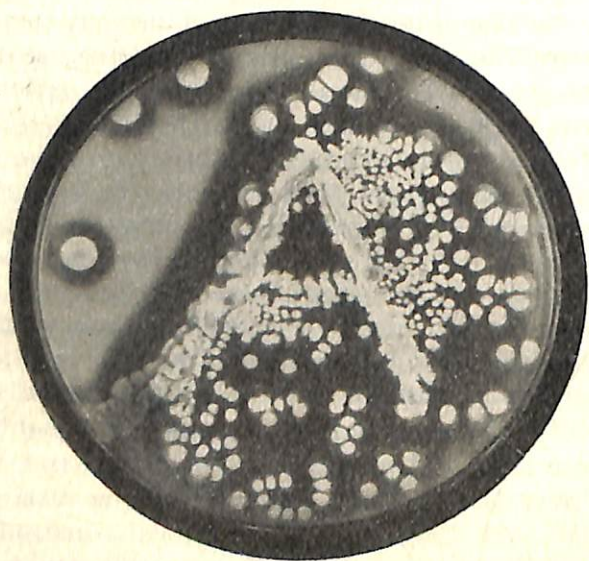
particulièrement en France et aux Etats-Unis. Je terminais encore le mémoire par ces lignes :

« A quoi faut-il attribuer ces effets bienfaisants? S'agit-il de la destruction du Staphylocoque par l'agent microbicide qu'est le principe lytique? Ne sont-ils pas plutôt le résultat de la réaction spécifique de l'organisme aux produits staphylococciques injectés simultanément ou, enfin, ne s'agit-il pas plus simplement encore d'une action protéinothérapique non spécifique? C'est ce que dans l'état actuel de la question nous ne pouvons encore résoudre. »

Je ne puis encore discerner avec précision la part qui revient au bactériophage lui-même de celle qui revient aux produits de la lyse. J'ai toujours été convaincu que ces derniers interviennent pour beaucoup dans les manifestations observées ainsi qu'il ressort de faits et de considérations que j'ai fait valoir il y a longtemps (4). On observe, en effet, des actions fort semblables lorsque l'on injecte soit du bactériophage inactivé par chauffage à 75°, soit de vieilles cultures de Staphylocoques filtrées, soit encore des cultures lysées sans le concours du bactériophage par la méthode des tubes scellés trouvée par Jaumain (5) au cours d'expériences que nous faisons ensemble. Cependant d'autres faits laissent à penser que le bactériophage jouerait également un rôle par lui-même *in vivo*. En effet, divers cliniciens ou expérimentateurs ont signalé qu'ils obtenaient de meilleurs résultats avec le bactériophage que je leur avais préparé qu'avec d'autres et le Dr Jern, du Presbyterian Hospital à New-York, venu pour cette raison s'initier à ma méthode de préparation m'a assuré obtenir des résultats d'autant meilleurs que la souche de Staphylocoque du malade était plus sensible au bactériophage *in vitro*. Peu importe au demeurant à quoi est plus spécialement dû l'effet curatif, puisque aussi bien le bactériophage, ou plus exactement ce qu'il est convenu d'appeler ainsi, c'est-à-dire donc des cultures dissoutes par le bactériophage, contient à la fois les deux éléments actifs, l'agent lytique et les produits de lyse. Comme en outre sa préparation est d'une très grande simplicité, je ne vois pas qu'il y ait lieu de rien modifier à la méthode.

Il n'est pas de thérapeutique si parfaite soit-elle qui ne compte parfois des insuccès. J'ai signalé, dès mon premier mémoire, que j'avais enregistré à côté de nombreux cas guéris avec une rapidité surprenante, quelques résultats négatifs. On est à cet égard très rapidement fixé. Les effets du bactériophage sont si rapides qu'il suffit en moyenne de deux ou trois injections pour obtenir la guérison; si au contraire il ne s'est pas produit à ce moment de changement marqué il est inutile d'insister, on a affaire à un cas rebelle. De plus, j'ai constaté que, septicémies exceptées, les staphylococcies viscérales, les ostéomyélites bénéficient peu du traitement par le bactériophage; enfin il y a toutes ces staphylococcies à allure chronique souvent torpides, récidivantes et pour lesquelles le bactériophage est peu indiqué. On se rend compte qu'au bactériophage, arme de choix pour l'attaque brusquée des staphylococcies aiguës, il faut un complément thérapeutique, pour tous les cas auxquels je viens de faire allusion. Il faudrait dans ces cas introduire dans l'organisme de grandes quantités d'antigène sous une forme qui serait à la fois particulièrement active tout en n'étant pas toxique et ne provoquant pas de fortes réactions. J'ai pu réaliser ces conditions à la suite d'une observation fortuite faite il y a une dizaine d'années déjà. Avec Bernice Rhodes (6), j'ai constaté que si l'on introduit quelques Staphylocoques vivants dans une émulsion en eau distillée de Staphylocoques tués par la chaleur, cette émulsion subit une clarification. Il s'agit d'un phénomène de nutrition, les quelques Staphylocoques vivants se nourrissant des cadavres de leurs semblables; c'est du cannibalisme microbien; il s'agit d'un de ces phénomènes d'autophagie déjà découverts jadis par Pasteur pour les levures au cours de ses mémorables polémiques avec Liebig et ses élèves. Pensant qu'il s'agissait d'un phénomène général j'ai voulu le vérifier de la façon suivante. Avec Sara Dath (7), j'ai introduit dans de l'eau gélosée fondue, des émulsions très épaisses de divers microbes, et j'ai coulé ce milieu dans des boîtes de Pétri qui après refroidissement et solidification ont été exposées aux poussières de l'air. Il n'a pas tardé à s'y développer des colo-

nies de certaines bactéries filamenteuses constituées, dans la profondeur du milieu, d'un mycélium dense et, à la surface, d'une couche de spores blanches répandant une forte odeur de moisi. Il s'agissait de *Streptothrix*. Ces colonies en se développant, s'entouraient d'une large zone de clarification chaque jour plus étendue grâce à un agent bactériolytique extrêmement puissant et diffusible et que j'ai



Culture de *Streptothrix* (souche A) sur émulsion épaisse de Staphylocoque dans eau gélosée. Trois jours après l'ensemencement, l'action bactériolytique se marque de façon nette par une clarification complète du trouble microbien au niveau et au pourtour de la culture de *Streptothrix*. Après moins de huit jours le milieu sera entièrement clarifié.

pu d'ailleurs isoler (Voir fig.). J'ai eu connaissance ultérieurement que le phénomène avait déjà été observé par un mycologue R. Lieske (8) et qu'il devait être d'autre part rapproché d'un phénomène très semblable réalisé à l'aide de diverses bactéries par Schiller (9) sous le nom évocateur d'« antagonisme provoqué ».

En repiquant des spores de *Streptothrix* dans des émulsions de microbes en eau distillée, j'ai vu se développer

rapidement de gros flocons de mycélium filamenteux emprisonnant dans les mailles de leur réseau des paquets de microbes agglutinés qui, s'ils étaient Gram positifs devenaient Gram négatifs avant de se dissoudre complètement. Après un temps variable selon l'activité du *Streptothrix* et la sensibilité de la souche microbienne, mais qui est en général de 3 à 5 jours, l'émulsion microbienne même très épaisse est devenue limpide comme de l'eau dans laquelle flottent les flocons de la moisissure. Il faut pour observer la dissolution que l'émulsion ait été faite en eau distillée car les électrolytes inhibent la lyse. Par contre, il n'est point nécessaire de tuer les microbes préalablement par la chaleur sauf pour certaines espèces microbiennes comme le *B. Coli* ou le *B. Typhique*.

Lorsque l'émulsion microbienne est complètement lysée par la moisissure, le « Mycolysat » ainsi obtenu est filtré sur bougie Chamberland. Il est surprenant de voir les quantités considérables de ces mycolysats, notamment celui du vibron cholérique qu'on peut impunément injecter aux animaux. Pourtant les propriétés antigéniques sont restées intactes car les animaux ainsi injectés de mycolysat cholérique fournissent un sérum extrêmement actif.

C'est à ce moment que se présenta un cas de furonculose chronique rebelle depuis trois ans à tous les traitements, à toutes les vaccinations. Il s'agissait d'un médecin colonial rapatrié pour cette infection intraitable. Mon ami Jaumain a eu l'idée de lui faire des injections de mycolysat staphylococcique que j'avais préparé et ce malade qui depuis trois ans faisait quasi son furoncle quotidien fut complètement et définitivement guéri en moins de six semaines. Depuis lors j'ai pu faire appliquer ce traitement à un très grand nombre de cas de staphylococcies chroniques avec le plus heureux résultat là où tous les autres traitements et notamment les autovaccins avaient échoué. Après dix ans d'expérience j'ai acquis la conviction que la vaccination antistaphylococcique est beaucoup plus efficace lorsqu'elle est pratiquée sous la forme de Staphylocoques dissous par le *Streptothrix* que sous la forme de vaccins chauffés. Je puis ainsi confirmer entièrement

aujourd'hui la conclusion favorable que j'avais émise sur ce sujet à la Société Nationale de Chirurgie de Paris en 1930 (10).

Nous nous trouvons ainsi doublement armés contre les infections à Staphylocoques. Dans les cas aigus on commencera par 3 ou 4 injections de bactériophage, puis l'on consolidera la guérison obtenue par des injections de mycolysat. Dans les cas chroniques, on se contentera de faire l'application du mycolysat.

Mais le Streptothrix ne dissout pas seulement le Staphylocoque, mais encore un grand nombre de microbes pathogènes. Aussi ai-je étendu mes essais à d'autres infections. Voici, brièvement résumées, mes impressions recoltées jusqu'à présent. Je n'ai pas eu l'occasion de traiter des pneumonies avec le mycolysat du Pneumocoque, mais diverses infections locales à Pneumocoques telles que des bronchiectasies, des otites, des sinusites et même une parotidite. Malheureusement, le nombre des cas traités est encore trop minime pour que je puisse en tirer une conclusion définitive; mais mon impression jusqu'à présent est moins favorable pour les pneumococcies que pour les staphylococcies. J'ai bien enregistré des améliorations très notables dans certains cas; mais ces résultats sont moins constants et moins impressionnants que ceux obtenus dans les infections à Staphylocoques. Je préfère donc réserver mon opinion jusqu'à ce que j'aie acquis une plus large expérience dans ce domaine.

J'ai été par contre plus heureux pour le Streptocoque, à la fois par le plus grand nombre de cas traités et par les résultats obtenus. Plusieurs septicémies graves post-traumatiques ou puerpérales se sont rapidement améliorées et ont guéri après le traitement. Deux cas toutefois ont succombé; il est vrai que le traitement leur avait été appliqué très tardivement, presque in extremis. Où l'effet paraît particulièrement convaincant, c'est dans les infections streptococciques récidivantes, telles que angines ou érysipèles à répétition. Je n'importunerai pas le lecteur par une énumération fastidieuse de cas, mais en voici un à titre d'exemple. Un ouvrier présente à la jambe une ulcération

streptococcique entourée de manifestations érysipélateuses. Ces lésions s'améliorent par le repos au lit, mais récidivent chaque fois que le malade reprend le travail; aussi est-il condamné au chômage depuis plusieurs mois. Traité par le mycolysat streptococcique, il guérit rapidement et définitivement et peut reprendre son travail.

L'endocardite maligne lente est considérée comme toujours mortelle, aussi ai-je nourri l'espoir de voir le mycolysat guérir cette infection. Dans trois cas, j'ai isolé un diplocoque Gram positif, formant des chaînettes, mais non hémolytique et très facilement lysé par le Streptothrix. Malheureusement, en dépit du traitement ces trois cas ont évolué vers leur issue fatale sans avoir paru bénéficier des injections de mycolysat. Il en fut de même pour un cas d'endocardite à Pneumocoque.

On sait combien sont rebelles les bacilluries à B. Typhique, Paratyphique ou B. Coli. Il était donc tout naturel de s'y attaquer. L'occasion m'en fut donnée il y a environ trois ans par une bien curieuse infection paratyphique qui depuis un an et demi récidivait tous les deux ou trois mois sous forme de crises aiguës avec température de 40° et délire et qui entre les crises laissait la malade fortement déprimée et amaigrie et éliminant chaque jour par ses urines des quantités considérables de bacilles paratyphiques B. Tous les traitements chimiothérapeutiques ou vaccinothérapeutiques, même par son autovaccin restèrent entièrement vains. En désespoir de cause on me demanda de préparer un bactériophage pour son bacille. Par l'action synergique de plusieurs bactériophages, je suis bien parvenu à dissoudre cette souche de paratyphique; mais comme la lyse était imparfaite et permettait une croissance secondaire de bacilles résistants, j'ai cru inutile de lui appliquer le traitement par le bactériophage et je décidai de lui substituer le traitement par le mycolysat. Dès que celui-ci fut obtenu à partir du bacille de la malade, ce que je pus réaliser après chauffage à 56° des émulsions, je préparai quelques ampoules à des dilutions croissantes au 1/10, 1/100 et 1/1.000. Six injections sous-cutanées commençant par la dilution au 1/1.000 ont non seulement

arrêté la crise aiguë qui évoluait à ce moment, mais ont ensuite amené la disparition des troubles subjectifs, tandis que les urines devenaient définitivement claires et stériles et que la malade complètement rétablie regagnait dix kilos en quelques mois. Elle devenait mère d'une petite fille bien portante sans que la grossesse ait fait réapparaître la bacillurie. Ce succès incontestable qui dure depuis près de trois ans et peut difficilement être attribué à une simple coïncidence, m'encouragea à faire l'essai dans les fièvres typhoïdes. Celles-ci deviennent fort rares; aussi n'ai-je pas encore eu l'occasion d'en traiter beaucoup de cas. Pour se faire une opinion formelle il faudrait profiter d'une épidémie pour appliquer le traitement à la moitié des malades tandis que l'autre moitié traitée par les moyens ordinaires servirait de témoin. Toutefois d'octobre à décembre 1932, grâce à l'obligeance de notre Collègue le Professeur de Beco, j'ai pu appliquer le traitement à plusieurs malades de son service. En y ajoutant quelques cas de la clientèle privée que je dois à plusieurs confrères j'ai pu réunir à ce moment une quinzaine de malades traités. Tous ont guéri rapidement sans complications. On ne peut évidemment imputer au passif du traitement un décès survenu après une fièvre typhoïde grave par embolie foudroyante au cours d'un effort fait par le convalescent pour se lever.

Or, pendant la même période de trois mois qu'avaient duré mes essais, j'ai eu connaissance de plusieurs cas qui n'avaient pas été traités ou qui n'avaient reçu qu'une ou deux injections de mycolysat in extremis et qui sont morts. Sans pouvoir donc conclure de façon formelle faute d'avoir suffisamment de cas on retire cependant de ces quelques essais une impression favorable.

Voici, d'autre part, un exemple qui a presque la valeur d'une expérience contrôlée. Il s'agit de deux sœurs dont la première fait une typhoïde très grave; traitée par le mycolysat, elle s'améliore puis guérit; la seconde qui la soigne fait brusquement de la température. Le médecin craignant la contagion lui fait aussitôt deux injections de mycolysat mais ne continue pas, la fièvre étant tombée. Pourtant,

huit jours plus tard, la fièvre reprend et le caractère typhique n'étant pas douteux le traitement est aussitôt continué avec un succès incontestable car le caractère tout à fait bénin de la maladie chez la seconde sœur traitée dès le début contraste avec la gravité que l'affection avait manifestée chez la première, traitée tardivement. Chose intéressante aussi, à la fin de la maladie la première malade fait au niveau du tibia une forte réaction inflammatoire du périoste, symptôme précurseur d'une ostéomyélite typhique. On reprend une série de quelques injections et le foyer ne s'étend plus, rétrocede et s'éteint.

Ces résultats encourageants ont été présentés en juin 1933 à la Société Médico-chirurgicale de Liège et en septembre 1933 à la Société médicale du Luxembourg. Depuis lors a paru dans la *Presse Médicale* un article de Besançon (11) rapportant des conclusions tout à fait favorables à un traitement fort semblable de la fièvre typhoïde à l'aide de B. Typhiques dissous par le B. Pyocyanique. Comme je l'ai signalé plus haut d'autres microorganismes que le Streptothrix ont des propriétés bactériolytiques et c'est le cas du Pyocyanique. Pour ma part, j'ai trouvé diverses souches de Subtilis, de microcoques pigmentés qui jouissent à des degrés variables d'un pouvoir lytique. Pourtant jusqu'à présent c'est le Streptothrix qui me paraît le plus actif. Il a de plus le grand avantage de se développer sous forme de gros flocons qui permettent de voir aisément les progrès de la dissolution de l'émulsion microbienne. Les bactéries lytiques, au contraire, masquent par leur propre développement la clarification des émulsions à lyser. Enfin, si la culture du Streptothrix ne paraît développer aucun produit toxique ou même susceptible d'éveiller une réaction thermique, on sait par contre que les produits du Pyocyanique sont très pyrétogènes. C'est pour ces raisons que j'ai conservé la préférence au Streptothrix comme agent bactériolytique.

J'ai étendu naturellement mes essais aux infections à B. Coli qui sont beaucoup plus fréquentes que les infections typhiques. Il s'agit fréquemment de complications gravidiques ou post-gravidiques qui peuvent parfois avoir un

caractère de réelle gravité. C'était notamment le cas pour la femme d'un jeune confrère qui fit de la bacillecolurie dès le début de sa grossesse. Au 4^e mois l'infection prit une allure septicémique (40°, frissons) si sérieuse qu'on allait procéder à l'avortement thérapeutique. Appelé en consultation, le D^r Fanielle, qui avait déjà été favorablement impressionné par plusieurs cures de Staphylococcies, de Streptococcies et de fièvres typhoïdes, proposa de tenter un essai par le mycolysat du bacille de la malade. Bientôt l'amélioration fut telle qu'on crut pouvoir arrêter le traitement; mais huit jours après les symptômes réapparurent pour disparaître à nouveau dès que l'on eut repris les injections. Après une nouvelle interruption, il y eut une nouvelle rechute de telle sorte que l'on décida de continuer à faire une ou deux injections par semaine sur les instances de la malade elle-même qui put ainsi achever sans plus souffrir les derniers mois de sa grossesse. Après l'accouchement le traitement a été interrompu et les troubles ne se sont plus manifestés.

J'ai observé des résultats dans bien d'autres cas encore où la bacillecolurie était l'expression d'une véritable infection de l'organisme plutôt que d'un simple développement local du B. Coli dans l'urine favorisé par quelques troubles mécaniques des voies urinaires. Dans cette dernière éventualité par contre le traitement paraît inopérant.

Enfin pour terminer, je signale encore le cas d'un ouvrier qui depuis trois mois souffrait d'une ostéomyélite du tibia. Malgré la trépanation, l'os continuait à être très douloureux et à suppurer par une fistule intarissable malgré divers traitements. L'examen du pus répété à plusieurs reprises révéla la présence non pas de Staphylocoques, mais d'un B. Coli avec lequel je pus préparer un mycolysat. Dès la deuxième injection la douleur disparut, puis le pus d'abord plus abondant et plus fluide se fit plus rare et devint séreux; enfin la fistule se ferma et le malade complètement rétabli put reprendre le travail.

Dans ce court exposé j'ai très brièvement résumé le fruit de dix années d'observation. Après cette longue étude dans le domaine si difficilement contrôlable des applications

thérapeutiques, j'ai cependant pu me faire une impression suffisamment nette. S'il est des infections comme l'endocardite maligne lente où le traitement par le mycolysat échoue, s'il en est comme les pneumococcies où ses effets sont encore douteux, il en est comme les infections à Staphylocoques, à Streptocoques, à Bacilles typhiques, paratyphiques ou B. Coli où les résultats sont souvent tout à fait remarquables, nettement supérieurs à ceux des vaccins ordinaires.

Je crois avoir été aussi objectif que possible et très modéré dans mes conclusions, relatant aussi fidèlement les échecs que les succès. C'est donc en toute impartialité et avec la pondération que donne une observation mûrement poursuivie pendant de nombreuses années que je crois pouvoir juger le traitement par le mycolysat digne d'être connu, d'être largement appliqué et d'être éventuellement étendu à d'autres infections telles que la dysentérie, la coqueluche, la gonococcie, la scarlatine, et notamment à leurs complications. Déjà des essais sont entrepris dans cette voie.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. GRATIA. *Bull. Acad. roy. Méd. Belgique*, février 1922; — (2) A. GRATIA. *C. R. Soc. Biol.*, 28 janv. 1922, t. 86, p. 276; — (3) BRUYNOGHE et MAISIN. *C. R. Soc. Biol.*, 3 décembre 1921, t. 85, p. 1120; — (4) A. GRATIA et D. JAUMAIN. *C. R. Soc. Biol.*, 25 février 1922, t. 86, p. 519; — (5) D. JAUMAIN. *C. R. Soc. Biol.*, 29 juillet 1922, t. 87, p. 790; (6) A. GRATIA et B. RHODES. *C. R. Soc. Biol.*, 23 février 1924, t. 90, p. 640; — (7) A. GRATIA et S. DATH. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 91, p. 1142; 1925, t. 92, p. 461; 1925, t. 93, p. 451; 1926, t. 94, p. 1267; — (8) R. LIESKE. *Morphologie und Biologie der Strahlenpilze*, Leipzig, 1921; — (9) SCHILLER. *Centralbl. f. Bakter.* 1923, t. 91; 1924, t. 92 et 94; 1925, t. 96; — *C. R. Soc. Biol.*, 24 juin 1924, t. 91; — (10) A. GRATIA. *Bull. et Mém. Soc. Nation. Chirurgie* (Paris), 5 mars 1930, t. 56, p. 344; — (11) BEZANÇON, DUCHON et DURUY, *Presse Médicale*, 1933, t. II, p. 1941.

M. HAIBE. — Messieurs, j'ai écouté avec un vif intérêt la communication de M. Gratia sur la dissolution des bactéries et ses applications pratiques. Je partage l'opinion que

les vaccins contenant des bactéries lysées constituent des préparations antigéniques plus efficaces que les émulsions microbiennes proprement dites. Depuis longtemps déjà, j'applique le procédé qui réalise l'autolyse des germes par le simple vieillissement des cultures à la couveuse et ensuite à la température du laboratoire. Les macérations ainsi obtenues contiennent les exotoxines et les endotoxines. Je pense que celles-là peuvent aussi intervenir dans le phénomène de la vaccination. Dans la pratique, les émulsions sont diluées à un degré suffisant pour provoquer, chez le malade, la réaction organique salutaire. Elles agissent rapidement et très efficacement dans les affections chroniques à microbes pyogènes, particulièrement dans les furonculoses qui se prêtent bien au contrôle de la valeur d'un vaccin. Legroux, de l'Institut Pasteur de Paris, procède à peu près de la même manière pour réaliser la lyse microbienne (*Presse Médicale*, 1933), mais cet auteur, redoutant la toxicité des cultures lysées, incorpore du formol à celles-ci. J'ai repris les expériences de Legroux sur les animaux, en partant de staphylocoques très virulents pour le lapin. Or, j'ai pu injecter jusqu'à 50 cc. des lysats correspondants dans le péritoine de lapins sans provoquer des manifestations toxiques chez ces animaux. Je pense que, dans les affections chroniques à microbes pyogènes, on peut obtenir des résultats tout aussi favorables en vaccinant le malade avec des autolyses microbiennes réalisées par simple vieillissement des émulsions.

M. BRUYNOGHE. — Messieurs, je ne vais pas discuter les résultats qui viennent de nous être rapportés. Je voudrais seulement demander à M. Gratia comment il explique la supériorité de ses lysats sur les émulsions microbiennes. Les résultats qu'il obtient sont étonnamment rapides. M. Gratia fait-il intervenir là un effet d'immunisation, ou bien est-ce tout simplement un effet de la saturation des cellules, ou bien encore, ces lysats s'opposent-ils éventuellement au développement des microbes? M. Gratia ne nous a rien rapporté qui explique le mécanisme de cette action.

Il nous a parlé de la question des toxines, des endo-

toxines, mais il a surtout travaillé avec des microbes qui ne sont guère toxiques. Obtient-il le même résultat lorsqu'il travaille avec le bacille de Shiga et les lysats de ce bacille sont-ils aussi dépourvus de toute toxicité?

M. GRATIA. — Pour ce qui concerne la comparaison des résultats, je reconnais qu'il y a là un domaine délicat. Je n'apporte mes résultats qu'après dix années d'expérience. Ils ne peuvent être formels comme ceux auxquels on arrive quand on travaille dans le laboratoire avec des tubes-témoins. C'est le caractère décevant de la thérapeutique que l'on doit se baser surtout sur des impressions. Ce n'est donc qu'après une très longue expérience, surtout en ce qui concerne les staphylococcies, que je me suis cru autorisé à vous présenter des conclusions d'ailleurs très modérées. Ma méthode de jugement a consisté uniquement à comparer la période antérieure au traitement à la période postérieure. J'ai constaté que des cas qui avaient résisté à tous les traitements et notamment à la vaccination ordinaire avaient été guéris rapidement; pas si rapidement cependant que semble le penser M. Bruynoghe: par exemple, des staphylococcies qui duraient depuis deux ans ont été, par l'application du traitement, définitivement guéries après six semaines. Je crois pouvoir considérer que les guérisons ainsi obtenues sont rapides et que cette période de six semaines a comme témoin la période de deux ans qui a précédé le traitement. Quand on n'a qu'un seul cas semblable, sans doute ne peut-on pas conclure; mais, quand on en a des centaines, on peut être quelque peu affirmatif. Je déplore encore une fois de n'avoir pas pu faire des recherches systématiques comparables, de n'avoir pas eu, comme je le disais tout à l'heure une salle de cas de fièvre typhoïde dont la moitié aurait été traitée par ma méthode et la seconde moitié par une autre méthode, mais c'est là une chose d'une réalisation très difficile. Voilà pour la première question.

Quant au mécanisme d'action, je n'ai pas pu l'étudier et je n'en ai aucune idée précise. Je n'ai pas voulu vous apporter ici un principe nouveau foncièrement différent

de celui de la vaccinothérapie courante; mais je crois vous apporter une méthode qui permet d'obtenir des antigènes microbiens en grandes quantités et sous une forme particulièrement active. Sous cette forme et sans qu'il soit nécessaire de prendre des précautions particulières on voit disparaître la toxicité des cultures que j'ai employées; ce sont des cultures sur gélose mises en suspension dans l'eau distillée et ne contenant donc pas les produits de culture toxiques tandis que pour les antolysats de cultures en bouillon tels que les prépare M. Haibe, on injecte la totalité, toxines comprises.

M. Bruynoghe pense que je ne me suis pas occupé de microbes toxiques. Je ne l'ai pas dit, mais j'ai essayé aussi le bacille diphtérique qui est le type des microbes toxiques. Or, par cette méthode, on peut injecter le lysat sans avoir aucune manifestation toxique même chez le cobaye. Par contre, pour le Shiga, l'émulsion reste toxique; la toxicité est cependant moins grande que celle du microbe tel quel. Il se marque là une différence entre deux microbes toxiques: l'un lysé n'est plus toxique tandis que l'autre l'est encore. Cela tient peut-être au fait que le bacille diphtérique sécrète surtout une exotoxine tandis que le bacille de Shiga produit peut-être une endotoxine outre son exotoxine.

M. Rodhain. — M. Gratia sait-il que la maison Bayer fabrique sous le nom de « Dysperos » un vaccin contre les dysenteries bacillaires qu'elle prétend être actif administré par la bouche? Il s'agit aussi d'un mycolysat. Je ne sais personnellement pas jusqu'à quel point cette méthode de vaccination est active; dans tous les cas, le fabricant la prétend efficace.

M. GRATIA. — Par quoi le microbe est-il lysé?

M. RODHAIN. — Par un champignon, dit le fabricant, mais il n'indique pas quelle est l'espèce employée.

M. BRUYNOGHE. — Le bacille de Shiga est beaucoup plus toxique que le bacille typhique et je pense que vous vous

trompez si vous considérez le bacille de Shiga comme un producteur de toxine. C'est par les substances constitutives que ce microbe est toxique et non par les produits d'excrétion.

Il est encore un point que je ne comprends pas très bien. Vous traitez de la sorte des pyélites et vous faites disparaître ainsi les bacilles de l'urine alors cependant qu'ils sont hors de la portée des substances immunisantes qui peuvent être libérées par votre vaccinothérapie.

M. GRATIA. — En réalité, ceci est du domaine clinique qui n'est pas le mien.

Il y a des cas de bacillecolurie qui ne semblent pas être particulièrement amendés par la méthode; ce sont précisément ceux où le trouble est en quelque sorte passif, c'est-à-dire que la bacillurie est due à un phénomène mécanique, qu'il se forme dans les bassinets, dans les voies urinaires une espèce de lac, un milieu particulièrement favorable à la culture du B. Coli; dans ces cas, le traitement est peu efficace. Dans les cas où on obtient un succès, on sent très bien qu'il s'agit de cas où le B. Coli arrive probablement par les viscères et crée une espèce d'état infectieux dont les microbes s'éliminent par les urines. L'effet est alors tout à fait différent: on traite la maladie à sa source et non plus à son embouchure. Il y a donc deux espèces de cas; on obtient peu d'effet dans les cas où la bacillecolurie résultant de troubles purement mécaniques se produit en somme dans un milieu extérieur; mais dans les autres cas où il y a une véritable infection tissulaire on obtient des effets incontestables.

M. HAIBE. — Puis-je demander à M. Gratia si le mycolysat donne des réactions locales ou générales?

M. GRATIA. — En général non, mais cela dépend; c'est encore un effet individuel. Il y a un fait assez frappant: vous pouvez injecter des quantités très considérables de mycolysat staphylococcique, par exemple, sans avoir de réaction locale ou générale. Dans certains cas, assez rares,

une sensibilité plus grande chez le malade détermine des réactions à la peau et même générales. On a des réactions plus vives quand on traite par le mycolysat streptococcique.

Avec le bacille typhique, il faut être plus prudent et n'injecter que des dilutions au dixième au maximum; l'indication de cette dilution est d'ailleurs arbitraire.

M. LE PRÉSIDENT. — A mon tour, je demanderai à M. Gratia un petit renseignement. N'a-t-il pas déterminé quelle espèce de Streptothrix il convient d'employer? Le choix de l'espèce utilisée est-il indifférent?

M. GRATIA. — Il y a certaines souches de Streptothrix extrêmement actives pour de nombreux microbes; d'autres sont actives pour quelques cultures seulement, d'autres enfin sont inactives. En pratique je les choisis empiriquement.

M. LE PRÉSIDENT. — Les différentes espèces n'auraient-elles pas au point de vue de la lyse des propriétés différentes et ne serait-il pas intéressant de déterminer laquelle est la plus favorable pour le bacille coli, pour le staphylocoque, etc.?

M. GRATIA. — Jusqu'à présent, je ne me suis pas engagé dans la voie botanique.

M. LE PRÉSIDENT. — Je suis certain, messieurs, d'être votre interprète lorsque je dirai que M. Gratia ne nous a nullement importunés par la longueur de sa communication et lorsque j'ajouterai que nous espérons qu'il récidivera avec succès (*Applaudissements*).

3. — Contribution à l'étude des tumeurs chez le chien, par MM. ANTOINE, Membre titulaire, LIÉGEOIS et VERSTRAETE.

Les animaux domestiques sont souvent porteurs de tumeurs. L'étude de celles-ci n'ayant pas toujours été faite d'une façon systématique, il nous a paru intéressant de la reprendre en nous servant des cas assez nombreux qui sont soumis aux consultations cliniques journalières de l'École de Médecine Vétérinaire. Cela nous permet d'ajouter une modeste contribution à un chapitre des plus intéressants de la pathologie comparée.

Au cours de l'année 1933, au service de clinique spécialisée pour la pathologie canine et féline, nous avons recueilli toutes les observations relatives aux tumeurs. Les commentaires qui vont suivre sont le reflet de nos constatations. Celles-ci nous ont permis d'établir quelques tableaux et quelques statistiques; nous les livrons comme n'ayant qu'une valeur relative (comme d'ailleurs toutes les statistiques); elles n'indiquent en quelque sorte qu'une tendance que des observations plus nombreuses, faites au cours des années qui suivront, viendront rendre plus stable ou plus évidente.

Le nombre de tumeurs du chat étant minime (15 au cours de l'année) nous n'avons pas estimé pouvoir en déduire des conclusions.

TUMEURS DU CHIEN.

Parmi les chiens que nous avons eu à examiner, 214 étaient porteurs de tumeurs, tantôt d'une tumeur, tantôt de plusieurs (5 à 6 chez le même animal), ce qui explique la discordance des chiffres entre le nombre de cas et le nombre de tumeurs).

Dans 189 cas, la nature de la tumeur a été diagnostiquée par l'examen microscopique, fait le plus souvent après l'ablation de la tumeur et dans quelques cas seulement après biopsie.

Dans 25 cas, la nature de la tumeur a été diagnostiquée