UNE ADMIRABLE RÉUSSITE DE BOTANIQUE APPLIQUÉE :

LES NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE

PAR

LE Dr JEAN HARPES

Vers 1935, Domagk avait revolutionné la thérapeutique médicale en introduisant, dans le traitement des maladies à pyogènes, les sulfamidés, corps chimiques déterminés, très actifs dans ces affections à germes qui provoquent la suppuration, tels les streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, méningocoques, gonocoques etc. La *Therapia magna sterillsans,* dont le créateur de la salvarsane, Ehrlich, avait rêvé, semblait réalisée. Une modification fondamentale du traitement de certaines maladies, réputées très réfractaires, telle la pneumonie franche aiguë, qui faisait encore beaucoup de victimes, la méningite à méningocoques, l'anthrax, l'érysipèle, l'ostéomyélite, la blennorrhagie était trouvée.

Mais, quelques années plus tard ce fut le miracle.

En effet, un des chapitres les plus brillants de l'histoire de la médecine allait se réaliser.

L'épopée de la pénicilline commence déjà en 1929. Le Dr. Alexandre Fleming s'occupait, dans son laboratoire de Londres, du contrôle d'une culture de staphylocoque, ce germe responsable du furoncle, de l'ostéomyélite etc. Il fut frappé par l'apparition, sur la surface d'une des cultures, d'une impureté, d'une espèce de gazon jaunâtre ; autour de ce gazon inopportun, il y avait un vide, un bord bien dessiné sur lequel ne poussait rien. Tout autre aurait flanqué en l'air cette éprouvette, mais le Dr.

Fleming se mit à conjecturer que si, à cette place, il ne poussait pas de germes de staphylocoque, il y avait quelque chose d'étranger, venu du dehors, et qui empêchait les bacilles de se multiplier, ou même les tuait. Après de multiples recherches, le corpus délicti fut identifié : une simple moisissure, venue du dehors, une spore s'était introduite dans la culture, y avait poussé et avait tué les staphylocoques. Il faut signaler que Fleming ne sut pas immédiatement déterminer la moisissure. Ce n'est que plus tard qu'il découvrit le malfaiteur, une spore du *Penicillium notatum.*

Les choses en restèrent là pendant une dizaine d'années.

Alors le professeur Florey, titulaire de la chaire de Pathologie d'Oxford, se souvint des recherches de Fleming. Si ce gazon jaune-verdâtre avait le pouvoir de détruire des germes dans une culture, ne pouvait-il pas avoir le même effet sur le corps humain? Florey et ses collaborateurs se mirent à cultiver des moisissures, opération difficile et longue. Ensuite, le résultat de ces expériences fut transmis à des chimistes. Il s'agissait de trouver le facteur déterminant qui avait provoqué la mort de la culture de staphylocoques. Après de multiples décantages et d'autres opérations chimiques, il restait un petit grain de poudre jaune, qui avait la faculté étonnante d'arrêter la croissance de microbes encore dans une dilution au 160 millionnième ; donc, un millier de fois plus actif que les sulfamidés. La nouvelle substance était prête, mais il fallait l'expérimenter sur le vif, découvrir sa toxicité pour l'organisme humain, enfin procéder à toute la vaste mise en scène de l'expérimentation clinique.

Deux groupes de souris de 25 individus furent infectés avec le streptocoque, microbe redoutable de l'infection des blessures. Un groupe reçut le nouveau corps en injection, l'autre fut abandonné à son sort, et dix-sept heures après l'inoculation tous les animaux témoins étaient morts, alors que les autres, traités préventivement, restaient vivants sauf un.

D'autres expériences semblables eurent des résultats pareillement favorables. Vers l'été 1941, le professeur Florey expérimenta la nouvelle pénicilline sur l'être humain, en choisissant des

cas désespérés. Même résultat ; tous les candidats à une mort prochaine survécurent.

Le temps était venu d'utiliser la pénicilline et de l'expérimenter sur une grande échelle ; mais la culture des champignons producteurs de la nouvelle substance était onéreuse. L'Angleterre était engagée sur plusieurs fronts; ce furent les Etats-Unis qui fournirent bientôt le matériel, les techniciens, et les sommes nécessaires à une expérimentation en grand dans les cliniques.

La pénicilline était l'arme puissante dans le traitement des blessures de guerre infectées, champ d'expérimentation idéal pour cette nouvelle panacée.

Des crédits militaires furent mis à la disposition des savants ; pour établir le dosage de la nouvelle substance, 21 cliniques et hôpitaux furent mobilisés en Grande-Bretagne ; l'expérimentation clinique avait lieu sous la surveillance médicale du Dr. Chester S. Keefer ; bientôt les bienfaits incroyables de ce nouveau médicament furent apparents. Des centaines et centaines de malades atteints de graves blessures infectées furent sauvés. Au fur et à mesure de l'activation de la production industrielle de la pénicilline, les indications «civiles» furent précisées et délimitées.

Qu'est-ce donc qu'un antibiotique et comment peut-on expliquer le mode d'action de ces corps ?

Depuis longtemps, les savants se sont préoccupés de trouver un moyen d'agir directement sur les micro-organismes qui causent les infections. C'est à Pasteur que l'on doit d'avoir découvert l'action antibiotique de quelques micro-organismes sur d'autres espèces, mais c'est vraiment à Fleming que nous devons la réalisation des antibiotiques dérivés des végétaux inférieurs.

Le mécanisme d'action des antibiotiques est très peu connu ; on peut néanmoins croire que directement ou indirectement, ils participent aux réactions fermentaires et aux oxydo-réductions. Dans le laboratoire, les antibiotiques ne se comportent pas tous de la même manière vis-à-vis des divers microbes sur lesquels ils agissent ; la plupart sont davantage bactéricides que

bactériostatiques. Ce sont des poisons protoplasmiques, aussi bien pour les micro-organismes que pour les cellules du sang et des tissus. La plupart ne sont pas spécifiques, agissant aussi bien sur les bactéries Gram-positives que sur les Gram-négatives[1]). D'autres, par contre, sont exclusivement bactériostatiques ; ils sont plus spécifiques et agissent sur certains micro-organismes et non sur d'autres. Mais quel est le comportement in vivo ?

L'expérience nous démontre que les résultats cliniques diffèrent fréquemment de ceux du laboratoire. L'action des antibiotiques fungiques n'est pas identique à celle des antibiotiques élaborés par les micro-organismes qui vivent habituellement dans l'organisme humain. Ces derniers nous offrent des exemples d'une remarquable spécificité; quelques auteurs ont démontré l'existence, dans plusieurs souches de bacilles *coli,* de substances bactériostatiques pour le bacille de Koch tellement actives que leur emploi dans la thérapie de la tuberculose est justifié. Dans l'organisme animal, il vit des milliards de bactéries de différentes

---

[1]) Comme on sait, pour distinguer les microbes pathogènes, il faut les examiner sous le microscope. De par leur forte réfringence les germes non colorés sont pratiquement invisibles. Il faut donc les colorer, et la méthode de Gram est un procédé assez sensible pour départager les pyogènes, c'est à dire les bacilles causant la suppuration, entre eux. Gram a remarqué que certains gardent le violet de Gentiane, alors que d'autres l'abandonnent de nouveau après lavage par l'alcool.

Par ce procédé les Gram-positifs (streptocoques, staphylocoques et pneumocoques) apparaissent d'un violet foncé sous l'oculaire. Les Gram-négatifs, comme par exemple les méningocoques, apparaissent d'un rouge rosé, colorés par le rouge neutre que Gram a ajouté à son procédé pour distinguer les corps bacillaires qui abandonnent de nouveau le violet.

La raison pour laquelle certains corps microbiens prennent et gardent la coloration au violet de Gentiane, et d'autres non, n'est pas exactement connue au point de vue biologique, mais il suffit de savoir que ce procédé a permis de classer ces microbes en deux grands groupes, dont les uns offrent la curiosité d'être sensibles à la pénicilline, alors que les autres sont attaqués plutôt par exemple par la streptomycine. Celle-ci forme donc comme le complément de la pénicilline.

espèces que nous avons tort de considérer comme de simples saprophytes ; on sait maintenant qu'elles synthétisent des amino-acides et des vitamines nécessaires au métabolisme, dont l'équilibre est lié à la qualité et à la quantité des populations microbiennes présentes.

Nous ignorons presque complètement quel est le retentissement, sur les fonctions bactériennes d'ordre strictement biologique, de l'emploi des antibiotiques, mais il est logique de croire qu'il ne soit pas sans conséquence, surtout si les doses sont trop fortes et prolongées.

D'autres faits nous font croire que les antibiotiques, bouleversant les rapports entre les microbes qui vivent en symbiose, non seulement modifient profondément le métabolisme organique, mais déterminent aussi des variations dans les caractéristiques biologiques des micro-organismes qui pourraient nous expliquer, du moins en partie, les phénomènes d'antibiotic-résistance et d'antibiotic-sensibilisation (Parodi).

Les antibiotiques déterminent, avec une grande probabilité, des altérations dans la structure du bacille comme il a été démontré avec le microscope électronique pour le bacille *subtilis*.

L'antibiotic-résistance est un des problèmes les plus graves et obscurs. Il y a des souches qui — in vitro — deviennent résistantes à des concentrations plus ou moins grandes d'antibiotique ; d'autres, par contre, qui ne peuvent pas s'accroître, sinon en présence de l'antibiotique : cela se voit surtout en employant la streptomycine. Mais il reste à voir si ces qualités de résistance — ou de biotisme — sont des caractères qui appartiennent à des souches déterminées, ou si, pour la même souche, ils sont réversibles dans des transplantations successives.

Le fait que la même souche peut être résistante à quelques antibiotiques, et non pas à d'autres plaide en faveur de l'hypothèse que la résistance ou la sensibilité soient des phénomènes strictement liés à la condition chimique du micro-organisme, et que pourtant elles soient réversibles et puissent être modifiées artificiellement ; il est même encore concevable que dans le même organisme le micro-organisme, auquel est destinée l'action

antibiotique d'un certain corps, soit présent à la fois sous la forme résistante et sensible.

Les antibiotiques, par le fait même qu'ils se dirigent exclusivement contre les micro-organismes, limitent leur action à la période aiguë, à l'invasion septique, de la maladie, tandis que l'influence est nulle ou presque nulle sur les manifestations chroniques qui prennent leur origine surtout de l'altération des tissus. Nous verrons, en parlant de la streptomycine, que cette particularité est surtout importante dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Revenons à la pénicilline.

La pénicilline est un acide organique dont les réactions chimiques mènent à la formation de sels et d'éthers.

Elle diffère des antibiotiques chimiques (dits antiseptiques) dans la manière dont s'exerce son activité antibactérienne. Son innocuité est due en grande partie à cette différence. Les antiseptiques chimiques sont généralement des poisons protoplasmiques, détruisant à concentration suffisante les leucocytes et les cellules des tissus en même temps que les germes.

La pénicilline par contre n'est pas un poison protoplasmique, mais agit comme substance antimicrobienne en s'attaquant à l'activité fonctionnelle de certains micro-organismes. Elle produit des modifications morphologiques de ces organismes en même temps qu'elle trouble leur activité biologique normale et leur reproduction.

Cette activité de la pénicilline, bien qu'élective, s'étend à un grand nombre de micro-organismes, et les limites n'en sont pas encore entièrement déterminées. Dubos a tenté d'expliquer l'action élective sur les Gram-positifs, en supposant que c'est le même groupe chimique, agent de la coloration par le Gram, qui serait responsable de la sensibilité à la pénicilline. Il ajoute que ceci concorde avec la théorie d'Ehrlich suivant laquelle les antiseptiques et les anticorps doivent leur activité à leur aptitude respective de réagir avec les groupes chimiques de la cellule bactérienne, connus sous le nom de récepteur.

La plupart des auteurs admettent uniquement une action bactériostatique de la pénicilline, mais certains chercheurs tendent à admettre que, dans des conditions favorables, la pénicilline est également bactéricide.

Gardner, en exposant des bactéries sensibles à des concentrations de pénicilline insuffisantes pour produire une inhibition complète, observa un accroissement marqué de la taille de ces organismes. En même temps la reproduction par scission était troublée et un grand nombre de bactéries étaient autolysées.

En l'absence de tests chimiques, le pouvoir antibiotique de la pénicilline (exprimé en unités) est déterminé d'après son action in vitro sur un micro-organisme témoin, bien déterminé, et cultivé dans des conditions rigoureusement constantes. On exprime le pouvoir antibiotique en unités par mg de substance.

Quelles sont les indications de la pénicilline à l'heure présente ? Je ne ferai qu'un court résumé des maladies auxquelles on destine le nouvel antibiotique :

Les septicémies (empoisonnement de sang grave). L'infection puerpérale, l'endocardite lente, le groupe des pneumonies (pn. franche aiguë à pneumocoques, à Friedländer, à streptocoques etc.). La blennorrhagie, l'abcès pulmonaire (voie d'accès par injections i. m. ou endobronchique, sur place ; enfin par aérosols, c'est à dire, vapeurs médicamenteuses à division moléculaire), la méningite purulente à méningocoques, la pleurésie purulente, la trombose des sinus, l'arthrite purulente, la gangrène gazeuse, le tétanos, l'anthrax, et toutes les affections à staphylocoques ; les infections des voies respiratoires supérieures, des voies biliaires, des voies urinaires. La plupart des maladies citées avaient avant l'apparition du nouvel antibiotique une mortalité très élevée. Même à l'époque des sulfamidés la pneumonie présentait encore 20 à 30 % de mortalité alors que maintenant celle-ci est devenue pratiquement nulle.

Comme indication relative il y a la syphilis, la diphtérie, la fièvre récurrente.

Donc, grosso modo, toutes les infections produites par des bacilles de la suppuration, coques et bâtonnets Gram-positifs.

Pour maintenir une concentration suffisante de l'agent actif dans le sang et les humeurs de l'organisme, il convient de fractionner les injections, c'est à dire de donner, en des temps rapprochés, de petites doses de pénicilline; par exemple, pour une dose totale de 200 000 unités par jour, dans la pneumonie, il convient d'injecter de 6 en 6 heures la dose de 50 000 unités de pénicilline.

Un grand avantage de la pénicilline est son manque absolu de toxicité. Des doses même de 10 millions d'unités par jour sont bien supportées. La plus petite dose quotidienne est de 100 000 unités. Le seul danger de cet antibiotique est son dosage insuffisant parce que dans ce cas des souches de bacilles pénicillorésistants peuvent se constituer. Il est évident que dans cet aperçu général, je ne peux pas entrer dans tous les détails de dosage, de manipulation et d'indication de la pénicilline. Je ne fournirai non plus des statistiques de guérison. Le fait est que certaines maladies, après la découverte mémorable de Fleming, ont pratiquement cessé d'exister. La pneumonie franche est aujourd'hui vaincue. On peut dire la même chose de la fièvre puerpérale, de l'érysipèle. La blennorrhagie traîtée au début guérit avec une seule injection.

*

Avant de parler de la streptomycine, disons quelques mots de la chloromycétine, dernier venu dans la série de ces corps nouveaux. La chloromycétine est un antibiotique extrait du *Streptomyces Venezuelae*. Cette substance présente diverses particularités :

1) elle a pu être synthétisée par les chimistes de Parke et Davis ;
2) elle est active per os et s'administre en capsules ;
3) elle n'est pas toxique aux doses thérapeutiques (250 mg toutes les 3 heures).

Elle est indiquée dans les brucelloses et la fièvre ondulante, dans les bacilluries (*coli* et Gram-négatif), dans les fièvres

typhoïdes et les salmonelloses, puis dans certaines affections à virus (pneumonie à virus, mononucléose, psittacose ou maladie des perroquets, maladie de Nicolas Favre ou adénite infectieuse).

Cet antibiotique est encore à l'étude. Mais, dès maintenant, on peut dire que la découverte de la chloromycétine constitue un progrès considérable dans la thérapeutique d'affections contre lesquelles nous étions quasi désarmés. Même remarque à faire au sujet de l'auréomycine, produite par une souche de *Str. aureofaciens,* découvert et étudié aux E. U. par Bryers, Wright, etc., depuis 1947, que je cite pour mémoire.

*

En 1944, alors que le problème de la pénicilline, envisagé sur les plans théorique et pratique, était résolu, une nouvelle découverte, celle de la streptomycine, fut réalisée par A. Waksman et ses collaborateurs au Department of Microbiology de la Ruttgers University. Antibiotique (c'est à dire facteur capable de retarder la croissance de bacilles, et d'inhiber leur reproduction) d'une puissance bactériostatique et bactéricide exceptionnelle, cette sécrétion d'*Actinomyces griseus* se révéla dans la suite efficace non seulement in vitro, c'est-à-dire dans le verre à essai, mais également in vivo, dans l'organisme vivant, à l'égard de bon nombre d'espèces microbiennes Gram-négatives, sur quelques germes prenant le Gram, et, particularité importante entre toutes, sur des bacilles acido-résistants[2]), tels *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis,* autrement dit, le bacille de Koch.

Sans pouvoir prétendre se substituer à la pénicilline, dont les effets sur les organismes prenant le Gram sont proéminents, la streptomycine s'offre comme un substituant thérapeuthique

[2]) L'acidorésistance est la particularité du bacille une fois coloré de ne plus se décolorer après application d'un acide fort, tel p. ex. l'acide azotique. Le bacille de la tuberculose est enveloppé d'une forte cuticule de cire, et c'est à cette coque que l'on attribue sa résistance à tous les toxiques microbiens utilisés jusqu'à l'heure actuelle. Il partage cette acidorésistance p. ex. avec le bacille de la lèpre, de Hansen, qui est son parent dans le groupe.

là où les sécrétions de *Penicillium notatum* et de *Penicillium chrysogenium* se révèlent inopérantes.

Cette découverte eut un grand retentissement. Elle fut le point de départ d'innombrables travaux pour la plupart effectués aux Etats-Unis, ayant abouti à d'intéressantes conclusions, se rapportant aux processus qui président à l'élaboration de la streptomycine, à ses propriétés générales, au spectre de son activité antibiotique selon les espèces microbiennes prises en considératon, à sa nature chimique, à son dosage in vitro et in vivo, à sa tolérance, et surtout à son activité chimiothérapique chez l'animal et chez l'homme (Levaditi).

Les investigations et expériences sont encore en cours. L'étude du problème streptomycine évolue rapidement.

Les recherches effectuées à la Ruttgers University ont commencé vers 1939. De nombreuses variétés d'actinomycètes avaient été examinées du point de vue de leur effet antibactérien ; 20 à 30 % d'entre eux avaient été trouvés actifs. Tous avaient été isolés de terrains (avec ou sans engrais), de fumiers, de tourbières, et d'autres sources mycotiques conservées depuis longtemps aux laboratoires. De telles investigations permirent d'isoler des antibiotiques plus ou moins efficients, et tolérés, dont quelques uns étaient destinés à être utilisés en pratique. On isolait de la sorte les antimicrobiens suivants (Waksman) :

1) l'actinomycine, fortement toxique ;
2) la clavicine, active contre les germes Gram-négatifs, mais mal tolérée ;
3) la fumigacine, faiblement antibiotique, mais bien supportée ;
4) la microsporine, à effet germicide à peine marqué ;
5) la streptothricine, principe éminemment antibiotique, quoiqu'offrant une certaine toxicité in vivo ;
6) la streptomycine.

Selon Waksman, l'isolement de la streptomycine doit être considéré comme le résultat de vastes travaux, d'analyses détaillées et de nombreux essais, auxquels de nombreux collaborateurs

ont participé. Une grande part du mérite revient à ces collaborateurs.

La streptothricine, élaborée par *Actinomyces Lavandulae,* fut découverte en 1942, par Waksman et Woodruff. Cet antibiotique se révéla intensément bactériostatique aussi bien in vivo que dans les tubes à essai, mais sa tolérance laissait à désirer ; au surplus, la streptothricine n'agissait pas sur certaines bactéries Gram-positives et -négatives. Ce furent là les principales raisons pour lesquelles les chercheurs de la Ruttgers University renoncèrent à l'étude approfondie de cet antibiotique et lui préférèrent la streptomycine. Enfin, cette dernière possède une puissance germicide hors ligne, même sur les mycobactéries acidorésistantes, et de plus, sa toxicité sur les animaux d'expérience est à peu près nulle aux doses expérimentées.

Ce qui détermina Waksman à porter sa préférence sur l'antibiotique élaboré par *Actinomyces griseus,* ce furent en premier lieu les effets curatifs enregistrés dans les infections expérimentales provoquées par *Proteus vulgaris, Bacillus mycoides,* et *Mycobacterium tuberculosis,* le germe de la tuberculose.

La décision fut prise ; on ne s'occuperait désormais que de la streptomycine, afin de fixer les conditions de son utilisation thérapeutique dans les processus infectieux engendrés par des microorganismes dont la vitalité est entravée par suite du blocage de l'équipement enzymatique présidant à leur division, et l'on songea naturellement aux possibilités de la préparation industrielle.

Mais voici que le même *Actinomyces griseus* élabore des principes antibiotiques autres que la streptomycine. Quelles riches sources de corps actifs que ces champ'gnons ! En fait, Reynolds, Schatz et Waksman viennent de montrer que *Actinomyces griseus* sécrète, dans certaines conditions, la griséine, active sur les Gram-négatifs et -positifs, quoiqu'avec un spectre antibactérien moins vaste que celui de la streptomycine. Or, il est intéressant de constater que des bactéries rendues résistantes à l'un de ces antibiotiques, ne le sont pas vis-à-vis de l'autre, ce qui démontre la spécificité relative de la streptomycine et de la griséine.

D'autre part, Whiffen, Bohonos et Emerson, aux Etats-Unis, démontrent qu'*Actinomyces griseus,* cultivé en flacons agités, élabore un autre antibiotique, l'actidone, agissant sur un certain nombre de levures et de champignons, et non pas sur des bactéries ; d'autre part, Kelner et ses collaborateurs constatent que des *Actinomyces,* tels qu'A-10, appartenant au groupe *Lavandulae,* et d'autres encore, jouissent également de propriétés antibiotiques.

Le champ des investigations apparaît donc immense. L'avenir nous réserve bien des surprises.

Voyons maintenant l'application en médecine de ce remarquable médicament qu'est la streptomycine, et permettez-moi d'insister sur une maladie qui me tient particulièrement à cœur, la tuberculose.

Comme je viens de signaler déjà à plusieurs reprises, la streptomycine s'adresse surtout aux maladies provoquées par des germes Gram-négatifs ; il y a des exceptions, comme pour la pénicilline. L'*Actinomyces griseus* appartient au groupe des Streptomycètes à mycélium aérien sporogène ; ensemencé sur des milieux appropriés, il se développe abondamment, soit en cultures au repos, soit en cultures en état d'agitation continuelle, pourvues d'aération automatique. Le milieu optimum, permettant au champignon l'élaboration de quantités élevées de streptomycine, est celui de Waksman, dont voici la constitution :

Glycose 10 g, peptone 5 g, extrait de viande 5 g, chlorure de sodium 5 g, eau 1000 cm^3.

Un certain nombre de facteurs interviennent dans la pousse d'*Actinomyces griseus* et l'élaboration de la streptomycine. La température d'incubation compatible avec la *pullulatio maxima* varie entre 22 et 28 degrés.

Le bouillon de Waksman, avant l'ensemencement, a un pH de 6, 5 à 7 ; au fur et à mesure de la pousse, le milieu s'alcalinise jusqu'à atteindre un pH de 8, 6 à 9.

Les techniques chimiques ont réussi à préparer la streptomycine à l'état cristallisé et débarrassée autant que possible des impuretés.

La production industrielle a été de suite poussée très activement aux Etats-Unis.

En 1945, à la suite d'interventions réitérées du corps médical, de l'Armée, de la Marine, la Food and Drug Administration obtint les priorités nécessaires pour la mise en œuvre des installations. Les plans furent établis et les constructions activées, avant même que les détails concernant les procédés de fabrication fussent connus.

3 500 000 dollars représentent le crédit engagé pour l'exécution de ces travaux. Le résultat pratique en fut qu'en 1946 on fabriquait déjà mensuellement 100 000 g de streptomycine purifiée, contre 3000 g en 1945. La mise en œuvre de 50 000 tonnes de produit brut et de 155 000 000 litres d'eau permit de préparer 114 kg de produit désséché par mois.

Des savants américains ont réussi à déterminer la constitution chimique de la streptomycine. Il n'est pas dans mon intention d'entrer dans des considérations détaillées, mais disons simplement que deux bases, la streptidine et la streptobiosamine s'associent pour donner lieu à la synthèse d'une molécule d'antibiotique. Enfin la formule brute de la streptomycine est C_{21} H_{39} N_7 O_{12}. De tels résultats semblent pleins de promesses quant à la synthèse, toujours possible, de la streptomycine.

Mais revenons aux aspects médicaux de la question, après ces digressions d'ordre chimique et botanique.

La streptomycine se prépare à partir de filtrats de cultures submergées. Elle se présente sous forme d'une poudre brune anhydre, qui doit demeurer à une température inférieure à 15 degrés et dont les solutions seront conservées à la glacière et préparées depuis moins de 24 heures pour pouvoir être injectées.

Les méthodes d'administration doivent être appropriées à chaque cas et dépendent du type, de la localisation et de la sévérité de l'infection. Le premier objectif est d'obtenir et de maintenir pendant un temps assez long une concentration suffisante de streptomycine dans les tissus.

Comme pour la pénicilline, les injections se font par voie intramusculaire ou souscutanée toutes les trois ou six heures.

Ingérée par voie buccale, la streptomycine s'élimine dans les selles, sans traverser les muqueuses digestives. La voie rachidienne est la seule qui permette d'obtenir une concentration suffisante dans le liquide céphalo-rachidien ; des injections intramusculaires doivent lui être associées pour maintenir cette concentration. Dans l'organisme la streptomycine diffuse dans le sang où sa concentration, pour un même dosage, diffère d'un malade à l'autre. Elle diffuse également dans le péritoine, la plèvre et la bile et s'élimine par l'urine.

La posologie est loin d'être uniforme, mais actuellement on est revenu des hauts dosages, et l'on estime qu'une dose journalière de 1,5 g permet d'obtenir les concentrations et effets que l'on attend. La durée du traitement atteint 3-4 jours pour la tularémie, 3-4 mois généralement pour la tuberculose ; elle est d'ailleurs à préciser pour chaque infection.

Des incidents et des accidents peuvent survenir pendant le traitement. D'abord, les injections sous la peau ou dans le muscle sont douloureuses. La streptomycine peut déterminer d'autres incidents, réactions fébriles transitoires, mais son principal inconvénient est qu'elle n'est pas dépourvue de toxicité vraie, contrairement à la pénicilline. Des accidents se produisent lorsqu'on injecte à l'animal des doses trop élevées.

Mais chez l'homme, l'administration prolongée, pendant plusieurs mois de 1 à 3 grammes de streptomycine par jour a provoqué, dans un nombre important de cas, un effet neurotoxique électif sur le nerf auditif. La diminution de l'audition, les tintements d'oreilles et surtout des vertiges et des troubles d'équilibre peuvent être assez graves pour obliger à interrompre le traitement. Après l'interruption ces symptômes régressent lentement. Mais dans ces derniers temps, les intoxications électives sur le système vestibulaire et auditif semblent bien plus rares ; on les a mises en rapport avec les impuretés de préparation des premiers produits venus sur le marché.

Si dès le début du traitement la concentration suffisante n'est pas atteinte, non seulement la streptomycine n'agit pas, mais les bactéries deviennent rapidement streptomycinorésistantes ; elles

échappent à l'action de l'antibiotique, même si plus tard de hautes doses sont injectées.

Les Américains ont reconnu que la streptomycine possède une action bactériostatique in vitro et in vivo sur de nombreux germes banaux, mais qu'elle ne saurait être substituée à la pénicilline ou même aux sulfamidés. Son action est surtout intéressante sur les infections causées par les bactéries Gram-négatives, rebelles à l'action des sulfamides et de la pénicilline.

Son effet est remarquable p. ex. sur la tularémie, cette infection assez récemment décrite, transmise par des lièvres ou autres rongeurs. La dose de 30 à 50 mg injectée par voie i.-m. toutes les 3 heures suffit pour amener la guérison dans 3 à 5 jours.

La méningite à bacille de Pfeiffer de l'enfant ne résiste pas à une injection unique de 25 à 30 mg.

Dans les infections à coli-bacilles des voies urinaires, l'administration de 1-2 g pendant quelques jours a été efficace.

La streptomycine est utilisée également contre la fièvre typhoïde, la fièvre ondulante, la peste, le choléra, la fièvre de Malte, les salmonelloses, les brucelloses, la méningite à bacilles de l'influenza etc.

Mais l'intérêt principal, à mon sens, de la streptomycine consiste dans le traitement actif de la tuberculose. En effet, jusqu'ici on n'a pas connu le remède spécifique contre cette maladie.

Les efforts remarquables de la thérapeutique dans les 50 dernières années, d'abord la découverte du germe en 1882 par Robert Koch, l'installation de la cure hygiéno-diététique, c'est à dire sanatoriale, par les Allemands Bremer et Dettweiler, le pneumothorax de Forlanini, enfin tout récemment, la chirurgie pulmonaire d'abord plastique de Sauerbruch et ses émules, en Allemagne, en France et en Angleterre, et hier encore la chirurgie excisionnelle par les opérateurs américains Overholt, de Boston, et Graham, du Massachusetts, s'inspirant à leur tour d'une technique que déjà en 1910 le chirurgien français Tuffier avait décrite, ont donné un renouveau au traitement de la tuberculose pulmonaire.

Est-ce que, ayant en main la streptomycine, nous avons enfin le remède spécifique contre la tuberculose? De nombreux travaux, des études cliniques minutieuses, une bibliographie énorme s'est accumulée depuis la découverte mémorable de Waksman. Mais nous ne sommes qu'au début.

A l'heure actuelle, les faits les plus nets, les plus tangibles sont ceux qui ont été observés au cours de la tuberculose expérimentale. Il convient surtout de citer la première expérience de Feldman et Hinshaw: Quarante-neuf cobayes ont été infectés avec une souche de bacilles tbc. de type humain entretenue au laboratoire. Le 42e jour, tous les animaux réagissent à la tuberculine et une biopsie du foie affirme l'existence de lésions tbc. Le lendemain, le traitement est commencé chez 24 cobayes, les autres servant de témoins. Toutes les 6 heures, une dose de 1,5 mg de streptomycine est injectée. L'expérience est poursuivie jusqu'au 167e jour. A cette date, alors que 70 % des témoins sont morts, 8 % des traités seulement ont succombé, 92 % ont survécu et parmi ces derniers, on a même pu constater que l'allergie tbc. a disparu, puisqu'ils ne réagissent plus à la tuberculine. Voilà l'observation princeps de Hinshaw, dont toutes les expériences consécutives ne sont que des résultantes.

En médecine humaine, Hinshaw a obtenu 53 améliorations sur 75 cas traités à la clinique Mayo. Tout d'abord, dans des cas de méningite tbc., il a observé que sur 7 malades, 6 ont répondu favorablement au traitement. 2 sont morts après un délai de 3-4 mois. 4 traités depuis plus d'un an étaient encore vivants, et cependant des bacilles de Koch avaient été constatés dans le liquide céphalo-rachidien avant le traitement, au moyen de l'examen direct ou après culture. Ce résultat était impressionnant, si l'on considère le fait qu'auparavant le diagnostic certain de méningite bacillaire équivalait à une condamnation à mort à bref délai. [3])

[3]) D'après une statistique récente, le professeur Etienne Bernard a su sauver 28 cas sur 100 méningitiques.

Les trois tuberculoses miliaires[4]) traitées n'ont pas guéri. Les malades sont morts de méningite tbc. Ils ont cependant répondu favorablement au traitement pendant 3 ou 4 mois ; dans l'un des cas, le nettoyage radiologique des lésions pulmonaires multinodulaires était indiscutable, mais à l'autopsie de ce malade les lésions subsistaient encore.

Les résultats en matière de tbc. pulmonaire sont les plus importants. Ils portaient sur 24 malades, bien choisis, atteints de tbc. pulmonaire chronique à un stade considéré comme irréversible. Hinshaw a obtenu des résultats favorables pour 19 d'entr'eux, dont l'état général et les symptômes fonctionnels se sont améliorés ; 3 n'ont pas été modifiés, 2 sont morts. Les radiographies prouvent qu'au début du traitement les lésions étaient bilatérales et excavées, et qu'un nettoyage des lésions s'est produit ; mais il est certain que les clichés ne révèlent pas d'effacements cavitaires et les malades sont restés bacillaires.

A six malades atteints de tbc. des voies respiratoires supérieures, de la trachée ou des bronches, la streptomycine a été injectée par voie i.-m. ou inhalée sous forme d'aérosols. Tous les 6 ont réagi favorablement au traitement et sont en bonne santé. Chez l'un d'eux, atteint de tbc. laryngée, les lésions des cordes vocales supérieures étaient bilatérales et, avant le traitement, une biopsie avait révélé l'existence d'une tbc. folliculaire typique. Depuis plusieurs années, le traitement est terminé, la lésion arrêtée dans son évolution, les cordes vocales ont repris leur aspect normal ; une seconde biopsie a été négative, tant à l'examen direct qu'après inoculation au cobaye.

Sur 14 malades atteints de tbc. rénale, 8 ont réagi favorablement au traitement ; 2 d'entr'eux ont guéri, et la tbc. des autres a été améliorée, mais non guérie complètement. En réalité, les résultats sont meilleurs que ne le fait supposer la statistique, car

---

4) La tuberculose miliaire est celle provoquée par le germe de la tuberculose propagée par le sang. Au niveau du poumon, il se localise dans les alvéoles pulmonaires ; l'inflammation présente à la coupe l'aspect d'un grain de mil et c'est pour cette raison que l'anatomiste français Bayle lui donna ce nom.

il s'agissait de tbc. rénales graves, accompagnées de lésions vésicales secondaires.

Sur le lupus, c'est-à-dire la tbc. cutanée, les résultats ont été moins probants. Une jeune malade, atteinte de scrofule, à lésions glandulaires ouvertes, a très favorablement réagi à la streptomycine. Des photographies ultérieures montrent la disparition des ulcérations.

Les autres formes de tuberculose traitées ont été des tbc. des sinus, du péritoine, du péricarde ; 4 cas de tbc. articulaire et osseuse ; toutes ont été améliorées. Malgré la brièveté de la description clinique, il est impossible, étant donné les formes et le nombre des maladies traitées, qu'il s'agisse là de coïncidences.

Si j'ai tellement insisté sur ce premier rapport de Hinshaw concernant l'expérimentation clinique de la streptomycine dans la tbc., c'est en raison de son importance primordiale, je dirai même providentielle ; tous les chercheurs ont depuis pris comme point de départ l'acquis de Hinshaw.

Est-ce donc que la streptomycine va modifier nos habitudes thérapeutiques ? Les principes qui sont à la base de la lutte antituberculeuse resteront-ils valables? Il me semble qu'il soit encore trop tôt pour conclure. On a, depuis ces expériences demeurées classiques, beaucoup expérimenté le nouvel antibiotique, surtout depuis que sa production industrielle s'est activée, et qu'il a plus abondamment coulé dans les cliniques d'Europe. Actuellement encore un gramme de produit coûte 125 frs. Si l'on songe que pour une cure sérieuse au moins 120 grammes sont nécessaires, on conçoit que le traitement impose une lourde charge aux caisses ou aux particuliers. Néanmoins il a été essayé dans de nombreux sanatoriums et cliniques, ou dans la pratique quotidienne des phtisiologues, et il a suscité un immense espoir parmi les phtisiques, les hôtes des sanatoriums.

Quelles sont, à l'heure actuelle, les indications précises de la streptomycine ? On est généralement d'accord pour la réserver aux formes fraîches de tbc. pulmonaire ou autre, aux formes exsudatives jeunes, miliaires ou autres ; les formes excavées, sclérotiques, fibreuses des phtisiques anciens lui résistent ; en

effet, elle n'a aucune action sur les cavernes installées, fixes. Une belle indication est, comme nous venons de le voir déjà, la tbc. laryngée, où la streptomycine fait des miracles ; la tbc. bronchique en est une autre.

La streptomycine prépare les cas à la collapsothérapie [5]) complémentaire et, comme nous vient de le démontrer brillamment une belle conférence du Dr. de Rham, chirurgien de Leysin, à la chirurgie pulmonaire.

La streptomycine produit un effet immédiat, vraiment spectaculaire, sur l'état général du tuberculeux. Elle abaisse la température, diminue l'oppression, relève l'appétit et provoque des gains pondéraux impressionnants ; elle diminue la toux, l'expectoration et produit un état euphorique très important pour la conduite de la cure sanatoriale.

Son action élective sur les formes jeunes de la tbc. pulmonaire, infiltrats précoces, essaimages pneumoniques, doivent nous inciter à découvrir les cas de tbc. pulmonaire aussitôt que possible, car à ces stades de début la maladie est éminemment

---

[5]) La collapsothérapie est le traitement de la tuberculose pulmonaire par la mise artificielle au repos par l'affaissement de l'organe. Environ au même temps que Koch découvrit le germe de la tuberculose, un médecin italien Forlanini de Padoue, créa les prémisses de cette thérapeutique. En introduisant de l'air dans l'espace pleural (espace virtuel compris entre la plèvre viscérale et la plèvre pariétale), il réussit à repousser le poumon malade et à le mettre au repos parce qu'il ne participait plus à la respiration. C'est le pneumothorax artificiel. La méthode a été heureusement complétée par la section des brides qui s'opposent à la rétraction du poumon, selon le procédé de Jacobéus.
Ce principe de collapsothérapie a pu être étendu au domaine chirurgical dans les cas où par l'adhérence des deux feuillets de la plèvre, le pneumothorax était irréalisable. D'abord par la section ou l'arrachement du nerf phrénique qui paralyse le diaphragme et le fait remonter de bas en haut en comprimant le poumon. D'autre part, une opération consiste à enlever les côtes ou fragments de côtes en regard des parties malades du poumon, qui s'affaisse et réalise ainsi le principe du pneumothorax. C'est la thoracoplastie de Brauer perfectionnée par Sauerbruch.

influençable par l'antibiotique ; il se peut que ce fait à lui seul va modifier de fond en comble la lutte antituberculeuse de l'avenir.

En attendant, le nouvel antibiotique est encore au stade de l'expérimentation et ses dernières possibilités ne sont pas épuisées.

Avant de terminer cet exposé, je veux encore rappeler qu'actuellement de nombreux champignons et autres végétaux inférieurs sont à l'étude, dans des instituts cliniques et biologiques, pour être éprouvés sur leurs vertus antibiotiques. Je ne tenterai même pas de les énumérer dans cet exposé succinct. Il faut, avant d'être admis dans l'arsenal thérapeutique, qu'ils passent le crible étroit de l'expérimentation clinique.

Enfin je ne voudrais pas manquer de relever deux faits qui sont illustrés par les pages qui précèdent : les grands progrès de la Science doivent souvent leur origine à d'étranges hasards, et d'immenses bienfaits peuvent découler pour l'humanité de travaux entrepris dans le domaine de la Science pure. La découverte fortuite de quelques spores venues du dehors dans une culture de bacilles a conduit à une série des plus belles réalisations médicales du vingtième siècle, et l'étude poussée de quelques humbles champignons a produit une révolution thérapeutique sans précédant dans l'histoire de la médecine.