



HAL
open science

Histoire du traitement curatif de la tuberculose pulmonaire au XXème siècle

Pierre Pradalié

► **To cite this version:**

Pierre Pradalié. Histoire du traitement curatif de la tuberculose pulmonaire au XXème siècle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01732590

HAL Id: hal-01732590

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732590>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

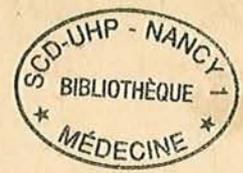
<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

187114

Double.

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 30



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

PRADALIÉ Pierre

le Vendredi 17 Mars 2000

**HISTOIRE DU TRAITEMENT CURATIF
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE
AU XXème SIÈCLE**



Examineurs de la thèse :

M. ANTHOINE	Professeur		Président.
M. GRILLIAT	Professeur)	
M. MARTINET	Professeur)	
M. POYETON	Docteur en Médecine)	Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY



Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (Biochimie et Biologie Moléculaire)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET
Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (Bactériologie, Virologie-Hygiène)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (Maladies infectieuses - maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (Médecine du travail et des risques professionnels)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (Médecine légale)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (Biostatistiques et informatique médicale)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (Hématologie)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(Génie biologique et médical)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (Cancérologie)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(Radiothérapie)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (génétiq ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

-

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN.

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A M. le Pr ANTHOINE,
Professeur de Pneumologie,
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques,
pour ses enseignements tant théoriques que pratiques,
pour avoir accepté de présider ce jury,
qu'il en soit remercié.

A M. le Pr GRILLIAT,
Professeur Émérite de Médecine Interne,
Chevalier dans l'Ordre National du Mérite,
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques,
pour avoir suggéré ce sujet sur l'histoire de la médecine,
pour ses conseils avisés et son expérience
qui ont guidé ce travail.

A M. le Pr MARTINET,
Professeur de Pneumologie,
pour ses enseignements,
pour avoir accepté de juger ce travail
ma reconnaissance lui est acquise.



A M. le Dr POYETON,
Docteur en Médecine,
pour sa confiance et ses conseils,
pour m'avoir montré la difficulté et la beauté de l'exercice en
médecine générale,
qu'il soit chaleureusement remercié.

A Chantal
avec tout mon amour

A Alice et Paul
nos enfants

A mes parents

Aux amis néocastriens



SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

INTRODUCTION

LA TUBERCULOSE JUSQU' AU XIX^{ème} siècle

1- La tuberculose pulmonaire de l'école de Cos à la fin du XVIII^{ème} Siècle

1-1 Données étiologiques et cliniques

- 1-1-1 École de Cos
- 1-1-2 Le monde Romain
- 1-1-3 La Renaissance

1-2 Thérapeutique

- 1-2-1 De la Grèce antique à la Renaissance
 - 1-2-1-1 *Traitement hygiénodététique*
 - 1-2-1-2 *Les autres traitements*
- 1-2-2 De La Renaissance au XIX^o siècle



2- Le XIX^{ème} Siècle

- 2-1 L'anatomopathologie
- 2-2 La bactériologie
- 2-3 L'immunologie
- 2-4 La radiologie
- 2-5 La maladie sociale

LES TRAITEMENTS DU XX^{ème} siècle

1- Le traitement sanatorial

1-1 Historique

1-2 Le Sanatorium

- 1-2-1 Définitions
 - 1-2-1-1 *Sanatorium*
 - 1-2-1-2 *Traitement hygiénodététique*
- 1-2-2 Le sanatorium
 - 1-2-2-1 *Architecture intérieure / extérieure*
 - 1-2-2-2 *Notions d'hygiène personnelle et communautaire*
 - 1-2-2-3 *La cure d'air et de repos*
 - A- Pourquoi?
 - B- Comment?

1-2-3 Exemple de Sanatorium lorrain: l'Hôpital Sanatorial Villemin

1-3 La climatothérapie

1-4 La cure diététique

2- La collapsothérapie

2-1 Historique

2-2 Physiopathologie

2-2-1 Principes de Forlanini

2-2-1-1 Immobilisation et repos fonctionnel

2-2-1-2 Compression du poumon

2-2-1-3 Modification des circulations sanguines et lymphatiques

2-2-2 Physiopathologie "moderne"

2-2-2-1 Poumon sain

A-Tension pulmonaire statique

B-Tension pulmonaire dynamique

2-2-2-2 Poumon lésé

2-2-3 Mode d'action de la collapsothérapie et des autres méthodes

2-3 Le pneumothorax thérapeutique

2-3-1 Principe et appareillage

2-3-2 Technique

2-3-2-1 Primo-insufflation

2-3-2-2 Réinsufflations

2-3-3 Indications et contre-indications

2-3-3-1 Indications

2-3-3-2 Contre-indications

2-3-4 Complications et obstacles au pneumothorax thérapeutique

2-3-4-1 Précoces

2-3-4-2 Tardives, les épanchements pleuraux

2-3-4-3 La bride pleurale: principal obstacle du pneumothorax

2-3-5 Le pneumothorax bilatéral

2-4- Les autres méthodes collapsothérapeutiques

2-4-1 La phrénicectomie

2-4-2 Le pneumopéritoine

2-4-3 L'oléothorax

2-4-4 La chirurgie thoracique

2-4-4-1 La thoracoplastie

2-4-4-2 Le pneumothorax extra-pleural

2-4-4-3 La chirurgie d'exérèse

3-L'antibiothérapie

3-1 Des extraits de plante à la pénicilline

3-1-1 Traitements empiriques

3-1-2 Notion d'antibioc

- 3-1-3 Sulfamides
- 3-1-4 Pénicilline
- 3-2 Traitements spécifiques antibacillaires
 - 3-2-1 Sulfamides et leurs dérivés
 - 3-2-2 Streptomycine
 - 3-2-2-1 historique
 - 3-2-2-2 données pharmacologiques
 - 3-2-3 PAS
 - 3-2-4 Isoniazide
 - 3-2-5 Pyrazinamide
 - 3-2-6 Ethambutol
 - 3-2-7 Ethionamide
 - 3-2-8 Rifampycine
- 3-3 Protocoles antibiotique
 - 3-3-1- Résistance bactérienne
 - 3-3-2- Les populations bactériennes
 - 3-3-3 Principes d'élaboration de régimes thérapeutiques efficaces
 - 3-3-3-1 Association antibiotique*
 - 3-3-3-2 Activité bactéricide rapide et puissante*
 - 3-3-3-3 Régimes thérapeutiques en deux phases*
 - 3-3-3-4 Traitements continus et discontinus*
 - 3-3-4- Les différents régimes standards
 - 3-3-4-1 Régimes standards à 12 mois*
 - 3-3-4-2 Régimes courts*
- 3-4- Approche actuelle

DISCUSSION

1- Conditions d'efficacité

- 1-1 Traitement sanatorial
- 1-2 Traitement antibiotique

2- Apports respectifs

- 2-1 Traitement sanatorial
- 2-2 Traitement antibiotique

3- Limites de chaque méthode

- 3-1- Traitement sanatorial
- 3-2- Traitement antibiotique
 - 3-2-1 Reconversion
 - 3-2-2 Baisse de la vigilance dans les pays riches
 - 3-2-3 Résistance bactérienne dans les pays pauvres

CONCLUSION

Introduction

L'histoire de la médecine, des maladies, des patients et des soignants est un thème bien peu abordé durant nos études médicales. La somme des connaissances scientifiques et techniques qui nous sont proposées laisse en effet peu de place à une vision rétrospective de notre activité médicale.

L'étude d'une pathologie, telle que la tuberculose, et de ses traitements, sur la période courte mais décisive que fut le XX^e siècle, permet de mieux appréhender le tournant radical observé durant ce dernier centenaire. De l'absence de traitement à la découverte de médications salvatrices, il s'est écoulé moins d'un siècle.

Le choix de la tuberculose pulmonaire (phtisie, consommation, peste blanche...) permet d'illustrer notre propos.

En effet, bien des fléaux ont atteint les sociétés du passé et ont décimé des populations entières; la tuberculose tient, dans ce sinistre bilan, une place à part.

Sa répartition mondiale au cours de l'histoire est un facteur marquant. Des médecins précolombiens jusqu'aux disciples d'Avicenne, en passant par les praticiens chinois et les thérapeutes de Cos, tous ont décrit les atteintes tuberculeuses. Sa sémiologie est en effet riche et très tôt accessible aux médecins. Les descriptions d'Hippocrate ou d'Arrétée de Cappadoce sont à tout point de vue remarquables et ô combien actuelles.

La phtisie entretient de plus avec l'inconscient populaire et intellectuel des relations pour le moins ambiguës.

Le roi de France est ainsi supposé guérir les écrouelles (adénite tuberculeuse chronique abcédée) des plus miséreux, en les touchant le jour de son sacre. Malgré le dit-pouvoir, nombre de souverains succombèrent à la phtisie. Ainsi Charles IX et Louis XIII périrent de ce mal en France; Richelieu aurait également été tuberculeux. Hors de France, la royauté ne protégeait pas plus: Jean XI, roi du Portugal, ou Henri VIII, roi d'Angleterre, furent atteints de tuberculose.

Mais la maladie marque probablement encore plus les esprits lorsqu'elle atteint les artistes. Ainsi, quelle ironie du sort que le décès de Molière, un soir de représentation du malade imaginaire, d'une hémoptysie d'origine tuberculeuse! Les noms de Balzac, Musset, Maupassant ou encore Mozart font partie intégrante de cette histoire. La maladie semble cultiver avec eux un lien particulier en

nourrissant leur oeuvre: comment ne pas faire un parallèle chez Kafka entre le mal qui ronge ses poumons et celui qui mine son esprit?

L'atteinte pulmonaire de cette maladie nous intéresse tout particulièrement.

Le poumon est, en effet, la porte d'entrée de la majorité des atteintes tuberculeuses extra-pulmonaires. La tuberculose passe donc en général par une atteinte pulmonaire primitive.

Enfin, la maladie de l'organe poumon a une connotation particulière: la respiration représente la vie. On utilisait ainsi dans la langue latine le même terme pour désigner le souffle vital et l'âme (anima, ae, f). Pousser son dernier souffle équivalait à rendre l'âme.

Le but de cette étude est donc de montrer l'élaboration et la succession des différents traitements curatifs de la tuberculose pulmonaire au XX^e Siècle.

Pour ce faire, nous exposerons l'état des connaissances à l'orée du XX^e siècle sur l'origine du mal et son traitement.

Nous traiterons ensuite de chaque méthode thérapeutique, en les développant successivement.

Enfin, nous tenterons de montrer comment ces techniques se sont succédées, en soulignant leurs apports et leurs limites .

Cette dernière partie nous permettra d'expliquer l'avènement de l'antibiothérapie, mais également d'en préciser les limites.

LA TUBERCULOSE JUSQU'AU XIX^{ème} siècle

1- La tuberculose pulmonaire de l'école de Cos à la fin du XVIII^{ème} Siècle

1- 1 Données étiologiques et cliniques

La tuberculose pulmonaire est depuis longtemps décrite chez les Chinois, les Hindous; on en trouve également des représentations iconographiques dans l'art précolombien (Ref. 1). Mais les témoignages les plus précis qui nous soient parvenus sont, sans aucun doute, ceux d'Hippocrate et de l'Ecole de Cos (400 av. JC). A cette époque, la phthisie ou consommation sont des termes génériques, décrivant toutes les causes de suppuration pulmonaire (dont celle qui nous intéresse).

1-1-1 École de Cos

Hippocrate (460-377 avant JC) est à l'origine du Corpus Hippocratique, médecine basée sur l'observation.

La différence majeure entre la médecine hippocratique et celles qui l'ont précédée tient dans l'absence d'interprétation divine des maux. La pathologie est décrite, sans qu'on essaye de la relier à un sens magique, religieux ou philosophique (Ref. 2). On tente par ailleurs d'expliquer les maladies, en s'appuyant sur la théorie miasmatique. Le point commun à tous les malades est l'air. Lorsqu'il est souillé par des miasmes (**miasma**: "souillures, émanations dangereuses"), qu'il est présent en quantité excessive ou insuffisante, il entraîne la pathologie.

"Il n'existe pour toutes les maladies qu'une seule et même cause: c'est le pneuma (l'air)". (Ref. 3)

Cette théorie est appuyée par la croyance en une circulation aérienne dans les artères qui va ainsi distribuer à l'ensemble du corps l'air "souillé". (Ref. 3)

Il est donc licite de se protéger, non pas du malade lui-même, mais de l'air qui l'entoure. La notion de contagion dans le sens transmission de la maladie d'un individu à l'autre n'existe pas.

Hippocrate émet cependant l'hypothèse d'un autre mode de transmission de la phtisie, puisque son célèbre aphorisme "un phtisique naît d'un phtisique" va affirmer durant près de vingt siècles le caractère héréditaire de la transmission de ce fléau.

Mais le médecin qu'il est possède aussi l'art de la description des signes cliniques. Voici notamment un passage Des Maladies où l'on pourra apprécier sa richesse sémiologique :

" quand on est pulmonique on rend des crachats épais, verts, douceâtres, qui agacent les dents; on tousse, on sent des douleurs à la poitrine, au dos, on entend un sifflement dans la trachée. Le gosier est sec, le fond en est rouge. Le son de la voix est cassé. Les pieds s'enflent, les ongles deviennent crochus, les extrémités supérieures sont grêles. Le malade trouve le crachat d'un goût détestable quand il passe par la bouche. Il tousse surtout le matin et dans la nuit, quoiqu'il tousse aussi dans la journée. Cette maladie attaque plus les personnes jeunes du sexe que les vieilles.

Lorsqu'on perd les cheveux, qu'ils tombent comme cela arrive aux personnes qui relèvent de la maladie, que le crachat jeté sur les charbons ardents répand une odeur fétide, ce sont des signes qu'on mourra dans peu, que la diarrhée emportera le malade." (Ref. 4)

Sa vision de la pathologie lui fait même entrevoir l'unicité de la maladie tuberculeuse comme on peut en juger sur la citation suivante:

" ... c'est alors une phtisie cachée sur les vertèbres, avec abcès ossifluents qui viennent s'ouvrir à la hanche..." (référence aux coxalgies tuberculeuses et au mal de Pott) (Ref. 4).

Il est probable que le rapprochement entre atteinte pulmonaire et atteinte osseuse est dû à la similitude de l'aspect du visage, au caractère évolutif lent des affections ou à l'atteinte progressive de l'état général. La richesse de l'observation clinique et la justesse du rapprochement n'en sont pas moins remarquables pour l'époque.

1-1-2 Le monde romain

Plus tard, Arrétée de Cappadoce (200 après JC) fait également une description clinique extrêmement précise de la phtisie et on en retient en particulier la notion de faciès phtisique:

" ... le nez est anémié, pointu, les pommettes saillantes et empourprées, les yeux caves, transparents, brillants; la face est pâle, décharnée, quelquefois comme bouffie, livide. Les lèvres sont tendues sur les dents comme dans le rire. L'aspect de ces malades rappelle en tous points celui des cadavres..." (Ref. 5)

Galien, à la même époque, reprend les écrits hippocratiques sur la corruption de l'air, en y ajoutant une notion de terrain prédisposant au développement de la phtisie .

"... suppose que l'air ambiant contient certains germes de pestilence et que parmi les corps qui y participent certains sont pleins de résidus divers qui tomberont bientôt en putréfaction tandis que les autres sont libres de tels résidus et propres.

Suppose aussi que dans les premiers (les hommes) il y a obstruction des conduits, c'est à dire pléthore, et qu'ils mènent une vie aisée avec excès de nourriture, de boisson et de plaisirs sexuels, accompagnés d'inévitables désordres digestifs. Les autres, propres et sans résidus, se portent bien et jouissent d'une transpiration salubre à travers les conduits qui ne sont pas obstrués ni resserrés, s'exercent convenablement et suivent un régime sobre.

En admettant tout cela, lequel de ces corps sera le plus affecté par l'air corrompu qu'ils respirent?..." (Ref. 6)

Il ajoute deux autres facteurs que sont l'eau et l'alimentation. Ainsi il semble se rallier, de ce fait, à la théorie anti-contagionniste.

Mais lorsqu'il aborde le mode de propagation de la maladie et qu'il prône l'isolement des phtisiques ("periculosum est consuescere cum his qui tabe tenentur." il est dangereux de fréquenter les phtisiques), il semble avoir l'intuition de la contagion, tout en restant fidèles aux théories hippocratiques.

La transmission des théories va se faire jusqu'à la Renaissance sans grande modification . Les principes acquis restent les mêmes: théorie miasmatique ou humorale, transmission héréditaire, pronostic sombre.

1-1-3 La Renaissance

Frascator de Vérone (1483-1553) est le premier à proposer la notion de contagion. Sa thèse, développée dans De contagione et contagionis morbis (Venise 1546), va révolutionner la notion de maladie infectieuse. Il l'applique primitivement à la syphilis qui dévaste l'Europe à cette époque mais étend la notion à l'ensemble des maladies infectieuses dont fait partie la phtisie. (Ref. 7)

" .. comme son nom l'indique la contagion est une infection passant d'un individu à un autre. Pour qu'il y ait contagion, il faut toujours deux facteurs, soit deux individus différents, soit deux parties contiguës d'un même individu. L'infection est absolument la même pour celui qui a reçu et celui qui a donné la contagion: aussi disons-nous qu'il y a eu contagion quand un même virus a touché l'un et l'autre individu."

(Livre I Chapitre I)

Il aborde également les différents modes de contagion:

" Les contagions présentent trois classes distinctes fondamentales:

- 1- les contagions infectant par le contact seul
- 2- les contagions infectant par le contact seul et de plus faisant un foyer qui par lui-même peut répandre la contagion: telles sont les spores, la phtisie, les aires, l'éléphantiasis et les affections du même genre. J'appelle foyer (fomitem): les vêtements, les boiseries et autres objets analogues qui sains par eux-mêmes, sont cependant aptes à conserver les premiers germes de la contagion et à devenir par eux-mêmes causes d'infection.
- 3- Enfin il y a une autre classe de contagions qui infectent non seulement par le contact seul et l'intermédiaire d'un foyer, mais encore à distance. Tels sont: les fièvres pestilentés, la phtisie, certaines ophtalmies et ces exanthèmes qu'on appelle variole et autres affections semblables."

(Livre I chapitre II)

Il identifie un germe appelé "virus" ou "séminaria" imperceptible à nos sens mais qui, par l'entremise d'un vecteur, va pouvoir infecter autrui.

"...si donc l'air fait entrer en nous de simples vapeurs, ce n'est pas de la contagion et la maladie n'est pas contagieuse, à moins qu'il ne se fasse une putréfaction profonde et close... Mais si par l'air des germes de contagion sont envoyés immédiatement sur un premier individu, on dit que la contagion a été reçue de l'air et apte à passer dans un autre car cet autre a reçu le même virus que l'air lui-même a gagné."

(Livre I chapitre VII)

"La cause la plus puissante de ces contagions qui nous viennent du dehors est l'air, quoique rien n'empêche qu'elles viennent de l'eau, des marais ou d'autres sources."

(Livre I chapitre XI)

Cette révolution scientifique et conceptuelle devra encore s'affirmer, mais à partir de cette date, on en observe des applications pratiques. En 1699, l'Ufficio dei Conservatori de Lucques (Toscane) oblige à la déclaration obligatoire des phtisiques, à la destruction des objets leur ayant appartenu et à la destruction de leurs vêtements.

En 1737, un nouveau décret incite à regrouper les phtisiques dans un local spécial en leur interdisant l'accès à l'hôpital local. Suivent en 1751 et en 1782 deux édits, espagnol (Sous Ferdinand VI) et italien (sous Philippe IV), promulguant la phtisie comme maladie à déclaration obligatoire, obligeant à la destruction de la literie et des vêtements, à la désinfection des locaux et à la mise en place de règles de quarantaine. (Ref. 8)

Les idées évoluent mais leur acceptation est difficile. Il fallut ainsi encore près de trois siècles de débats contradictoires souvent violents pour que l'on admette cette thèse.

1-2 Thérapeutique

1-2-1 De la Grèce antique à la Renaissance

D'un point de vue thérapeutique, de multiples voies sont depuis longtemps explorées.

1-2-1-1 Traitement hygiénodiététique

Les anciens évoquent déjà les bienfaits de l'association repos, changement d'air et régime alimentaire, qui seront au milieu du XIX^e siècle, les bases du traitement hygiénodiététique.

Hippocrate dit ainsi:

" ... se bien nourrir, peu d'exercice, s'abstenir du commerce des femmes, ... après avoir recouvré la santé on continuera à se garantir du froid, du chaud, ... promenades modérées après le repas, sans fatiguer le corps."

Le régime alimentaire est volontiers lacté (lait d'ânesse, lait de chèvre), riche en viandes et doit comprendre du vin qui, de tout temps, est considéré comme bénéfique pour le phtisique.

Le changement d'air est conseillé mais il n'existe pas de climat idéal proprement dit. Pour Celse, "quand le malade en a la force, il doit entreprendre de longues navigations et changer de climat" (Ref. 1). Galien pour sa part, prône des séjours sur les pentes du Vésuve. L'héliothérapie s'intègre dans ce contexte, le malade devant s'exposer directement aux rayons du soleil.

1-2-1-2 Les autres traitements

Les thérapeutiques adjuvantes sont diverses associant des médications d'origine végétale (balsamiques, astringents, diurétiques, opiacés...), d'origine minérale (soufre, arsenic...), d'origine animale (broyât de poumon de loup pour Pline, de cerf pour Galien...).

La saignée est décrite par Galien dans un but décongestionnant.

1-2-2 De la Renaissance au XIX^e siècle

Les traitements, de la Renaissance au début du XIX^e siècle, reprennent les mêmes principes.

S'y ajoutent de nouvelles médications telles la digitale, la ciguë et, dans le traitement des hémoptysies, les dérivés de l'ergot de seigle.

La saignée garde une place de choix et est couramment pratiquée.

Les sels minéraux ont également leur heure de gloire avec l'utilisation successive de l'arsenic, du mercure, des sels de cuivre, des sels d'or (Koch) et d'argent, ou encore des sels de calcium.

Toutes ces méthodes sont régulièrement utilisées de façon empirique sans qu'aucune ne fasse la démonstration d'une efficacité supérieure à l'autre. Les phénomènes de mode semblent bien souvent l'emporter sur l'évaluation scientifique de l'efficacité d'une drogue. Ainsi le mercure utilisé dans les atteintes cutanées de la syphilis voit son champ d'action s'étendre à la tuberculose.

On voit par ailleurs se développer des thérapies que l'on peut qualifier de loufoques, dangereuses, ou dont le bien fondé semble très éloigné de valeurs dites médicales. En voici quelques exemples:

- S'appuyant sur le principe de l'alimentation lactée du phtisique, certains recommandent la consommation de lait de femme directement à la tétée. Les excès susceptibles d'en découler sont même encouragés puisque Rozière de la Chassagne écrit:

"... parmi les moyens de guérison de la phtisie... c'est de faire coucher les malades avec leurs nourrices ou de jeunes filles... l'effet bénéfique est dû à une émanation du corps de ces jeunes filles qui s'insinue par les pores absorbans dans le corps du malade épuisé et le ranime, au détriment de la jeune personne qui dépérit insensiblement..." (Ref. 1)

On décrit aussi:

- l'ingestion de certaines variétés de lézards
- l'utilisation d'acide salicylique ou de l'acide prussique
- Laennec prônait la vie en atmosphère marine artificielle obtenue à l'aide de varech et de goémon frais
- le magnétisme (cf. image 1)
- le transfert de médicaments et de métaux par ionisation (cf. image 2)

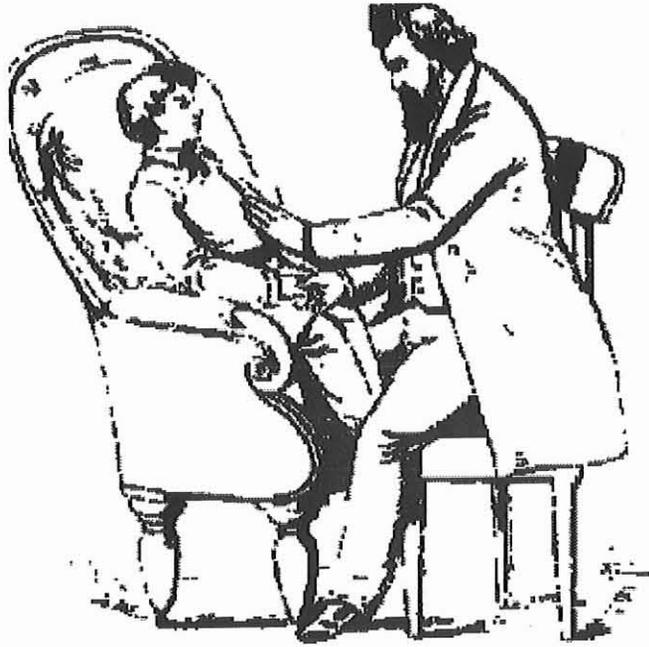


image 1 (Ref. 9)

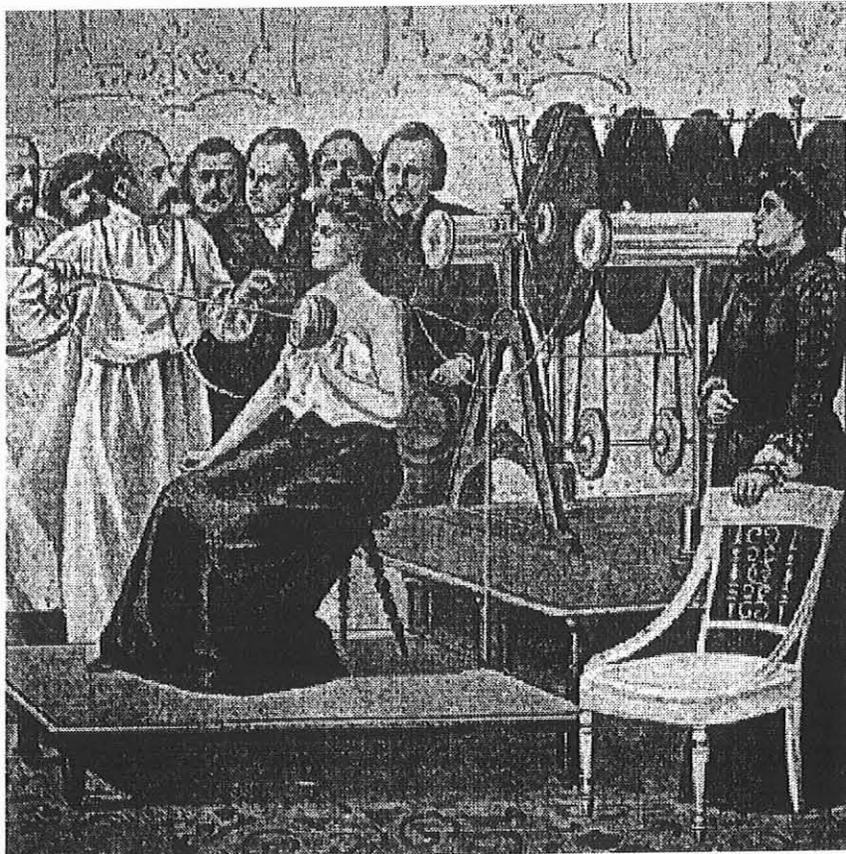


image 2 (Ref. 10)

Les errements thérapeutiques et les abus qui en ont découlé expriment le désarroi et l'impuissance des soignants vis à vis de la tuberculose pulmonaire. Il faut avouer qu'à l'aube du XIX^e siècle, il n'existe pas de traitement curatif de la phtisie. Seules quelques médications symptomatiques peuvent être parfois efficacement proposées mais sans action sur l'origine même du mal.

Les connaissances acquises sur la phtisie sont donc les suivantes à l'aube du XIX^e siècle:

- description sémiologique précise mais la tuberculose pulmonaire est encore souvent confondue avec les autres causes de suppuration bronchique (bronchectasies, abcès...)
- notion de transmission héréditaire et théorie humorale
- terrain prédisposant
- émergence de la notion de maladie contagieuse remettant en cause les doctrines hippocratiques
- absence de traitement efficace.

2- Le XIX^e siècle

Il faut reconnaître aux savants de ce siècle le courage de s'attaquer à des théories admises depuis près de deux mille ans. Le XIX^e siècle voit l'avènement de la biologie, de l'anatomie, de l'anatomopathologie, de la bactériologie. Les découvertes scientifiques foisonnent, favorisées par le développement des dissections, des sciences expérimentales et l'apparition du microscope. Il est donc difficile ici de citer et d'aborder le travail du plus grand nombre : aussi nous limiterons-nous volontairement aux personnages qui nous paraissent les plus remarquables.

2-1 L'anatomopathologie

Bayle (1774-1816) fait pour la première fois de la phtisie une maladie spécifique à localisation multiple. La lésion de base est le tubercule, elle est caractérisée par le caséum. Il nie la théorie contagionniste et décrit six sortes de phtisie.

Élève de ce dernier, Laennec (1781-1826), maintenant considéré comme le père fondateur de l'anatomo-clinique, est également à la base de la phtisiologie moderne.

D'un point de vue anatomopathologique, il affirme l'unicité de la maladie en reliant les différents types de lésions tuberculeuses que sont la matière tuberculeuse grise, jaune, et la caverne. Chacune correspond à un stade différent de l'atteinte. Il intègre également la notion d'alvéolite aux lésions spécifiques, notion qui l'opposera aux théories de Virschow durant la seconde moitié du XIX^e siècle.

Son ouvrage majeur, Traité de l'auscultation médiate (1819-1826), révolutionne la clinique thoracique. Il développe, à partir de 1818, l'auscultation thoracique à l'aide d'un cylindre de papier roulé puis d'un cylindre de bois. Il distingue ainsi les bruits du cœur du murmure vésiculaire et publie le premier document de référence de sémiologie auditive. Cette technique, couplée à celle de la percussion mise au point par Auenbrugger, permet l'affinement de la sémiologie cardio-pulmonaire. (Ref. 11)

Il décrit enfin, lors de ses observations, de nombreux cas de lésions tuberculeuses pulmonaires spontanément guéries chez des patients décédés d'une cause toute différente. La notion de maladie incurable est ébranlée.

Il adhère, comme son maître, à la théorie non-contagionniste.

2-2 La bactériologie

Parallèlement se développe la bactériologie et c'est avec Pasteur (1822-1895) que le principe de contagion par des agents microscopiques va trouver l'un de ses meilleurs défenseurs. S'opposant à la théorie de la génération spontanée de Pouchet, il prouve l'ubiquité de la vie microbienne.

Il démontre la notion de contagion pour un certain nombre de pathologies (maladie du vers à soie, du charbon des moutons...) et développe une technique d'immunisation par injection de bacilles affaiblis: la vaccination.

Jean-Antoine Villemin, médecin de Pasteur, présente également la nature infectieuse de la phthisie. S'appuyant sur l'expérience de Laennec, de Klencke, et de bien d'autres, il prouve en 1865 le caractère inoculable de la phthisie chez le lapin, sans cependant en isoler l'agent étiologique. Il est également l'auteur de descriptions précises de l'aspect caractéristique du tubercule .

Il est intéressant de citer Klencke qui dit en 1843 :

"... des cellules tuberculeuses préparées préalablement ... furent introduites dans la veine jugulaire d'un lapin qui, sacrifié six semaines après, présenta une tuberculose étendue du foie et du poumon. Ce lapin servit ensuite à inoculer une corneille; mais sans que l'on espéra ni qu'on obtint des résultats..." (Ref. 12)

Pourquoi n'est-il pas allé plus loin?

Cette citation n'est pas là pour diminuer la valeur du travail de Villemin à qui revient, tout le mérite de sa découverte, mais simplement pour illustrer comment la science se construit de manière lente et cumulative. Ainsi la contagion, opposée aux théories humorales et à la transmission héréditaire, avait-elle été pressentie par Galien (cf. plus haut), sans qu'il ait pu en faire la démonstration.

Il restait encore à identifier l'agent responsable et c'est à Robert Koch (1843-1910) que revient le mérite de son isolement en 1882. Son inoculation reproduit expérimentalement la maladie et il est retrouvé dans toutes les types de tuberculose, prouvant par là l'unicité de la tuberculose autour d'un germe unique: le Bacille de Koch (BK).

2-3 L'immunologie

L'immunologie connaît avec Pasteur et sa méthode de vaccination des débuts fort prometteurs.

On tente d'appliquer à la phtisie des principes similaires et l'on voit dans la lymphe de Koch isolée en 1890 le remède miracle à la maladie (sérum obtenu à partir d'un filtrat de culture de bacilles tuberculeux stérilisé à 100°C).

Mais l'on se rend vite compte de son inutilité thérapeutique. En revanche l'intérêt diagnostique de ce sérum apparaît comme majeur, puisqu'il provoque, lors de son injection, une réaction locale et générale chez tout sujet précédemment en contact avec le bacille. Il est par contre sans effet chez le sujet sain. La tuberculine, mettant en jeu une immunité à médiation cellulaire, voit son application comme méthode de dépistage à partir de 1907 avec la cuti-réaction et en 1908 avec l'intradermo-réaction.

La mise au point d'un vaccin efficace pose plus de problèmes qu'avec d'autres types bactériens. Les tentatives d'immunisation par des bacilles tuberculeux tués chimiquement échouent.

C'est le succès d'Albert Calmette (1863-1933) et Camille Guérin (1872-1961) qui, reprenant la loi de Marfan (1906) selon laquelle une infection tuberculeuse de faible intensité protège contre une réinfection bacillaire, isolent une souche avirulente mais immunologiquement compétente d'origine bovine.

Le premier essai chez l'enfant a lieu en juillet 1921, c'est un succès. La réputation du B.C.G. est cependant entachée durant de longues années par le drame de Lübeck. En mai 1930, une erreur de manipulation est à l'origine de l'absorption, à la place du vaccin, de bacilles humains virulents par 252 enfants. Les conséquences sont dramatiques puisque 71 enfants décèdent. Les opposants à la méthode se déchaînent alors et il faudra de nombreuses années, malgré le rétablissement de la vérité lors du jugement porté en 1932, pour que les doutes soient complètement levés.

L'efficacité de la vaccination s'affirme cependant. Elle devient obligatoire en France par la loi du 5 janvier 1950, complétée par le décret du 5 mai 1964.

2-4 La radiologie:

Il faut en outre évoquer les progrès des sciences physiques et en particulier la découverte des rayonnements.

Roentgen découvre en 1895 les rayons X capables d'impressionner une plaque photographique au travers d'un corps opaque. Les applications médicales qui en découlent seront fondamentales.

La radiologie pulmonaire permet au praticien de visualiser les différentes atteintes pulmonaires et l'on doit à Bouchard à partir de 1896 les premières descriptions d'épanchements pleuraux, d'infiltrats, de cavernes tuberculeuses.

L'amélioration progressive des techniques avec l'ampoule de Coolidge (1914-1918) et la mise au point des tomographies (A. Bocage, 1922; Ziedses des plantes, 1931 (Ref. 13); Grossman 1938) permet de déceler des anomalies infra-cliniques ou peu perceptibles sur le cliché pulmonaire classique.

Elle permet aussi de dépister, d'affiner les diagnostics et de suivre l'évolution des atteintes pulmonaires.

L'oeil du médecin "franchit" la paroi thoracique pour visualiser le poumon malade.

2-5 La maladie sociale

Il est un facteur sur lequel la science seule ne peut influencer, c'est le concept de fléau social. La tuberculose, maladie de la misère, favorisée par la malnutrition, la promiscuité et le manque d'hygiène semble une conséquence néfaste de l'industrialisation du XIX^e siècle.

Bien que connues depuis très longtemps, les épidémies tuberculeuses évoluent jusqu'alors de façon relativement sporadique et autonome.

Le XIX^e siècle, en revanche, voit des populations jeunes et bien portantes quitter les campagnes pour se rendre à la ville et faire ainsi le lit d'une maladie qui se généralise en milieu urbain. La rançon de la révolution industrielle semble passer par l'exposition du plus grand nombre à ce mal.

Elle est de plus l'image même de la pathologie honteuse que l'on cache, le frère ou la fille pâle, malingre, que l'on évite de présenter, dont on étouffe la toux rauque et que l'on envoie au sanatorium au mieux pour l'isoler et lui faire espérer un salut hypothétique, au pire pour le soustraire à la vue d'autrui. Elle crée et défait les alliances familiales, compromet les mariages, mine les amitiés.

Heureusement, nombreux sont ceux qui refusent ce fatalisme et qui tentent de lutter contre la "peste blanche", par l'amélioration des conditions de logement, d'alimentation, par l'éducation à l'hygiène élémentaire, par la mise en place de dispensaires et de campagnes de dépistage à tous les niveaux, afin de la faire reculer.

Les principes scientifiques ainsi établis et qui régissent le tournant thérapeutique du XX^e siècle se résument en trois items :

- la phtisie est une maladie contagieuse touchant préférentiellement les populations à risque. Elle atteint volontiers les personnes débilitées, dénutries, sans notion d'hygiène. Il paraît logique de les isoler, de les éduquer et de leur permettre de mieux se défendre contre ce mal qui les ronge en relevant leurs forces: ce sont les bases du traitement hygiénodiététique.

- la phtisie correspond à l'atteinte pulmonaire de la tuberculose, maladie spécifique qui peut toucher tous les organes. Cette notion sous-entend un traitement spécifique de l'organe poumon: c'est la collapsothérapie.

- la lutte spécifique contre l'agent étiologique, le BK, est résumé par le succès de l'antibiothérapie qui atteint son apogée durant la seconde moitié du XX^e Siècle.

Ce sont ces trois notions que nous allons maintenant développer.

LES TRAITEMENTS DU XX^{ème} siècle

1- Le traitement sanatorial

1-1 Historique:

L'isolement, le changement de climat et la diététique sont des notions déjà abordées par Galien . Celui-ci prônait un séjour en altitude (pentes du Vésuve) ainsi qu'un régime relativement précis à base en particulier de lait de chèvre.

Au début du XIX^{ème} siècle, quelques institutions (dépendantes en particulier du clergé) admettent sélectivement les tuberculeux. Cependant elles n'ont pas de doctrine thérapeutique précise. Leur rôle est essentiellement d'isoler les patients sans chercher à les guérir.

Le principe du traitement hygiénodiététique est abordé en Angleterre par Miss Florence Nightingale (infirmière) qui prône la vie en plein air ainsi qu'un régime reconstituant. Elle permet la guérison à Menton d'un phthisiologue renommé, Bennet (de Londres).

C'est à Hermann Brehmer, en 1859, que revient le mérite de fonder le premier sanatorium à Gomersdorf en Silésie (Pologne). Le but de cet établissement est d'accueillir les tuberculeux susceptibles de guérir. Il impose la cure d'air mais non le repos forcé.

Son élève Peter Dettweiler fonde le célèbre Sanatorium de Falkenstein et fait appliquer les principes du traitement hygiénodiététique. Ce sanatorium servira de modèle, du point de vue architectural, à de très nombreux autres établissements de soin et l'application du traitement hygiénodiététique est à l'origine des premiers succès patents sur la maladie.

Ce dynamisme germanique dans le traitement de la phtisie s'appuie en 1883 sur la création des lois Bismarck, qui permettent la création d'un système d'assurance-maladie couvrant la tuberculose. C'est le début des sanatoriums populaires gratuits (à cette date l' Allemagne compte déjà une soixantaine d'établissements de ce type).

La France a une bonne trentaine d'années de retard sur son voisin germanique. Le Sanatorium de Villepinte est achevé en 1881. Dumarest crée en

1900 le Sanatorium Félix Mangini à Hauteville, tandis que le premier Sanatorium de l'Assistance Publique voit le jour cette même année (Augicourt). Cependant on peut dire que le nombre d'établissements reste limité jusqu'en 1918. En 1939, il existe 230 sanatoriums, dont 189 pour le traitement de la tuberculose pulmonaire regroupant 41300 lits. Une petite moitié de ces établissements est dépendante de l'Assistance Publique, les autres l'étant d'oeuvres privées.

1-2 Le Sanatorium

1-2-1 Définitions

1-2-1-1 Sanatorium

Knopf définit le sanatorium comme l'institution où les malades atteints de tuberculose sont reçus pour se soumettre au traitement hygiénodiététique sous la surveillance constante d'un médecin. (Ref. 12)

L'intérêt d'une telle structure est de regrouper les malades (éviter ainsi la contamination d'autrui), de les soustraire aux contraintes matérielles et morales de la vie quotidienne, de concentrer sur un même lieu de vie malades, médecins, matériel médical (exemple des appareils de radiologie), d'appliquer enfin aux patients les dernières techniques thérapeutiques (on pense évidemment à l'avènement du pneumothorax thérapeutique).

1-2-1-2 Traitement hygiénodiététique

Ce même auteur définit le traitement hygiénodiététique comme la mise en oeuvre de tous les moyens fournis par l'hygiène, la diététique, la matière médicale afin de guérir le malade, de l'instruire, de le mettre à l'abri des rechutes. Il convient aussi de lui inculquer les données de l'hygiène évitant la propagation de l'infection.

Dettweiler en 1888 est plus précis. Il faut placer le patient dans des conditions climatiques considérées comme favorables et relever ses forces par un régime diététique convenable pour amener ainsi la guérison de l'affection locale (Ref. 14). Pour Brehmer et Dettweiler, la guérison de la phtisie passe par la victoire de l'individu sur la tuberculose. Il faut pour cela relever les forces de l'individu, lui appliquer et lui inculquer sans relâche les principes d'hygiène personnelle et communautaire, enfin lui faire bénéficier de la cure d'air et de la climatothérapie.

1-2-2 Le sanatorium

Le principe de fond d'une telle structure est la notion d'unité de lieu.

Dans un même édifice, on loge le patient, on le nourrit, on lui permet de bénéficier de locaux adaptés au traitement hygiénodietétique (cure d'air en particulier), on le surveille d'un point de vue médical et paramédical (biologie et radiologie).

Cette structure communautaire permet de plus de le soustraire aux tracasseries quotidiennes personnelles et familiales, de l'isoler et de lui inculquer les données de l'hygiène personnelle et communautaire auxquelles il devra se soumettre une grande partie de sa vie.

1-2-2-1 Architecture Intérieure / Extérieure

Quels que soient la forme du bâtiment et le type de structure choisie (monocorps ou pavillons séparés), les principes que nous allons énoncer sont communs.

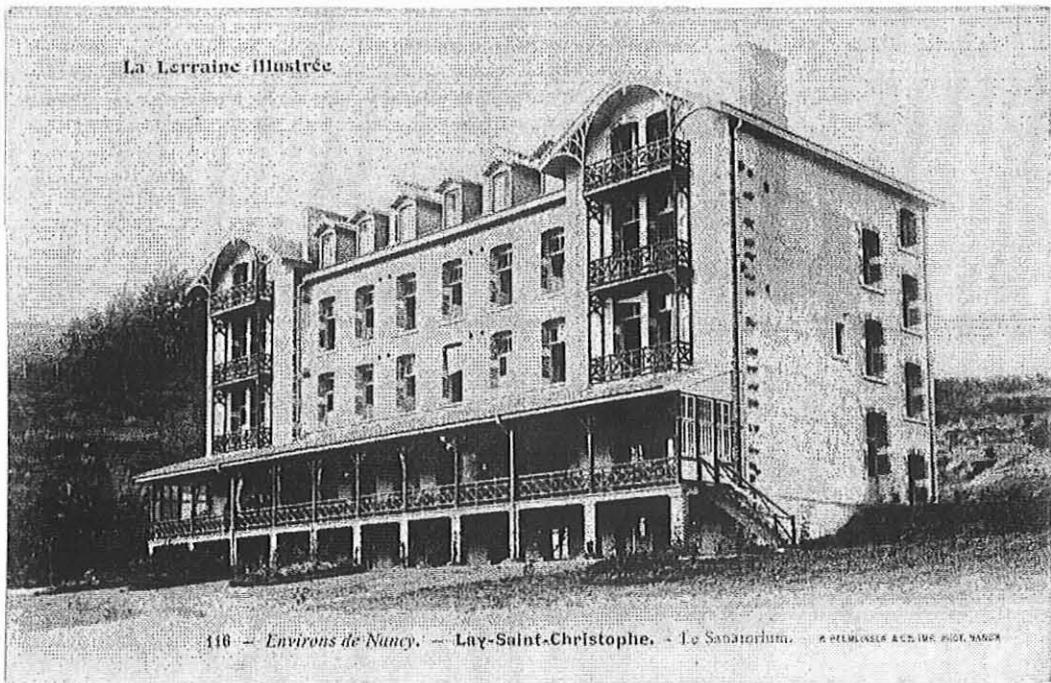
L'édifice comprend avant tout les chambres des malades, de volume confortable, largement ouvertes par une porte-fenêtre sur des terrasses individuelles ou collectives (permettant de réaliser la cure d'air si le patient ne peut se déplacer). On retrouve un ou plusieurs réfectoires, des cuisines adjacentes. Les galeries d'exposition sont vastes, sur la façade exposée au sud, protégées par des vérandas évitant l'exposition des malades directement aux vents et au soleil.

Une partie du bâtiment est réservée à la pratique médicale: cabinets de consultation, cabinet de radiologie, laboratoire médical et de bactériologie, pharmacie, service de stérilisation, morgue.

Des chambres d'isolement sont prévues, permettant de séparer les malades les plus graves ou porteurs d'autres pathologies contagieuses, des autres patients.

Le mobilier est adapté aux règles d'hygiène communautaire. Les meubles sont réduits et possèdent des angles doux pour éviter l'accumulation de poussière. Le sol est recouvert de linoléum ou de carrelage pour permettre son nettoyage et sa désinfection. On évite les tentures, moquettes, rideaux, tapis, considérés comme nids à poussière et à germes. Les murs sont peints à la peinture à l'huile pour résister aux solutions antiseptiques.

Le chauffage est central, à la vapeur, tandis que l'éclairage électrique est de mise pour éviter toute combustion à l'intérieur du bâtiment.



Sanatorium de Lay-saint-Christophe avant son agrandissement

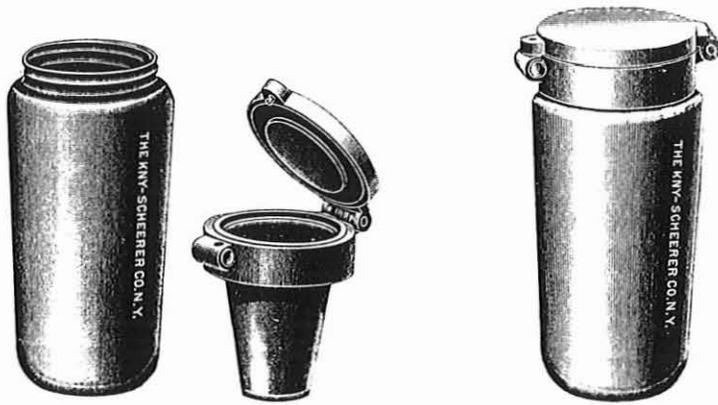


HAUTEVILLE - Sanat Mangini - Galerie - Cure d'air

Galerie d'exposition à l'air, Sanatorium Mangini à Hauteville



Crachoir de poche de Dettweiller en verre (Ref. 12 p.40)



Crachoir en aluminium de Knopf (Ref. 12 p.41)

Enfin, à l'extérieur, sont aménagés des jardins pour favoriser les promenades. Disséminés sur les circuits de marche, des cabanons permettent aux malades de se reposer, à l'abri du vent et du soleil (Ref. 12).

Les sanatoriums prônant la cure de travail possèdent des ateliers réservés à ces exercices

1-2-2-2 Notions d'hygiène personnelle et communautaire

De façon individuelle, le patient doit s'astreindre à des règles de vie strictes. Il doit éviter de tousser pour ne pas risquer de volatiliser ses germes et utiliser un crachoir à chaque fois qu'il doit expectorer. Knopf et Dumarest ont travaillé à l'élaboration de crachoirs étanches individuels, lesquels doivent être vidés et désinfectés régulièrement. Les malades doivent se soumettre enfin, sans concessions, au traitement hygiénodietétique .

L'hygiène communautaire vise à éviter la propagation du BK au sein de la communauté mais également à l'extérieur de la structure sanatoriale.

Les crachoirs communs collectent les expectorations des malades

Aux cuisines, il faut faire bouillir la vaisselle et utiliser de préférence des serviettes en papier que l'on incinère.

Le linge de maison et le linge personnel sont aussi bouillis.

Tout le bâtiment est l'objet d'un nettoyage régulier et minutieux. Les chambres des malades sont régulièrement désinfectées et ce, en particulier après un décès (stérilisation aux vapeurs de formaldéhyde).

Enfin, pour ce qui est du réseau d'eau du sanatorium, il faut s'attacher à une alimentation en eau la plus pure possible mais également et surtout, les eaux sales devront être rejetées à distance de toute habitation.

Les notions d'hygiène, qu'elles intéressent l'individu ou la population sanatoriale, ont essentiellement pour but d'éviter la dissémination des germes. Mais on pourra y intégrer de façon plus globale, dans un second temps, tout le traitement diététique et de repos.

1-2-2-3 La cure d'air et de repos

La cure d'air consiste à vivre en permanence dans une atmosphère pure constamment renouvelée.

A- Pourquoi?

La plaie pulmonaire du phtisique gagne à ne pas être surinfectée par d'autres germes, d'où l'intérêt d'avoir un air bactériologiquement le plus pur possible. On le trouve en particulier en montagne, à la campagne ou au bord de la mer.

L'exposition à l'air extérieur a, de plus, un rôle thermorégulateur en facilitant les échanges thermiques cutanés et pulmonaires et en réduisant de ce fait les fébricules.

Enfin, la cure d'air permet d'accroître l'endurance du malade et de le rendre moins sensible aux variations climatiques.

Ces trois notions de base édictées par Brehmer vont à l'encontre des principes jusque-là admis selon lesquels il faut soustraire le phtisique aux agressions climatiques. Il était jusqu'alors cloîtré dans une chambre hermétiquement fermée, non ventilée et peu éclairée.

B- Comment?

La cure d'air et de repos consiste donc à être exposé à l'air libre le plus longtemps possible dans une journée.

Elle nécessite une acclimatation progressive, l'air et la lumière étant de puissants excitants dont l'abus fatigue le patient déjà diminué.

Il doit s'exposer couché sur le dos dans une chaise longue. Il est couvert et enveloppé de couvertures pour éviter tout refroidissement. Le "jour médical" défini par Dettweiller peut ainsi atteindre sept, dix, voire douze heures d'exposition quotidienne.

Elle a lieu dans des halles ou galeries couvertes généralement orientées sud, sud-ouest

Le malade ne doit jamais s'exposer directement aux rayons du soleil (qui sont susceptibles de le rendre fébrile) ni aux vents et aux intempéries. Ces précautions prises, la cure d'air a lieu, quels que soient le temps et la température. (On note des "jours médicaux" par près de -12°C)

On poursuit la cure également la nuit, les chambres étant ventilées en permanence, tout en évitant les courants d'air. La pièce est chauffée pour que la température ne soit pas inférieure à 10°C .

Cette exposition est à adapter au cas par cas.

Ainsi le fébricitant dont la température est supérieure à 38°C doit garder le lit jusqu'à disparition de la fièvre. Son lever est autorisé entre 37,5°C et 38°C, mais le repos est impératif, tout exercice étant banni.

Les promenades sont autorisées de façon douce chez les malades ayant récupéré un état général satisfaisant. Elles ont lieu au moment de la journée où la température est minimale, c'est à dire le matin.

Durant les séances de repos de l'après-midi, on peut être amené à exiger la cure de silence ainsi que l'abstention de lecture.

Dumarest ajoute en 1948 une nouvelle notion: la cure de travail (Ref. 15). Le repos est le grand remède des tuberculoses aiguës et des poussées aiguës de tuberculose chronique. Durant les phases actives, il doit être complet.

Puis vient la phase de convalescence, où le repos est tempéré d'un exercice progressif, afin de permettre la récupération d'une activité normale.

Il ne faut en effet pas perdre de vue qu'outre la guérison, le but du traitement est de reprendre une vie normale avec en particulier une remise au travail. On observe un effet secondaire particulièrement fâcheux du traitement hygiénodietétique, qui est "de fabriquer des parasites oisifs".

Comment remettre au travail une population à qui on a ordonné pendant parfois plusieurs années un repos strict et complet? Il faut pour cela intégrer au sein du traitement la cure de travail. Dumarest préconise ainsi d'instaurer des activités rustiques, visant essentiellement à réintroduire le patient dans la vie socio-économique.

La théorie de l'autotuberculisation vient étayer ces considérations socio-économiques. Le travail, par l'effort qu'il engendre, entraîne une suractivité circulatoire générale, qui favorise la résorption toxinique immunisante dans les foyers infectieux. Celle-ci serait à l'origine d'une meilleure résistance à l'infection.

Il est probable que cette théorie est plus une élaboration intellectuelle qu'une réalité physiopathologique mais elle a au moins le mérite de donner une base scientifique à un principe qui paraît naturel et juste aux yeux de la société.

1-2-3 Exemple de sanatorium lorrain: l'Hôpital Sanatorial Villemin

La lutte antituberculeuse en Lorraine au début du siècle passe en premier lieu par la construction d'une structure spécialisée de diagnostic et de thérapeutique. L'ordonnance ministérielle du 15 janvier 1904 enjoint aux Hospices Civils de Nancy sa création . Ce sera l'Hôpital Sanatorial Villemin qui s'intègre rapidement dans le cadre plus vaste du complexe hospitalier Villemin-Maringer-Fournier. Cet établissement est créé après la fondation du Sanatorium de Lay-saint-Christophe en 1900 par l'Oeuvre Lorraine d'Assistance aux Tuberculeux sous l'égide de Paul Spillman.

Hippolyte Maringer, maire de Nancy, propose en avril 1904 aux Hospices Civils l'acquisition d'une immense propriété appartenant aux Dames du Sacré-Coeur, sur laquelle existent un pensionnat de jeunes filles, des potagers, des jardins. La vente s'effectue en deux temps. Le couvent du Sacré-Coeur et ses cinq hectares de terrain deviennent propriété des Hospices le 26 avril 1905.

En novembre 1909, la commission administrative décide de la construction de l'Hôpital Sanatorium et de la transformation des locaux préexistants en structure d'hospitalisation courante dans le traitement des affections cutanées et vénériennes. Le financement du projet est assuré par des legs, la vente à la ville du jardin Sauvaget et le Pari Mutuel. Il portera le nom d'Hôpital Villemin, en hommage au célèbre médecin militaire lorrain, qui a prouvé pour la première fois l'inoculabilité de la tuberculose.

Les travaux débutent en octobre 1909 et sont interrompus par le début de la guerre. Ils sont cependant suffisamment avancés en 1914 pour permettre de recevoir près de 5000 militaires contagieux, durant les quatre années de la guerre. La construction se termine durant l'année 1919 et l'hôpital peut ouvrir ses portes aux civils . Dans le même temps est créé le dispensaire de prophylaxie des maladies tuberculeuses, rebaptisé Dispensaire Villemin, dirigé initialement par Jacques Parisot.

Durant la seconde guerre mondiale, l'occupation allemande du bâtiment oblige au transfert des malades à l'hôpital Maringer. Le sanatorium doit être entièrement rééquipé après la fin des hostilités car vidé par les forces d'occupation germaniques. (Ref. 16)

Il est composé de deux bâtiments semblables (l'un pour les hommes, l'autre pour les femmes) de trois étages, reliés par des galeries d'exposition à l'air. Chacun peut recevoir 100 malades.

A chaque étage, existent des annexes du service hospitalier (cuisine, réfectoire, lingerie).

Les salles d'hospitalisation sont construites sur deux modèles. Les chambres à six lits sont destinées aux malades qui conservent un bon état général et celles à deux lits réservées aux grands malades et aux patients chirurgicaux. Les chambres sont aérées par de grandes baies qui occupent presque toute la façade de l'édifice.

A l'étage supérieur, existe un service de quatorze chambres particulières avec salon, salle de bain, galerie de cure individuelle, pour les patients aisés.

Chaque étage est organisé de façon indépendante avec une fonction bien particulière.

Le premier est l'étage d'entrée, où le patient est préalablement examiné, où sont prescrites les premières radiographies et où sont réalisés les premiers prélèvements bactériologiques. Les patients sont ensuite orientés vers les autres étages.

Le rez de chaussée accueille les malades chroniques, redevables d'un simple traitement médical qui peut parfois être prolongé.

Le second étage reçoit pour sa part les malades justifiant d'un traitement dit "chirurgical" (incluant les thoracoplasties et les pneumothorax) et ceux relevant d'une cure sanatoriale courte. Dans la salle dite des "négatifs", sont reçus les malades pulmonaires non tuberculeux, ainsi que les tuberculeux viscéraux non contagieux.

Le sous-sol est réservé à la partie paramédicale et technique avec les salles de radioscopie, les salles d'opération, la salle d'autopsie et le laboratoire bactériologique de recherche.

L'Hôpital Sanatorium Villemin, en association avec le Sanatorium de Lay-saint-Christophe et les dispensaires de l'Office Départemental d'Hygiène Sociale, offre à la Meurthe-et-Moselle, et par extension à la Lorraine, un excellent moyen préventif et curatif contre la tuberculose pulmonaire.

L'étroitesse des rapports qui unissent ces trois structures est illustrée par les chiffres suivants concernant l'année 1938:

- nombre de patients hospitalisés à Villemin: 628
- nombre de patients adressés par les dispensaires de MM: 250 (40%)
- nombre de patient adressés en sanatorium: 160 dont 140 (23%) à Lay-saint-Christophe (Ref. 17)

L'Hôpital Villemin est la structure d'orientation préférentielle de tout tuberculeux diagnostiqué en dispensaire, en service d'hospitalisation classique, en ambulatoire. Son rôle est de poser le diagnostic (clinique, radiologique, bactériologique), d'entamer le traitement spécifique (cure sanatoriale, collapsothérapie...), de permettre soit le retour à domicile (avec consultation régulière auprès des praticiens de l'établissement), soit l'orientation du malade vers un sanatorium de campagne ou d'altitude. Il constitue, d'après les chiffres évoqués plus haut, une véritable plateforme de transit par où passe la majorité des tuberculeux lorrains.

1-3 La climatothérapie

La situation géographique de ces centres de soins a longtemps été source de polémiques. Faut-il préférer la cure à la montagne ou en bord de mer? C'est tout le problème de la climatothérapie.

Le nombre très important d'ouvrages et d'études diverses menés sur ce sujet montre qu'il n'existe pas là de consensus. Pour Brehmer le climat ne revêt pas une importance première et il applique l'exposition à l'air, hiver comme été, avec des "jours médicaux" de même longueur dans son sanatorium de Gomersdorf en Silésie.

En 1879, dans le Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratique (Ref. 18), l'auteur se plaît à détailler les différents types de climats, avec leurs indications, mais ne tranche pas. Il incite à la cure estivale en montagne et à un séjour côtier en hiver, le tout pour éviter les climats extrêmes. Mais comment appliquer un tel principe à une population de masse, sans engendrer non seulement des coûts exorbitants, mais également des difficultés d'organisation de ces cures?

Jacques Stéphanie dans son Traité de phtisiologie de 1953 apporte un certain nombre d'arguments en faveur du climat d'altitude (Ref. 19).

L'exposition à l'air extérieur à 1500 m d'altitude permet de placer le patient dans une luminosité forte. Ceci s'explique en particulier par la pureté de l'air pauvre en poussières, par la rareté des formations de brouillard, par une hygrométrie faible. Or, on connaît la sensibilité du BK à la lumière. Par ailleurs la lumière a une action directe trophique sur la peau, un rôle primordial dans la synthèse de la vitamine D et une action stimulante centrale.

L'air d'altitude particulièrement sec n'est pas favorable au développement des micro-organismes, ce qui limite les possibles surinfections de la plaie pulmonaire.

Enfin, l'hypoxémie relative engendrée par un séjour en atmosphère raréfiée est à l'origine d'une polyglobulie et d'une leucocytose (travaux de Reiman). Cette polyglobulie est bénéfique au patient dont la fonction respiratoire est altérée. Elle permet, malgré la diminution des échanges pulmonaires, d'assurer une hématose correcte des tissus périphériques. Ce phénomène se conjugue avec l'augmentation des mouvements respiratoires engendrée par la baisse de la pression barométrique.

Ces arguments paraissent être très en faveur du climat montagnard par rapport à celui du bord de mer. Il est certain que la situation géographique d'un grand nombre des plus célèbres sanatoriums (Gobersdorf, Davos...) vient conforter ces hypothèses. Mais alors comment expliquer les résultats des sanatoriums marins ou de campagne?

En fait, s'il semble que certains climats soient particulièrement indiqués pour le traitement de la tuberculose pulmonaire, nombre d'auteurs s'accordent à penser qu'un traitement hygiénodététique bien conduit au sein d'un sanatorium sera efficace quelque soit sa situation géographique.

1-4 La cure diététique

Le troisième volet du traitement hygiénodététique est l'approche alimentaire.

Le patient affaibli doit, pour pouvoir livrer un combat à armes égales contre la maladie, bénéficier d'une alimentation conséquente. Ceci d'autant plus que la phtisie est depuis longtemps reconnue comme une maladie de la misère, donc en partie liée à la malnutrition. Brehmer prône une alimentation variée mais pas forcément en quantité massive (Ref. 1).

C'est à Dettweiler que l'on doit le principe de l'alimentation forcée. La journée est alors rythmée par les six repas quotidiens séparés par les séances d'aérothérapie.

On peut ainsi résumer succinctement l'alimentation sur la journée:(Ref. 19)

- petit déjeuner(8h): pain blanc+beurre+miel
 pâtisseries grasses
 lait (1/4 à 1/3 l) à boire lentement
- 10h: idem
 ou viande froide+bouillon+pain beurré
- 13h: mets variés (essayer de manger de tous les plats)
- 16h: verre de lait + pain beurré+/- cognac
- 19h: viande rôtie + viande froide
 purée de pomme de terre ou riz
 salade
 compote
- 21h:1 verre de vin +/- 2 à 3 cuillères à café de cognac

Chaque repas est arrosé de vin, rouge de préférence (bordeaux), dont les tannins sont bénéfiques à la digestion (en quantité modérée, 3/4 l par jour).

On peut être amené à entamer, en particulier chez le malade fébrile, un régime exclusivement lacté. On emploiera alors le lait, le koumys (lait de jument ayant subi la fermentation alcoolique et lactique) ou le kéfir (lait de vache préparé avec des grains de kéfir). Ce régime temporaire est contre-indiqué en cas de diarrhée et d'entérite érosive.

Ce dogme de la suralimentation règne durant soixante ans. Sa remise en cause date en France des années quarante.

Dumarest en 1948 affirme son éventuelle nocivité. L'alimentation du phtisique doit être équilibrée, variée dans le but d'éviter toute carence (Ref. 15). On peut être amené à prescrire "une ration alimentaire de réparation" durant les phases de convalescence mais pas au-delà. La majorité des auteurs de l'époque vont dans le même sens.

Monceaux prétend que "donner au tuberculeux des acides aminés et des sels de chaux pour améliorer leur état est exactement la même chose que donner du glucose à un diabétique sous prétexte de compenser ses pertes en sucre".

P. Weiller en 1940 (Ref. 20) acquiesce, en conseillant la consommation de viande crue de cheval et de vin rouge au sein d'une alimentation équilibrée. Les idées évoluent mais les habitudes sont souvent difficiles à perdre...

En 1957, l'Institut National d'Hygiène publie une étude sur les besoins alimentaires réels du tuberculeux au sein du sanatorium (Ref. 21). Il en ressort les faits suivants:

- les études expérimentales menées sur les types de régimes soulignent l'importance d'une alimentation équilibrée suffisamment riche en protéines et non carencée en vitamines.

- la proportion glucides, lipides, protides doit être la même que chez le sujet sain.

- les régimes de semi-famine (réduction de 50% par rapport aux standards admis pendant plus de 6 mois) augmentent la gravité des formes de tuberculose mais il n'est pas prouvé que des régimes moins drastiquement suivis aient une influence sur la gravité de l'atteinte.

- enfin, l'étude de l'alimentation du patient entrant en sanatorium montre qu'un certain nombre de malades réduisent spontanément leur alimentation dans l'année qui précède leur entrée en institution.

Les conclusions de ce document sont les suivantes:

- énoncé des standards établis par le comité sur les besoins caloriques FAO ROME 1956: homme 3200 calories (25 ans poids 65 kg)
femme 2450 calories (25 ans poids 60 kg)
(activité physique moyenne)
- nécessité d'adjuger un régime de convalescent (sup. de 15 à 20% aux standards) aux tuberculeux afin de permettre une reprise pondérale équivalente à 100 g/j jusqu'à restitution du poids normal puis alignement aux standards évoqués.
- réduction globale et proportionnelle de 20% des rations effectivement consommées au sein des sanatoriums publics en activité. Les auteurs font remarquer que cette réduction a été spontanément appliquée dans les établissements privés.

1-5 Les traitements médicaux adjuvants

Le sanatorium, structure de soin, propose à ses patients des traitements symptomatiques en fonction du trouble à traiter mais également des médications disponibles. Avant l'avènement de l'antibiothérapie, ces traitements sont relativement stéréotypés. En 1900, voici quelques exemples de médications adjuvantes.

Contre la toux, facteur d'aggravation des lésions pulmonaires et de dissémination des germes, on recommande simplement l'ingestion d'une gorgée de boisson fraîche. Si celle-ci n'est pas suffisante, on utilise comme sédatif des solutions de codéine diluées. Ainsi cette préparation:

- sirop de codéine: 80 gr.
- sirop d'éther: 20 gr.
- eau de tilleul: 100 gr.

à raison de 4 à 5 cuillères à soupe/j

(Ref. 12, p.358)

Les expectorants sont utilisés pour faciliter le drainage bronchique: préparations à base de terpène, de benzoïne. La kinésithérapie respiratoire se développe pour aider au désencombrement du patient.

La dyspnée est traitée essentiellement par des inhalations d'oxygène au début du siècle. Plus tard, l'utilisation de la théophylline permet de lutter contre le spasme bronchique.

La fièvre est un maître symptôme en sanatorium. Il existe peu de médications en période aiguë en dehors du repos strict en chambre aérée. Les frissons, fréquemment nocturnes, qui l'accompagnent peuvent être traités par

des frictions à l'alcool, une injection d'atropine ou l'ingestion de phosphate de chaux (4 à 5 gr).

Lorsqu'elle est chronique, on peut utiliser la phénacétine par voie buccale ou l'apposition de compresses froides. On s'attache à proposer un régime alimentaire lacté, accompagné de boissons glacées et volontiers alcoolisées qui ont la réputation d'être hypothermisantes. Sont également recommandés la teinture de cannelle et les extraits de quinquina.

Parmi les troubles digestifs, la constipation est traitée par des lavements, l'huile de ricin, les régimes purgatifs. A contrario, la diarrhée est combattue toujours par le régime, l'opium et le nitrate de Bismuth.

Les vomissements sont peu soulagés sauf lorsqu'il sont en relation avec la toux. On recommande de prendre des repas froids fréquents en petite quantité, de boire un verre d'eau chaude trente minutes avant le lever, d'y associer les thérapeutiques antitussives ou la kinésithérapie respiratoire en cas d'encombrement bronchique majeur.

Il faut également citer dans ce chapitre la calcithérapie, qui est activement utilisée jusque dans les années 1950. Elle fait partie intégrante du traitement, doit être appliquée par voie veineuse puis orale durant 3 à 6 mois. Son mode d'action est mal défini et son utilisation semble s'appuyer sur des bases empiriques plutôt que sur des données scientifiques fiables (Ref. 19 p.618).

Enfin, le traitement des hémoptysies aiguës exige, dans un premier temps, un repos absolu. On applique de la glace sur les sommets pulmonaires et on incite à la consommation de boissons glacées. Les dérivés de l'ergot de seigle peuvent être indiqués ainsi que ceux de l'opium.

Le traitement spécifique de l'organe poumon est le second versant du tournant thérapeutique de la tuberculose pulmonaire au XX^e siècle

2- La collapsothérapie

2-1 Historique

La phtisie, maladie d'organe, est reconnue depuis fort longtemps.

Galien la décrit comme une maladie incurable du poumon par l'incessant mouvement qui en empêche toute cicatrisation.

En 1770, Gilchrist traduit par Bourru, va dans le même sens et envisage l'immobilisation de l'organe malade. Voici ce qu'il écrit:

" Si ce n'était que le seul mouvement de la partie, comme on dit, qui s'opposât à la guérison et à la cicatrisation de l'ulcère, supposé que le poumon ne fût altéré qu'en un de ses lobes, on pourrait remédier à cet obstacle par une opération pareille à celle qu'on fait dans le cas de l'empyème. On ferait une ouverture à la poitrine du côté où est la maladie. On sait que, sitôt que l'air est introduit dans une des cavités de la poitrine où sont logés les poumons, le lobe de ce côté s'affaisse sur le champ et n'a plus de jeu l'autre lobe alors fait seul l'office de la respiration. On entreprendrait cette communication de l'air extérieur avec la cavité de la poitrine où gît la maladie jusqu'à ce que la nature, aidée par les remèdes internes, eût pu procurer la cicatrice de l'ulcère, supposé toujours que le vice fût local et non habituel ou répandu par toute l'habitude du corps. " (Ref. 22)

En 1819, la théorie du physiologiste J. Carson va dans le même sens. La distension du poumon a une action néfaste sur le tissu pathologique pulmonaire. Il montre que la distension du tissu pulmonaire exerce une traction permanente sur toute lésion en son sein et en particulier lorsqu'elle est cavitaire. Le résultat en est son agrandissement inévitable.

Pour remédier à cet état de chose, il faut obtenir l'affaissement du poumon en faisant pénétrer de l'air dans l'espace pleural, à l'aide d'un trocart. Le poumon, ainsi détendu et libéré des forces constantes du mouvement respiratoire, se retrouverait en conditions favorables pour sa cicatrisation. Il applique sa théorie au lapin, sur lequel il pratique le pneumothorax avec succès.

En 1826, Stockes rapporte trois observations de tuberculeux pulmonaires améliorés grâce à des pneumothorax spontanés.

Potain décrit les mêmes observations et affirme que le pneumothorax spontané est une affection qu'il ne faut pas guérir, en particulier quand l'atteinte tuberculeuse est unilatérale. Les chances de guérison sont d'autant

plus grandes qu'on le respecte le plus longtemps possible, voire qu'on l'entretient artificiellement.

Forlanini, vers 1895, va plus loin que Potain, en utilisant les dernières données de la physiologie pulmonaire. Il l'étudie de façon détaillée et en tire deux grands principes:

- la structure même du poumon explique la formation de ces lésions particulières spécifiques du tissu pulmonaire. " Tous les organes deviennent tuberculeux mais seul le poumon devient phtisique."

- la dégénérescence caséuse des lésions tuberculeuses a pour raison fondamentale le mouvement d'expansion et de rétraction de la partie d'organe atteint, constamment soumis aux mouvements respiratoires. Il importe de les faire cesser pour espérer guérir la phtisie.

L'application thérapeutique qui en découle est évidemment le pneumothorax thérapeutique mais à la différence de ce que prône Potain, il doit être provoqué et entretenu. Forlanini observe en effet que les pneumothorax spontanés sont souvent compliqués (pleurésies ou autres ...). Il lui paraît plus facile de gérer un pneumothorax créé artificiellement que d'en entretenir un apparu spontanément mais potentiellement dangereux.

Il sait ainsi profiter des dernières données de la physiologie pulmonaire et des dernières évolutions du matériel médical (on comprend bien que Gilchrist, aux théories en avance sur son temps, n'avait pas les moyens de ses ambitions pour créer et entretenir un pneumothorax, plus d'un siècle avant Forlanini). Il s'appuie aussi sur la découverte de Roentgen et sur le développement de la radiologie pulmonaire, pour surveiller non seulement les lésions de tuberculose pulmonaire, mais également les pneumothorax ainsi provoqués.

2-2 Physiopathologie de la phtisie

2-1-1 Principes de Forlanini

Résumons ici les trois principes énoncés par Forlanini et qui expliquent l'action du pneumothorax.

2-1-1-1 Immobilisation et repos fonctionnel

Le Pneumothorax permet avant tout d'immobiliser le poumon. Cet organe a en effet comme particularité d'être constamment en mouvement.

Or celui-ci empêche toute cicatrisation.

Forlanini s'appuie, pour soutenir sa thèse, sur l'apport de l'immobilisation dans le traitement de l'ostéoarthrite tuberculeuse.

2-2-1-2 Compression du poumon

L'affaissement du poumon supprime l'extension élastique pulmonaire et permet l'accolement des parois cavitaires pour en faciliter la cicatrisation, phénomène comparable au rapprochement des deux berges d'une plaie par des points. Il favorise de plus la vidange des foyers purulents.

2-2-1-3 Modification des circulations sanguines et lymphatiques

Le collapsus pulmonaire diminue la circulation sanguine et lymphatique et réduit d'une part la dissémination des toxines bactériennes, d'autre part l'inflammation péri-lésionnelle chronique. (Ref. 23)

Les principes de Forlanini sont repris par les Dr N. Geeraerd en 1912 et G. Küss en 1922 sans grands changements. (Ref. 25 et 26)

2-2-2 Physiopathologie "moderne"

Frédéric Dumarest reprend en 1936, dans La pratique du pneumothorax thérapeutique, les principes de physiologie pulmonaire et les applique aux différents modes collapsothérapeutiques que sont le pneumothorax et la phrénicectomie. (Ref. 27)

2-2-2-1- Poumon sain

A- Tension pulmonaire statique (TPS)

Le poumon, de par sa structure particulière, est distendu à l'état physiologique. Il occupe dans la cage thoracique un volume supérieur à celui qu'il occuperait s'il n'était soumis qu'à la pression atmosphérique. Ce fait est facilement observé depuis plusieurs siècles au cours de pneumothorax spontanés.

L'état d'équilibre du poumon en statique est résumé par la figure 1

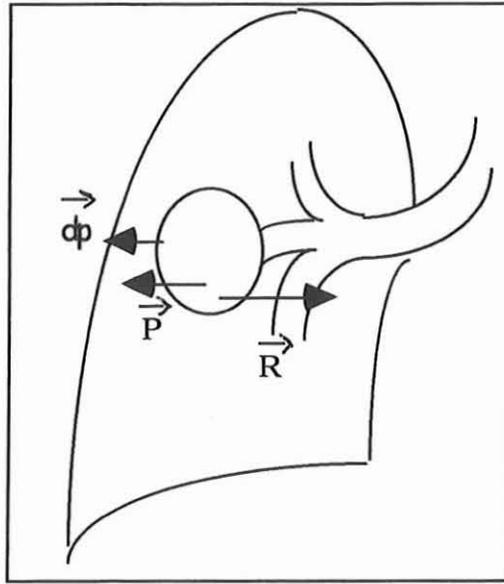


figure 1

Où \vec{dp} est la pression atmosphérique régnant dans l'alvéole
 \vec{P} est la pression atmosphérique régnant dans l'alvéole
 \vec{R} est la force élastique pulmonaire exercée par les fibres élastiques présentes au sein du parenchyme.

Or ces 2 forces ne sont pas équivalentes ($\vec{R} > \vec{P}$).

Il existe au sein de l'espace pleural virtuel une pression dite négative \vec{dp} dont le rôle est de maintenir en permanence le poumon collé à la paroi thoracique.

En réalité, celle-ci résulte du fait que le poumon est obligé d'occuper un volume plus grand que celui correspondant à son état de repos élastique. Il est donc constamment distendu et exerce, par conséquent, une traction sur l'espace pleural: c'est l'aspiration pleurale.

L'équation mécanique est la suivante:

$$\vec{R} = \vec{P} + \vec{dp}$$

Le poumon, de façon physiologique, est donc soumis à une distension permanente: c'est la tension pulmonaire statique.

Cette tension pulmonaire statique (TPS) correspond à la force \vec{R} évoquée plus haut. On voit, d'après cette équation et en partant du principe que les variations de la pression atmosphérique intra-alvéolaire sont négligeables, que les valeurs de \vec{R} et \vec{dp} varient dans le même sens. Une mesure de \vec{dp} par un manomètre pleural permet donc d'estimer la TPS au point de ponction.

Ces expériences montrent que \vec{dp} est plus forte à mesure que l'on se rapproche du point de suspension du poumon: le sommet en position debout, la partie antérieure du thorax en position couchée.

On en déduit aisément que la valeur de la TPS varie de même: maximale à l'apex en position debout et en partie antérieure du thorax en position couchée.

B- Tension dynamique pulmonaire (TPD)

Lors de l'inspiration, s'ajoutent aux forces précédemment décrites celles engendrées par les muscles respiratoires. Ils provoquent une ampliation pulmonaire générant ainsi l'augmentation des tensions élastiques à l'inspiration: c'est la tension dynamique. Celle-ci peut être estimée également par la mesure directe de la "dépression pleurale" au cours des différentes phases du cycle respiratoire.

L'auteur identifie trois facteurs susceptibles d'influer sur la valeur de cette "surtension" dynamique.

a- l'amplitude respiratoire

Les différentes études manométriques montrent que ce facteur influe peu sur la valeur de la TPD. On peut en effet observer des variations manométriques marquées pour une amplitude de mouvement respiratoire minime et inversement. Tout dépend de l'état du parenchyme sous-jacent.

b- vitesse du mouvement respiratoire

C'est un facteur primordial. L'étude manométrique prouve que les mouvements précipités tels que la toux ou une dyspnée engendrent des oscillations manométriques majeures reflète de variations conséquentes de la tension pulmonaire périphérique. La reprise inspiratoire est en particulier source de traumatisme dynamique accru.

c- topographie

La structure anatomique du poumon détermine des différences de TPD. On doit séparer au sein de cet organe les parties proximales (hilaires) des régions pariétales.

Les hiles pulmonaires sont des structures fixées au médiastin, rigides grâce à la présence des gros vaisseaux et des grosses bronches. Ils sont peu soumis aux contraintes mécaniques induites par la paroi thoracique ou le diaphragme.

Il en va différemment pour la périphérie pulmonaire. D'une part, celle-ci est directement en contact avec la paroi thoracique et doit donc s'adapter à ses mouvements, d'autre part, les dimensions de la bronchiole terminale, de très faible calibre, créent un obstacle certain à l'écoulement de l'air en son sein, et engendrent un retard à l'équilibration des pressions, nouvelle source de distension du parenchyme pulmonaire périphérique.

Enfin, sans entrer dans les détails de l'anatomie macroscopique du poumon et de la mécanique ventilatoire (présence des différentes scissures pulmonaires

séparant les lobes, et mise en jeu des différents muscles respiratoires), les études manométriques montrent que la base pulmonaire subit une expansion inspiratoire plus ample que le sommet.

2-2-2-2 Poumon lésé

La présence d'une lésion au sein du parenchyme pulmonaire rompt l'état d'équilibre mécanique de l'organe.

L'atteinte parenchymateuse tuberculeuse engendre d'une part des phénomènes de défenses spécifiques que nous n'aborderons pas, d'autre part des phénomènes de cicatrisation propres au tissu pulmonaire.

Ainsi se développent au sein de la lésion des phénomènes inflammatoires puis de sclérose. La conséquence de ces systèmes de réparation est la réduction de volume de la lésion, la disparition de son élasticité et l'augmentation de son poids. Il en découle une augmentation périlésionnelle des tensions élastiques pour "soutenir" le surpoids de la lésion, pour compenser la rétraction fibreuse et sa perte d'élasticité.

A la cicatrisation s'ajoute le phénomène d'atélectasie. A l'obstruction d'une bronche (quelle qu'en soit l'origine) succède, dans le territoire correspondant une résorption de l'air alvéolaire avec réduction du volume tissulaire. Ce phénomène augmente les tensions élastiques du tissu environnant, jusqu'à parfois déplacer les organes de voisinage (description radiologique classique). L'atélectasie est différente de la rétraction fibreuse précédemment évoquée car c'est là un phénomène réversible.

Ces deux notions sont capitales pour comprendre l'évolution des lésions pulmonaires auto-entretenuës par les propriétés propres de ce tissu particulier. Elles se combinent lors de l'apparition d'une atteinte tuberculeuse pulmonaire.

Il en résulte une augmentation des tensions élastiques péri-lésionnelles (phénomène observable par la mesure directe de la dépression pleurale), néfaste à la mise en place des phénomènes de cicatrisation. Cette "surtension" statique pulmonaire est d'autant plus marquée que la lésion est plus étendue, comme en témoigne le schéma de la figure 2. Pour une même distance AB au sein du poumon, la taille d'une lésion détermine la quantité de parenchyme sain alentour qui va devoir supporter la "surtension" élastique. Plus ce tissu est étendu, moins la surcharge élastique est importante. Inversement, une lésion étendue est entourée de moins de tissu sain qui doit, de ce fait, supporter des contraintes d'autant plus fortes.

On explique grâce aux mêmes principes la topographie préférentielle des lésions. Comme nous l'avons déjà souligné, la mesure de la dépression pleurale montre que les tensions élastiques sont plus fortes à l'apex qu'à la base pulmonaire. Par ailleurs, la répartition du tissu pulmonaire (schématisée sur la figure 3) est telle que le tissu péri-lésionnel, sur lequel va reposer la surcharge de tension élastique (induite par la présence de la lésion parenchymateuse), est plus important à la base qu'à l'apex. L'augmentation des tensions élastiques (quelles soient statiques ou dynamiques), au sein de ce tissu péri-lésionnel, est donc plus forte à l'apex qu'à la base.

On comprend mieux ainsi que l'apex pulmonaire soit un site privilégié de développement des lésions pulmonaires, les tensions statiques et dynamiques y étant maximales.

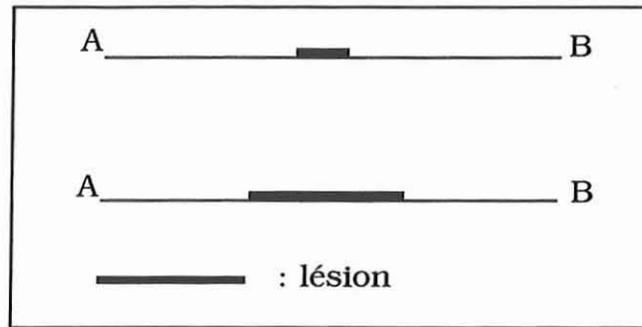
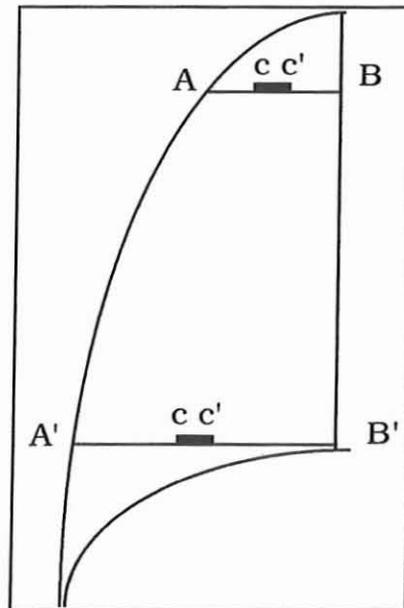


figure 2



cc' est la lésion

Ac c'B est le tissu périlésionnel apical

A'c c'B' est le tissu périlésionnel basal

figure 3

2-2-3 Mode d'action de la collapsothérapie et des autres méthodes

Le repos mécanique pour un corps élastique consiste en un état d'équilibre où il n'est plus soumis à des contraintes extérieures. Le poumon, de par sa structure, sa position et sa fonction, n'est jamais placé dans de telles conditions, sauf en cas de pneumothorax spontané complet. Le poumon collabé n'exerce alors plus aucune fonction d'oxygénation.

Le poumon normal est lui toujours soumis aux distensions statiques et dynamiques. Mais ces tensions n'exercent pas de réel "traumatisme" statique ou dynamique puisque le tissu élastique pulmonaire est normalement capable de répondre aux diverses sollicitations.

L'apparition d'une lésion au sein du parenchyme bouleverse cet état de choses. Toute lésion pulmonaire diminue ou supprime en son sein l'élasticité.

Il y a donc alentour augmentation des différentes tensions avec apparition d'un réel traumatisme en particulier à l'union zone saine- zone lésée (interface entre deux zones d'élasticité différente, source de tiraillements).

Ce phénomène empêche la cicatrisation naturelle de la lésion et va même en favoriser l'expansion.

Le pneumothorax intervient à ce stade en minimisant la distension des zones lésées et ce, de façon élective. Il réalise un nouvel équilibre des forces au sein du parenchyme, pour permettre la cicatrisation tout en respectant autant que possible la fonction des zones saines.

Quand il est complet, c'est le modèle de détente statique complète (avec cependant non respect de la fonction première de l'organe). Quand il est partiel, la détente statique est incomplète mais porte préférentiellement sur les zones lésées et les interfaces. Par contre il n'abolit pas le mouvement respiratoire, comme le prouve la scopie. Le "traumatisme dynamique" persiste donc.

Le pneumothorax, qu'il soit classique ou extra-pleural, réalise donc:

- détente statique
- détente dynamique incomplète
- diminution et répartition des tensions élastiques résultantes au profit des zones lésées.

Il est particulièrement indiqué en cas de lésion périphérique et sera peu efficace si celle-ci se trouve en région hilare.

Les autres méthodes thérapeutiques ont des caractéristiques différentes de par les degrés de relâchement statique et dynamique qu'elles apportent.

La cure de repos procure un certain relâchement par la diminution de la fréquence, de l'amplitude et de la vitesse des mouvements respiratoires. La position allongée sur le dos permet également de minimiser le "traumatisme respiratoire" des régions apicales provoquées par l'orthostatisme.

La phrénicectomie (paralyse du diaphragme) permet, en engendrant une ascension du diaphragme, une détente statique du poumon intéressé qui s'applique directement à toute lésion basale mais également à distance sur le reste du parenchyme par relâchement général.

L'immobilisation diaphragmatique obtenue lors du pneumopéritoine permet la détente dynamique de toute lésion basale. Elle n'est pas suffisante par contre pour influencer sur une atteinte apicale, à cause de la persistance des mouvements respiratoires costaux et thoraciques supérieurs (qui ont naturellement tendance à augmenter lors de l'immobilisation du diaphragme). Cette méthode sera donc tout particulièrement indiquée en cas de lésion induite par les mouvements diaphragmatiques: les lésions basales.

La thoracoplastie qui consiste au remodelage de la paroi thoracique pour permettre une réduction des tensions statiques et dynamiques est théoriquement idéale. Malheureusement elle est rarement applicable par l'importance des délabrements qu'elle engendre et le retentissement sur la fonction respiratoire.

2-3 Le pneumothorax thérapeutique

2-3-1 Principe et appareillage

Le principe du pneumothorax est de faire pénétrer dans l'espace pleural une aiguille creuse qui va permettre l'insufflation ou mieux l'aspiration spontanée d'un gaz inerte au sein de cet espace sous contrôle constant de la pression pleurale et du volume distillé.

Depuis les premiers pneumothorax réalisés par Forlanini, la technique de ponction a peu évolué. Par contre, les appareils utilisés se sont peu à peu perfectionnés. Notre propos ne sera pas ici de les énumérer tous mais essentiellement d'en décrire le principe de fonctionnement. Pour ce faire, nous prendrons comme exemple l'appareil de Küss, qui fut l'un des plus utilisés car

permettant, par sa conception originale, le contrôle constant de la pression d'insufflation. (figure 4)

Son mode de fonctionnement est basé sur le principe des vases communicants (voir illustrations figures 5 et 6).

L'élévation du récipient B fait s'élever le niveau d'eau dans le récipient A d'une hauteur correspondante h et chasse de ce fait un certain volume de gaz V vers le système de ponction.

L'appareil est fait de telle sorte que lorsque A et B sont au même niveau, le plan horizontal des deux niveaux passe par la graduation 0 et que lorsque B est au plus haut de sa course, A est rempli sans pouvoir déborder.

Le gaz qui pénètre dans A est filtré par de la ouate stérile à son entrée dans le flacon ainsi qu'avant l'aiguille d'injection.

Un système de manomètre permet de connaître à tout instant la pression régnant dans A. Il est par ailleurs possible de réinjecter de l'air dans ce même récipient, si le volume nécessaire est supérieur à celui contenu initialement.

Le gaz à utiliser pour l'insufflation est l'azote . Il n'exerce en effet pas de rôle au point de vue respiratoire, se résorbe lentement et ne possède pas de caractère irritant pour la plèvre. Au cas où l'indication du pneumothorax est temporaire (hémoptysie grave), on pourra utiliser de l'oxygène qui a la propriété de se résorber rapidement.

En pratique, lorsque l'azote n'est pas facilement acheminable au centre de soin, le praticien utilisera simplement de l'air.

2-3-2 Technique

2-3-2-1 *Primo-insufflation*

Pour réaliser une ponction pleurale classique en regard de la lésion à traiter, on s'attache à piquer au niveau du rebord supérieur de la côte inférieure de l'espace intercostal considéré (et ce afin d'éviter toute lésion du paquet vasculo-nerveux costal). (fig. n°7)

Elle doit être faite par un opérateur entraîné, car les complications potentielles sont nombreuses (la cavité pleurale est à ce stade virtuelle).

L'aiguille de primo-insufflation est représentée essentiellement par le trocart de Küss. (fig. n°8)

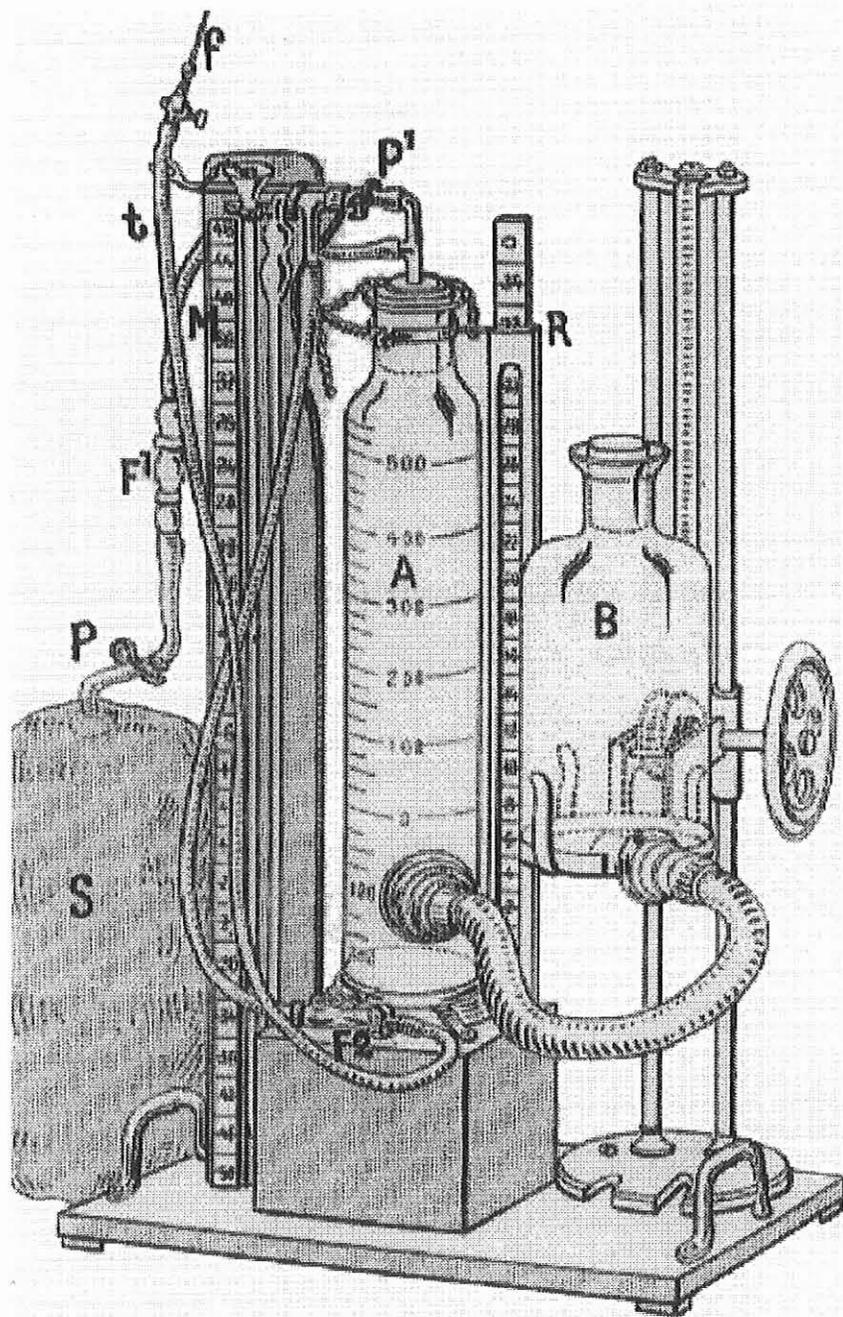


figure 4

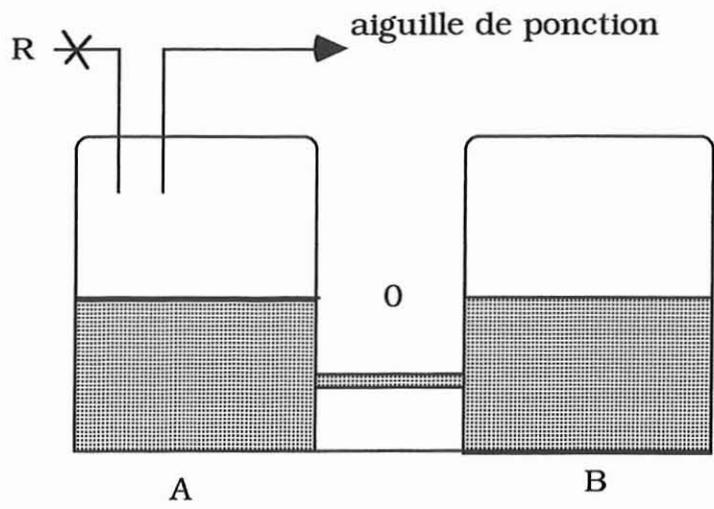


figure 5, appareil de Küss avant insufflation

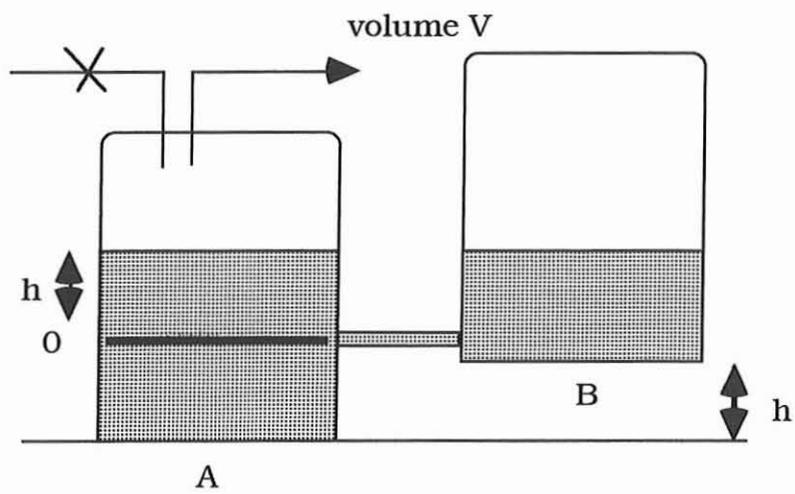


figure 6, appareil de Küss en cours d'insufflation

Ce trocart s'utilise en deux temps. Dans un premier temps, les plans superficiels sont traversés grâce à la pointe acérée qui est remplacée dans un second temps, par un appareil mousse (a+b). Ce dernier, grâce à sa conception particulière, permet de refouler doucement le poumon sans le léser, d'ouvrir ou fermer à volonté la communication avec l'appareil d'instillation.

Le volume instillé est peu copieux, 200 à 300 cc de gaz, en surveillant bien que n'apparaisse aucune gêne respiratoire et que l'aspiration du gaz soit spontanée.

2-3-2-2 Réinsufflations

La seconde insufflation a lieu 48h après.

Le poumon, refoulé par la précédente insufflation, a peu de chances d'être lésé. Pour améliorer le confort du patient, on utilise des aiguilles au biseau acéré permettant une traversée moins douloureuse de la paroi thoracique.

L'opération, moins délicate d'un point de vue technique, est souvent déléguée aux étudiants en médecine, sous le regard vigilant de leurs maîtres.

Le rythme des réinsufflations est ensuite variable selon les écoles. Le modèle classique est le suivant: J6, J10, J15, J22, J30, puis tous les 15 jours - 3 semaines. Le volume distillé augmente progressivement jusqu'à atteindre 400 à 500 cc. Ce volume optimal est déterminé par la valeur de la pression pleurale optimale permettant un collapsus pulmonaire efficace.

Le but du traitement est d'obtenir l'état d'équilibre mécanique optimal au point d'injection. Pour ce faire, la pression dans la cavité pleurale doit être égale à la pression intra-alvéolaire. La dépression pleurale doit donc être nulle au moins à l'expiration. Le 0 manométrique expiratoire est donc le chiffre de la dépression pleurale qu'il faut s'attacher à approcher à chaque insufflation.

Il faut bien se garder de réaliser une pression expiratoire positive, comme cela a longtemps été préconisé. D'une part la compression des lésions prônée par Forlanini est illusoire par leur perte d'élasticité et leur sclérose; la pression positive aboutit dans ce cas à la compression du gaz intra-pleural. D'autre part si une pression positive est réalisable, on observe plus volontiers une compression des zones saines alentour, avec diminution de la fonction respiratoire et création de zones de tiraillements au niveau des interfaces élastiques, ce qui entretient le phénomène que l'on voulait annihiler.

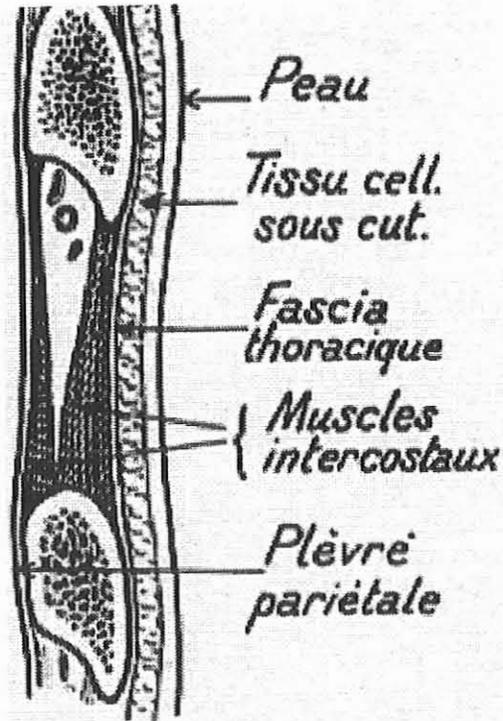


fig. n°7

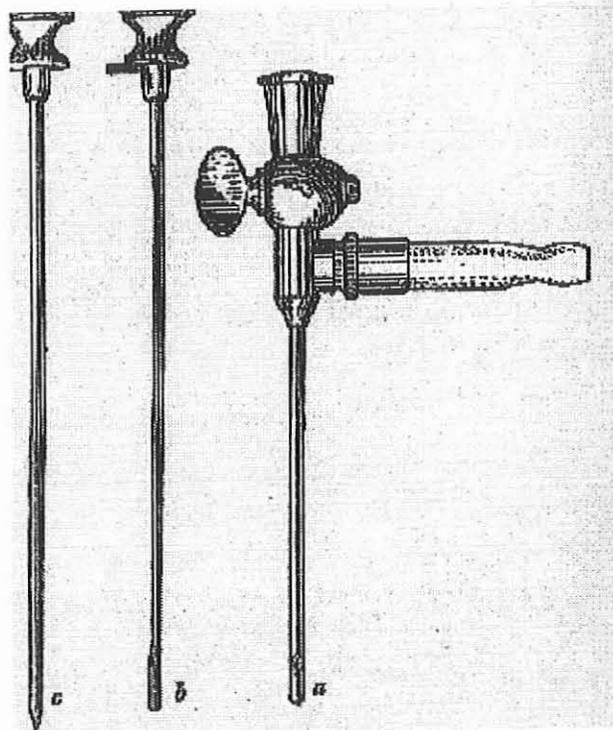


fig. n° 8 Tracart de Kuss

- a : canule munie d'un oeillet latéral
- b : mandrin mousse présentant un évidement partiel sur sa longueur formant un petit canal avec les parois de la canule
- c : trocart acéré de 1 mm de diamètre

La durée d'entretien du pneumothorax fait l'objet de controverses. Il n'existe pas de règle particulière. Elle est à déterminer au cas par cas en fonction des lésions, de l'évolution clinique et radiologique, des complications.

Dumarest estime une moyenne de une à trois années comme correcte. La suspension du traitement dépend de l'état clinique, radiologique et biologique du patient. Il consiste en des insufflations décroissantes en volume et s'espacant progressivement dans le temps.

2-3-3-2 Indications et contre-indications (Ref.24)

De tous les textes de Forlanini, quant à ses indications, on retiendra la citation suivante: "Le pneumothorax thérapeutique est indiqué toutes les fois que la vie est menacée par l'extension d'une lésion locale. "

Plus généralement, cet adage restant pour une grande partie vrai, les indications et contre-indications résultent des théories évoquées plus haut:

- il est facile et efficace en cas de lésions jeunes périphériques, infiltrées de façon diffuses ou caverneuses à paroi souple
- il est nettement moins efficace dans les blocs pneumoniques, les caséifications massives, les lésions ulcérofibreuses denses à prédominance hilare.

2-3-3-1 Indications

On peut énumérer quelques indications classiques:

- formes à tendance caséuse à distribution lobaire et ce, d'autant plus que l'atteinte est unilatérale; cette dernière précision étant à tempérer devant de nombreuses observations d'atteintes controlatérales d'évolution favorable.
 - forme ulcéreuse extensive plus ou moins localisée, caséuse congestive en particulier chez la jeune femme
 - caverne de la base ou de la périphérie pulmonaire à paroi fine
 - formes broncho-pneumoniques à distribution lobaire, indication qui se discute en fonction des auteurs.
 - l'hémoptysie est une indication particulière du pneumothorax, à réaliser en urgence. En cas d'hémoptysie grave elle est particulièrement efficace, encore faut-il savoir quel est le poumon qui saigne...
- Il se pratique également dans les formes hémoptoïques unilatérales cataméniales de la jeune femme.

2-3-3-2 *Contre-indications*

On en retrouve dans la littérature quatre grands types :

- les auteurs contre indiquent la méthode en cas de seconde localisation tuberculeuse. La laryngite tuberculeuse en est la description la plus fréquente. En fait pour Dumarest, en dehors des lésions sténosantes très graves, sources d'insuffisance respiratoire, il peut être pratiqué.

- dans le cas des lésions intestinales érosives, Forlanini réfute sa pratique. L'expérience montre qu'il n'aggrave pas l'état de ces patients aux chances de guérison minimales du fait de la malabsorption.

- l'existence d'une autre affection générale potentiellement mortelle contre-indique sa réalisation : exemple du néoplasme.

- la septicémie tuberculeuse est une autre contre-indication et en particulier s'il existe des signes d'atteinte méningée. Le traitement local est alors incapable de traiter l'intoxication massive et la passage hématologique du germe.

- enfin, toute pathologie source d'insuffisance respiratoire ou cardiaque grave, susceptible d'être décompensée lors du geste, risque d'empêcher sa réalisation.

2-3-4 *Complications et obstacles au pneumothorax thérapeutique*

Les complications du pneumothorax thérapeutique peuvent être précoces ou tardives.

2-3-4-1 *Précoces*

Parmi les complications précoces, on signale d'abord les syncopes et les morts "réflexes", anciennement appelés les accidents "nerveux". Ils peuvent survenir brutalement durant le geste technique.

Forlanini en décrit quatre cas sur une série de 1464 ponctions. On observe des pertes de connaissance avec ou sans torpeur, pouvant perdurer quelques heures, parfois associées à des signes convulsifs ou à une focalisation neurologique. L'hémodynamique est également atteinte avec pâleur et hypotension (Ref. 23). L'accident le plus grave est le décès brutal.

Deux grandes hypothèses s'opposent pour expliquer ces phénomènes. D'une part l'existence d'un "réflexe pleural" à l'origine d'un choc irréversible. Cette séreuse est considérée comme fortement réflexogène. Ce genre de réaction est observé lors d'autres explorations complémentaires mettant en jeu la plèvre: thoracocentèses, ponctions exploratrices. L'autre hypothèse est celle de l'embolie gazeuse. L'aiguille de ponction, traversant la plèvre, peut pénétrer dans un vaisseau pulmonaire ou d'une bride et être ainsi à l'origine d'une instillation

d'azote ou d'oxygène en intravasculaire sous pression, c'est alors l'embolie gazeuse avec les conséquences neurologiques et systémiques que l'on connaît. (Ref. 23)

On voit également des lésions du parenchyme pulmonaire. On conçoit en effet que l'aiguille intrapleurale puisse être à l'origine d'une blessure du poumon. Il en découle des hémoptysies, des ensemcements possibles de la cavité pleurale à l'origine de pyothorax ou de pyopneumothorax, des vomiques avec risque d'inondation bronchique et de dissémination miliaire.

Les auteurs décrivent également les incidents mineurs. Parmi les signes à prendre en compte, la douleur est un indice important. Quand elle apparaît, il faut savoir se méfier de la mise en tension d'une bride, la prudence voudra alors de limiter le volume à instiller.

On décrit également la dyspnée, la gêne thoracique ou gastrique en relation avec une surpression pleurale.

Enfin l'emphysème sous-cutané n'a aucun caractère de gravité.

2-3-4-2 Tardives, les épanchements pleuraux

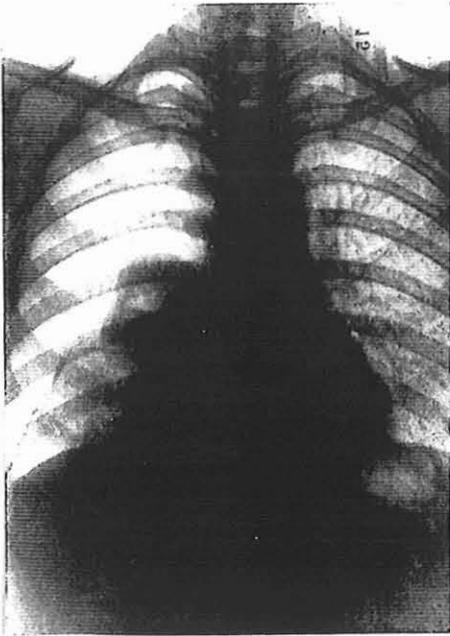
On en distingue schématiquement trois grands types:

- épanchements bénins: ils sont asymptomatiques, précoces, de découverte fortuite à la radiographie pulmonaire. Leur ponction ramène un liquide clair non inflammatoire. Il faut savoir les respecter, leur tendance étant à la résorption spontanée. (Ref. 27) Le pneumothorax a classiquement "les pieds dans l'eau".

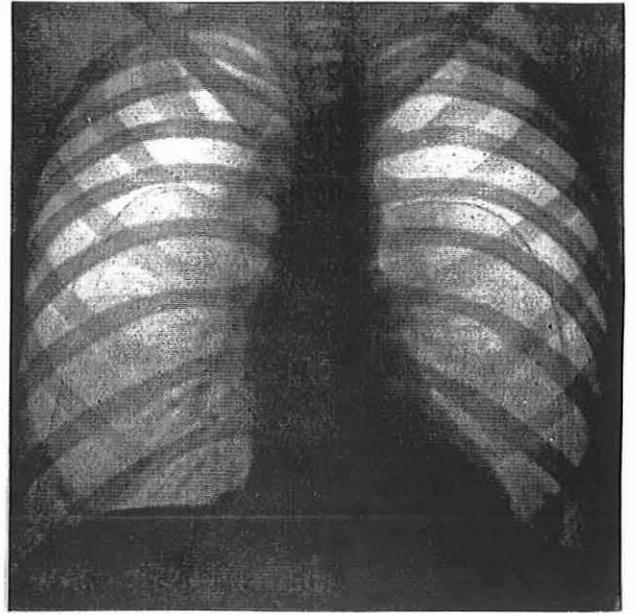
- épanchements inflammatoires: c'est la pleurésie sérofibrineuse plus ou moins abondante et symptomatique, d'évolution généralement favorable. Certains la respectent et d'autres la ponctionnent, en remplaçant son volume par un volume égal d'azote.

- ces épanchements peuvent se surinfecter et donner naissance à une pleurésie purulente. La surinfection par le BK (brèche d'une caverne par une lésion pulmonaire ou déchirure d'une bride) donne soit un tableau d'évolution rapidement défavorable avec syndrome septicémique, soit une évolution plus torpide avec réalisation d'un véritable abcès froid péri-pulmonaire. Il constitue à la longue une coque fibreuse qui va rendre ce poumon inaccessible à tout traitement collapsothérapeutique conventionnel et va en grever le pronostic fonctionnel.

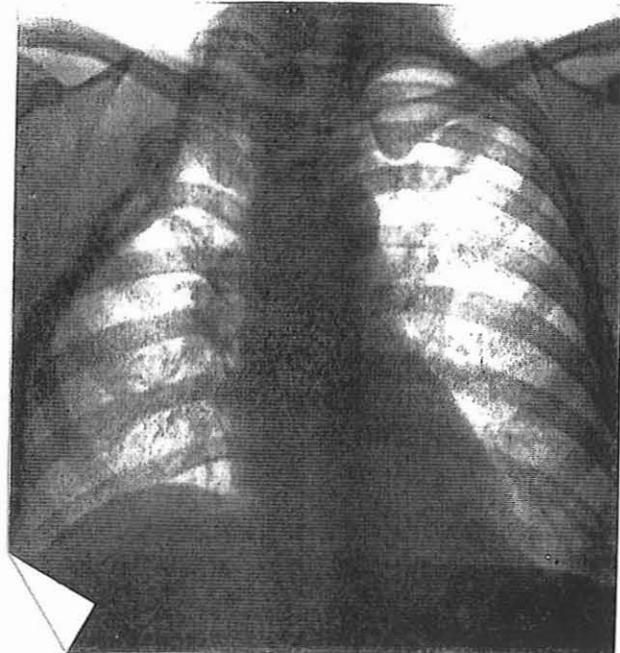
La surinfection par d'autres germes tels le streptocoque ou le staphylocoque est de pronostic sombre avant l'avènement de l'antibiothérapie.



Pneumothorax artificiel droit
avec persistance d'une caverne
dans le lobe moyen



Pneumothorax bilatéral



Thoracoplastie partielle supérieure droite

2-3-4-3 La bride pleurale, principal obstacle du pneumothorax

Dès les premiers pneumothorax pratiqués par Forlanini, on constate qu'il peut exister une bride, adhérence entre plèvre viscérale et pariétale, qui s'oppose à l'action de ces derniers.

Or l'efficacité de la collapsothérapie est fonction de la qualité du collapsus. D'après une étude de Véran (Ref. 28), sur vingt pneumothorax avec bride entravant le collapsus optimum, dix-neuf devaient récidiver in situ et un voir la bilatéralisation de l'atteinte tuberculeuse.

Les brides se développent aux dépens de foyers tuberculeux sous-pleuraux à proximité des lésions accessibles au traitement.

Lors de l'insufflation, elles réalisent un véritable cordage entre les deux plèvres, cordage qui soutient le poumon collabé et empêche le pneumothorax de jouer pleinement son rôle. La présence d'une telle structure oblige à "pousser" l'insufflation pour obtenir un collapsus suffisant.

Les risques sont alors d'une rupture de bride avec hémithorax se surinfectant, ensemencement BK de la plèvre, hémoptysie, inefficacité du collapsus pulmonaire avec diminution de la fonction respiratoire par les fortes pression pleurales.

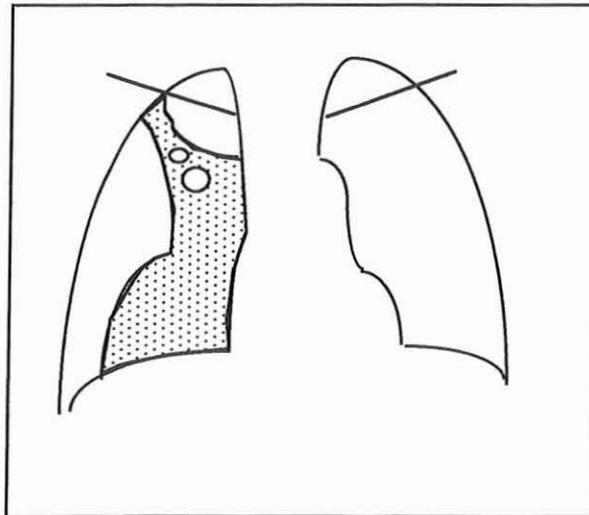


fig. n°9

Exemple schématique d'une radiographie pulmonaire avec foyer apical droit et bride axillaire révélée par la réalisation du pneumothorax.

Elles sont explorées à partir de 1913 et traitées grâce à l'endoscope pleural de Jacobius. Celui-ci permet non seulement une vision directe mais également une intervention, grâce à un cautère ou une anse diathermique, que l'on introduit au niveau d'une seconde voie d'abord. On peut ainsi palper, transilluminer, désinsérer ou sectionner toute bride. La section de bride est la technique qui permettra à de nombreux pneumothorax insuffisamment efficaces de le devenir plus complètement.

Elle est indiquée dans le cas de la réalisation d'un pneumothorax récent dont l'efficacité laisse à désirer (persistance de l'expectoration, hyperthermie après chaque insufflation, persistance de bacilles à la culture).

La radiologie confirme la bride dans le meilleur des cas. Le diagnostic de certitude est posé par l'endoscopie. On pose alors l'indication de la section .

Des cas moins "urgents" sont constitués par des patients porteurs de pneumothorax anciens mais dont on sait que le collapsus est incomplet. La pleuroscopie sera alors réalisée en fonction de la nature des lésions, du terrain, de la positivité des recherches bactériologiques...

On estime que cette technique permet de transformer un collapsus inefficace et dangereux en un collapsus de qualité dans 60% des cas.

(Ref. 28).

2-3-5 Le pneumothorax bilatéral

L'application des principes d'action du pneumothorax peut se faire pour les deux poumons en cas d'atteinte bilatérale.

Les premières réalisations collapsothérapeutiques voient apparaître des complications de type pneumothorax spontané sur l'autre poumon avec bonne tolérance clinique. De ces observations naît le concept de bilatéralité en cas d'atteinte des deux champs pulmonaires. Mais la réalisation d'un tel geste exige des conditions précises. Il faut que l'état du parenchyme soit à même de supporter une réduction conséquente du champ de l'hématose et que le premier pneumothorax soit efficace. Si celui-ci ne l'est pas, il vaut mieux en améliorer le collapsus plutôt que de vouloir le bilatéraliser.

Les indications sont les suivantes:

- bilatéralisation vraie par ensemencement bronchogène
- bilatéralité simultanée, et ce d'autant plus que les lésions sont jeunes et cavitaires.

Dans tous les cas on tentera toujours de "refroidir" le terrain et d'améliorer l'état général par le traitement hygiénodététique.

Les contre-indications portent sur la maladie ainsi que sur le terrain. Les lésions étendues touchant une large partie du parenchyme nécessitent un collapsus majeur avec risque d'insuffisance respiratoire. De même toutes les tares de la fonction cardiaque et respiratoire sont susceptibles d'être décompensées.

La lésion idéale est excavée, résistante au traitement médical conventionnel, développée à distance de la première atteinte, sur un premier pneumothorax contrôlé, efficace, avec conservation de l'état général.

Les complications sont les mêmes que celles du pneumothorax unilatéral avec augmentation du risque de décompensation respiratoire.

2-4 Les autres méthodes collapsothérapeutiques

2-4-1 La phrénicectomie

Cette méthode consiste à immobiliser le diaphragme en agissant sur le nerf phrénique. On peut soit le sectionner, soit l'écraser à la pince, soit l'alcooliser. La paralysie ainsi induite provoque l'ascension du diaphragme avec diminution des tensions statiques de façon directe au niveau basal et indirecte sur le parenchyme apical. Elle n'est préférée au pneumothorax que lorsqu'il apparaît évident que la genèse des lésions est étroitement due aux mouvements du diaphragme.

L'inconvénient de la méthode est la limitation souvent définitive de la capacité ventilatoire avec les conséquences fonctionnelles qui vont de pair.

2-4-2 Le pneumopéritoine

Le principe de cette technique est l'insufflation d'azote ou d'air en intra-abdominal, le gaz allant se loger préférentiellement en position sous diaphragmatique. Le diaphragme, ainsi "libéré" de ses adhérences fonctionnelles abdominales, peut remonter dans le thorax et diminuer les tensions statiques tout comme dans le cas de la phrénicectomie. Il est d'autant plus efficace que les lésions sont jeunes, de faible taille, basales. Il a par ailleurs l'avantage d'induire moins de complications (en particulier pleurales) que le pneumothorax et de n'être que temporaire (par opposition à la phrénicectomie définitive).

On a là un moyen d'attente qui permet de stabiliser l'évolution aiguë, en association avec les premiers antibiotiques, en particulier en cas de contre-indication temporaire au pneumothorax. Parfois il sera utilisé pour juger de l'efficacité d'une phrénicectomie avant réalisation de ce geste définitif. On sera

rarement amené à l'utiliser en curatif, le taux de succès étant de l'ordre de 10 à 15%.

2-4-3 L'oléothorax (Ref. 28)

Ce geste consiste à injecter en intra-pleural une huile antiseptique afin d'éviter la constitution de symphyses prématurées sur une plèvre préalablement irritée.

Le principe est séduisant mais en pratique la technique est grevée de nombreuses complications infectieuses et inflammatoires. On décrit également volontiers des passages d'huile dans l'arbre bronchique à l'origine de vomiques graisseuses tardives .

2-4-4 La chirurgie thoracique

Parallèlement aux traitements médicaux, la chirurgie thoracique propose, soit différentes techniques dont le but est comparable à celui du pneumothorax, soit l'exérèse du poumon atteint.

2-4-4-1 La thoracoplastie

Son principe est de libérer la partie du poumon atteinte de ses attaches pariétales, en effectuant une exérèse costale plus ou moins étendue. Le poumon, dépourvu du soutien costal, s'affaisse sur lui-même et provoque la fermeture d'éventuelles cavernes.

La technique est mise au point en 1870 par Simon, à Heidelberg. Brauer, du sanatorium de Davos, l'encourage et c'est à Sauerbruch, en 1910, que l'on doit les premières réalisations de la thoracoplastie paravertébrale.

Celle-ci peut être totale, intéressant onze côtes, ou plus fréquemment partielle, portant sur les côtes sus-jacentes et la côte sous-jacente à la lésion. Les premières réalisations sont grevées d'une lourde mortalité mais l'amélioration des techniques opératoires à partir de 1910 et de l'anesthésie-réanimation permet de limiter les échecs. Il en reste un inconvénient majeur qui est la restriction définitive de la capacité respiratoire.

La thoracoplastie est ainsi peu plébiscitée par le public. Ses indications restent limitées à la caverne de petit et moyen calibre, en l'absence de lésions bilatérales ou extra-pulmonaires chez un patient à qui il est impossible de réaliser un pneumothorax thérapeutique.

Malgré ces réticences, Freedlander, à Cleveland, rapporte une comparaison entre deux séries de malades, les uns opérés par thoracoplastie et les autres l'ayant refusée durant l'année 1937. Le pourcentage de guérison avec fermeture des cavernes est de 66% chez les patients opérés contre 17% chez les autres...

2-4-4-2 Le pneumothorax extra-pleural

Le pneumothorax extra-pleural, promu par Tuffier au début du siècle, a pour principes thérapeutiques ceux du pneumothorax classique.

La différence tient en sa réalisation chirurgicale puisqu'il consiste à décoller la plèvre pariétale de la paroi thoracique sur une étendue plus ou moins grande en fonction de la lésion à affaïsser. La poche ainsi créée est gonflée de gaz et son volume, entretenu par des insufflations répétées, volontiers en pression positive.

Le décollement de la plèvre peut aussi être obtenu par l'introduction de billes de métacrylate dans l'espace extra-pleural (D.A. Wilson 1948). C'est "l'extra-pleural à billes", à l'origine d'images radiologiques incongrues souvent confondues avec des cavités apicales pulmonaires.

Ses indications sont représentées par des lésions récentes, localisées, stabilisées en général par trois mois de traitement sanatorial, leur affaïssement par un pneumothorax conventionnel étant rendu impossible par la présence d'adhérences inaccessibles à la section de brides.

2-4-4-3 La chirurgie d'exérèse

Chirurgie radicale, puisque son principe est d'ôter la partie du poumon malade, elle est envisagée dès le XVII^e siècle par Baglivi.

Pour Forlanini, près de deux siècles plus tard, " la résection d'une partie du poumon ou son ablation totale sera le futur traitement de la phtisie". (Ref. 1)

Le premier succès est l'oeuvre de Tuffier en 1891, qui réalise une résection de l'apex pulmonaire, couplée à une apicolyse.

D'autres suivent mais tout comme pour la thoracoplastie, la chirurgie thoracique dans son ensemble doit attendre les progrès des techniques d'anesthésie-réanimation basée sur les découvertes de la physiologie respiratoire. On pourra alors envisager à partir des années 1930 des lobectomies ou des pneumonectomies réglées.

Chirurgie d'exception, l'exérèse est réservée aux destructions parenchymateuses sévères avec risque d'extension chez des patients capables de supporter le geste.

La collapsothérapie, seconde méthode thérapeutique élaborée à la fin du XIX^e siècle et dont la technique n'a cessé de s'améliorer au XX^e siècle, a apporté beaucoup au traitement sanatorial en termes d'efficacité (cf. la troisième partie de ce travail et la comparaison de l'efficacité des techniques).

Mais il est évident maintenant que l'antibiothérapie est la découverte majeure qui a apporté, durant ces cinquante dernières années, ses lettres de noblesse à la lutte antituberculeuse et anti-infectieuse dans son ensemble. Nous allons maintenant étudier comment celle-ci en est venue à se substituer progressivement au traitement sanatorial.

3-L'antibiothérapie

3-1 Des extraits de plante à la pénicilline

3-1-1 Traitements empiriques

Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, les thérapeutiques médicamenteuses prescrites de tout temps ont inclu de nombreux produits.

Koch met en évidence l'activité inhibitrice de certains sels d'or sur le développement du BK. L'activité in vivo ne sera malheureusement pas aussi forte que celle observée in vitro.

L'utilisation de médications d'origine végétale a porté également sur des préparations de décoctions de champignons et de moisissures, à partir desquelles seront plus tard isolés les antibiotiques. Ainsi des chercheurs de l'Université du Massachusetts ont observé, sur les os de squelettes de la civilisation soudanaise (Afrique Occidentale), des traces caractéristiques d'une imprégnation en tétracyclines datant de 350 av. JC (les premières tétracyclines seront découvertes en 1948 à partir de cultures de *Streptomyces*). Il est par ailleurs probable que les moisissures aient été employées par les Grecs, les Romains et les Carthaginois; les moisissures type *Penicillium* l'auraient été par les Égyptiens et les Hébreux. (Ref. 29)

3-1-2 Notion d'antibiose

Ce terme, élaboré par Villemin, veut illustrer l'antagonisme bactérien, c'est à dire l'inhibition du développement d'un micro-organisme en présence d'un second germe.

Les observations faites à la fin du XIX^e Siècle montrent que les germes identifiés à l'origine de nombreuses pathologies infectieuses (diphtérie, fièvre typhoïde, choléra, dysenterie...), bien que constamment "déversés" dans le sol, ne s'y accumulent pas mais finissent par disparaître. Ce phénomène existe également lorsque le milieu extérieur est favorable au développement des germes. Le facteur limitant est représenté par l'existence de micro-organismes, saprophytes du sol, qui antagonisent le développement des autres germes.

Bartolomeo Bizio, en 1823, décrit ainsi l'absence de développement de *Serratia Marcescens* en présence de certaines moisissures. Duchesnes, en 1897, précise l'absence de croissance d'*E. Coli* en présence de *Penicillium Glaucum*. Alsberg et Black en 1913 isolent le facteur inhibant et le nomment "acide pénicillique". Ces travaux resteront dans l'ombre durant plusieurs dizaines d'années, jusqu'aux travaux de Fleming.

Cette voie de l'antagonisme microbien, en particulier entre bactéries et champignons, ouvre la voie à l'antibiothérapie moderne. La thérapeutique anti-infectieuse naît et avec elle, s'affirme le succès de la médecine moderne.

Nous évoquerons, avant d'aborder la découverte des antituberculeux, l'apparition des premiers antibiotiques.

3-1-3 Sulfamides

Les travaux d'Ehrlich, portant sur les substances tinctoriales à la fin du XIX^e Siècle, sont repris par Domagk au début du siècle. Il prouve leur activité antibactérienne *in vivo* alors qu'ils sont inactifs *in vitro*.

Trefouel en isole la partie active: le para-aminophenylsulfamide.

A partir de 1935, de nombreux dérivés porteurs du groupement sulfonamide sont synthétisés et leur utilisation thérapeutique débute à partir de 1936. On observe ainsi pour la première fois la guérison d'une méningite purulente à streptocoques à l'hôpital de l'Institut Pasteur. Les molécules obtiendront progressivement des extensions d'indications aux affections streptococciques, méningococciques, staphylococciques, gonococciques...

Le sulfone mère (présence d'un atome de soufre oxydé) est l'un des dérivés les plus actifs sur les mycobactéries. Son action antituberculeuse *in vivo* et *in vitro* fait naître autour de lui de sérieux espoirs. Il est en effet le premier agent chimique isolé qui, par son effet bactériostatique, arrête l'évolution mortelle de la tuberculose chez le cobaye. Malheureusement l'activité chez l'homme est médiocre.

Le Dapsone sera par contre très utilisé dans la lutte contre la lèpre.

Citons enfin le thiosemicarbazone ou TBI qui sera utilisé plus tard comme traitement adjuvant à l'isoniazide.

3-1-4 Pénicilline

On ne peut évoquer la découverte des agents chimiques antibactériens sans citer la découverte de la Pénicilline par Fleming en 1929.

Il doit rédiger durant l'été 1928 un article sur les staphylocoques aussi reprend-il tous les travaux effectués sur le sujet. L'une de ses boîtes de Pétri est contaminée par une levure (*Penicillium Notatum*) empêchant le développement des bactéries présentes. En 1929, il publie ses travaux sur la substance sécrétée

par la levure, qu'il nomme pénicilline, non toxique, et qui inhibe la croissance du staphylocoque doré et du streptocoque pyogène. Les difficultés d'extraction et de purification du produit à cette époque font que les recherches n'iront guère plus loin.

Le nouvel élan instillé par la découverte de l'activité antibactérienne des sulfamides fait reprendre les travaux sur la pénicilline par Florey et Chain. Récupérant la souche de pénicillium, ils la font proliférer et affinent les techniques d'extraction et de purification du produit. Leurs travaux sont publiés en 1940 et les premiers patients traités à partir de 1941.

Il reste alors à élucider sa structure chimique et à la produire de façon industrielle, ce qui sera fait à partir de l'année 1944 par le laboratoire Pfizer.

L'isolement de la pénicilline ouvre alors la porte à la découverte d'autres substances. Celles-ci sont en général primitivement isolées à partir de levures mais les progrès de la chimie permettent bientôt leur hémisynthèse ou leur synthèse complète. L'amélioration de la tolérance, l'extension des spectres, l'amélioration des formes galéniques est maintenant à la portée du chimiste qui prend le relais du biochimiste.

Ces substances antibactériennes ou antibiotiques sont pour Waksman, en 1942, un dérivé produit par le métabolisme de micro-organismes possédant une activité antibactérienne à faible concentration et n'ayant pas de toxicité pour l'hôte. L'usage veut que l'ensemble des substances antibactériennes, qu'elles soient obtenues par culture, hémisynthèse ou synthèse totale, portent maintenant le terme d'antibiotique.

2-1 Traitements spécifiques antibacillaires

3-2-1 Sulfamides et leurs dérivés

Déjà évoqués plus haut, ce sont les premiers agents chimiques capables d'inhiber la prolifération des mycobactéries in vivo. L'agent antituberculeux le plus actif fait partie du groupe des thiosemicarbazones: le thiocetazone. L'activité antibacillaire comparée à celle de la streptomycine ou de l'isoniazide est faible.

Il est utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/j, soit en général 150 mg/j chez l'adulte, volontiers en association avec l'isoniazide, dans le but de réduire la résistance bacillaire à ce dernier.

La tolérance clinique est moyenne avec de nombreux troubles digestifs, des manifestations allergiques, des agranulocytoses.

L'intérêt du thiocetazone repose sur son faible prix, sa prise unique et sa stabilité chimique à température élevée. Il sera ainsi longtemps utilisé en association avec l'isoniazide dans les pays en voie de développement, en substitution de l'acide para-amino-salicylique (PAS).

3-2-2 Streptomycine (SMY) (Ref. 30)

3-2-2-1 historique

La découverte de la streptomycine est attribuée à Waksman en 1944.

Rappin, en 1912, constate que le BK peut voir son pouvoir pathogène annihilé par la présence d'autres bactéries ou de levures. L'étude systématique de tous les actinomycètes, à partir de la fin de la première guerre mondiale aux États-Unis, conduit à la découverte de substances actives contre *Mycobactérium Tuberculosis*. L'actinomycine est isolée en 1940 mais inutilisable dans ce cadre car très toxique.

En décembre 1941, Waksman, Woodruff et Horning isolent un nouvel élément chimique actif in vitro et in vivo, sur les germes Gram+ et certains germes Gram-, qu'ils nomment streptothricine. L'utilisation chez l'homme est impossible, en raison d'un effet toxique cumulatif, identifié durant la phase d'expérimentation animale. Les chercheurs buttent régulièrement sur de nombreux écueils mais le "dénouement" approche.

Streptomyces Griseus est isolé en Août 1943, dans le gosier d'un poulet. Waksman a déjà identifié la souche en 1916 lors de ses premières recherches sur les actinomycètes. Il est sécréteur d'une substance nommée streptomycine, dont le spectre antibactérien se rapproche de celui de la streptothricine, incluant en plus les mycobactéries et en particulier le BK.

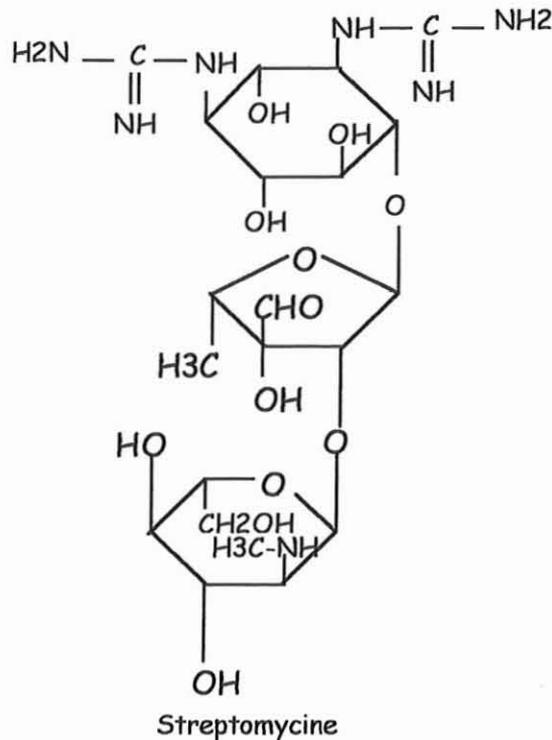
Les premiers essais sur l'animal sont menés à partir de l'été 1944, les premiers essais cliniques le sont à partir de novembre 1944.

Dès 1945, on observe la guérison de la première méningite tuberculeuse, affection jusque là considérée comme incurable. La molécule est également très efficace sur la miliaire. Elle arrive en Europe quelques mois plus tard et les essais qui sont menés alors confirment les premières impressions, c'est à dire une excellente activité antituberculeuse.

L'utilisation de la molécule fait apparaître rapidement une nouvelle notion qui est celle de la résistance bactérienne à l'antibiotique. Elle explique un certain nombre d'échecs au traitement. Nous développerons plus loin ce point particulier.

3-2-2-2 données pharmacologiques

Sa formule chimique est la suivante:



La streptomycine (sulfate ou panthoténate) se présente sous forme d'un poudre blanche fortement basique très soluble dans l'eau. L'activité est maximale en milieu alcalin (pH = 9).

Le spectre d'action de la molécule en dehors de Mycobactérium Tuberculosis est représenté par les germes Gram - tels Salmonella, Pasteurella, Shigella, Brucella, Hemophilus, Yersinia, ainsi que les tréponèmes et les leptospires. Ne franchissant pas la paroi cellulaire, elle est active uniquement sur les bacilles extra-cellulaires. Elle est bactéricide en se fixant sur les sous-unités ribosomales du bacille sensible et en inhibant de ce fait un certain nombre de synthèses protéiques.

Non résorbée par le tube digestif, elle est utilisée par voie parentérale intramusculaire. Elle peut, malgré tout, trouver une indication digestive en traitement "local" dans les infections digestives à germe sensible. Elle est également utilisée par voie locale en intra-thécal lors de méningites. Elle est susceptible d'entraîner des réactions méningées ainsi que le développement de tuberculomes méningés nécessitant parfois l'intervention chirurgicale.

Son élimination est à prédominance rénale, même si l'on en retrouve dans la bile.

Sa posologie est de 1g/j en deux injections espacées de douze heures durant les premiers mois de traitement chez l'adulte et de 25 à 50 mg/kg/j chez l'enfant à adapter à la fonction rénale.

La toxicité est essentiellement auditive portant sur la VIII^{ème} paire de nerfs crâniens. Elle se manifeste par des acouphènes, des baisses de l'acuité auditive et des vertiges. La réalisation d'audiogrammes réguliers est

indispensable tous les 50 g. Le premier signe audiométrique est la baisse de perception des sons très aigus. Elle peut être prévenue par l'utilisation préférentielle de la streptomycine pantothénique, par une limitation des doses à 60-80g durant 6 mois maximum.

Les indications sont la tuberculose en polychimiothérapie, la brucellose, la tularémie, la peste. La dihydrostreptomycine (Entericine^o) peut être utilisée per os dans les affections bactériennes du tube digestif (Shigelle, Salmonelle...).

3-2-3 PAS (Ref. 31)

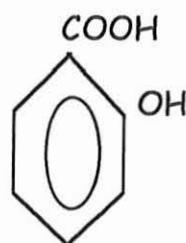
L'acide para-amino-salicylique (PAS) est découvert en 1902, par Seidel et Bittner. Il est synthétisé en 1927 en URSS par Gulinov.

Son intérêt thérapeutique est défini par Lehmann en 1943, en Suède. Ses travaux reposent sur le concept suivant: Bernheim, en 1940, montre que l'acide benzoïque et l'acide salicylique augmentent la respiration bactérienne du BK. Il recherche des composés chimiques susceptibles de s'opposer aux processus d'oxydation du BK à partir des structures chimiques de ces deux acides.

Cette théorie très séduisante ne peut malheureusement pas être expérimentalement prouvée. Il n'en reste pas moins que le PAS possède une activité bactériostatique vraie, probablement en jouant le rôle d'inhibiteur de certains systèmes vitaminiques ou enzymatiques.



ac benzoïque



ac. salicylique



ac. para-amino-salicylique
PAS

Le produit peut se retrouver sous de multiples présentations (poudres, granulés, tablettes, sirops...) et se caractérise surtout par une grande instabilité, ce qui fait de lui un composé difficile à conserver.

Il est administré volontiers par voie intraveineuse à la dose de 15 g/j en perfusion discontinue avec un relais par voie orale à la même dose.

Il possède une bonne diffusion tissulaire sauf dans le LCR.

L'excrétion est essentiellement rénale puisque 85% du produit est retrouvé dans les urines 10h après la prise.

Le spectre de la molécule est représenté presque exclusivement par le BK virulent. Les souches apathogènes ainsi que les bacilles aviaires et para tuberculeux n'y sont pas sensibles. Les autres germes sont très peu sensibles au PAS.

Malheureusement, la tolérance clinique est médiocre, avec des troubles digestifs en relation avec les fortes posologies employées pour obtenir des taux sanguins efficaces.

La résistance acquise du BK au PAS est difficile à prouver expérimentalement. Lehmann tente de la mettre en évidence, sans succès. Elle est démontrée quelques temps après par Swedberg. Cependant les nombreuses études menées sur le sujet montrent qu'elle est beaucoup plus rare qu'avec la streptomycine et se développe beaucoup plus tardivement qu'avec ce premier antibiotique.

L'intérêt du PAS apparaît pleinement lors de son association avec la streptomycine. Le mécanisme de l'inhibition réciproque des mutants résistants est à l'origine de la prévention de la streptomino-résistance induite par l'utilisation de cette molécule. Ce fait est observable tant *in vitro* que *in vivo*, chez le cobaye comme chez l'homme. Les auteurs mettent de plus en évidence une activité synergique entre SMY et PAS, c'est à dire une activité supérieure à la somme algébrique de l'activité des deux antibiotiques lors de leur association.

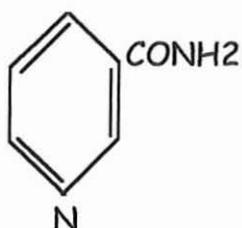
3-2-4 Isoniazide (Ref. 32)

En 1945, Chorine et Huant, étudiant l'action de l'amide nicotinique, montrent son effet sur la lèpre murine et la tuberculose expérimentale du cobaye. Malheureusement, il nécessite de fortes doses générant des problèmes de tolérance, en particulier digestive du produit.

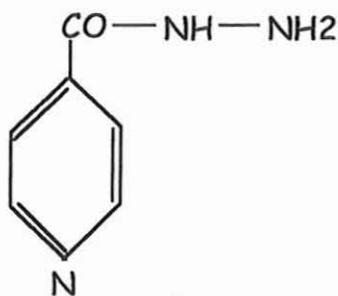
L'étude systématique de ses dérivés conduit à la découverte de l'activité antibacillaire de l'hydrazide de l'acide isonicotinique ou isoniazide (INH).

Ce composé chimique est déjà connu puisque synthétisé par Meyer et Malli en 1912 à Prague, sans que son activité antituberculeuse ait été mise en évidence.

Les études expérimentales et cliniques sont menées par Bernstein à partir de 1951, puis confirmées par les travaux de Mac Dermott au Sea View Hospital de New York. Le produit est alors distribué dans le monde entier et fait la preuve de son efficacité.



Amide nicotinique



isoniazide

Le spectre d'action est original, portant exclusivement sur les mycobactéries typiques.

L'isoniazide est bactéricide pour des concentrations comprises entre 0,2 et 0,5 mcg/ml, bactériostatique entre 0,02 et 0,1 mcg/ml. Sa résorption digestive est rapide et importante (90%). La diffusion tissulaire est excellente également dans le LCR. Le produit franchit la membrane cellulaire et est, de ce fait, bactéricide intracellulaire. La métabolisation est hépatique en composés acétylés inactifs et métabolite réactif hépatotoxique. La vitesse d'acétylation est fonction de l'activité enzymatique hépatique d'acétylation sous dépendance génétique. Celle-ci permet d'isoler les sujets acétyleurs lents, peu producteurs de métabolites hépatotoxiques, et chez qui la demi-vie du produit est relativement longue, des acétyleurs rapides, aux caractéristiques cinétiques opposées. L'élimination est urinaire (50 à 70 % en 24h).

La posologie est actuellement de 5 mg/kg/j.

Les effets secondaires essentiels sont représentés par l'hépatotoxicité des métabolites hépatiques. Ce risque est d'autant plus fort que le patient est acétyleur rapide. Il existe une toxicité neurologique représentée par les névrites périphériques et les convulsions. Les effets secondaires neurologiques sont facilement prévenus par la prescription de pyridoxine (vit B6).

Le phénomène de résistance acquise existe également avec l'isoniazide.

Une synthèse de la littérature en janvier 1955 permet d'exposer les résultats suivants:

Modalités thérapeutiques	pourcentage des éléments bacillaires résistant à l'isoniazide		
	avant traitement	après 2 mois	après 3 mois
INH seul			
Institut national d'hygiène (1)	2%	36%	59%
Medical research council (2)	0%	52%	62%
traitement double			
SMY-INH (Medical research council) (2)	0%	9%	13%
SMY-INH PAS-INH Sulfone-INH (3)	3,60%	23%	33%
traitement triple			
SMY-PAS-INH (GERNEZ-RIEUX) (4)	0%	2,75%	APRES 4 MOIS: 9,4%

Évolution de la résistance à l'isoniazide au cours de divers traitements antibacillaires
(Ref. 33)

(1) Traitement de 414 tuberculeux pulmonaires par l'isoniazide seul
(Ref. 34)

(2) Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'isoniazide et chimiothérapie associée.
(Ref. 35)

(3) Résultats obtenus par R Huttin en 1954 dans le service du Pr. Simonin à Nancy, étude portant sur 69 sujets.
(Ref. 33)

(4) Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse par l'association SMY-PAS-INH administrée pendant au moins 6 mois (Ref. 36)

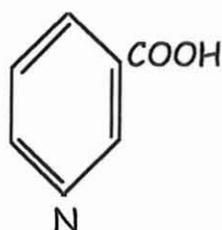
Ce tableau prétend illustrer d'une part la réalité de la résistance acquise à l'isoniazide (comme aux autres antituberculeux), d'autre part la diminution de fréquence de l'émergence de souches résistantes lors de l'utilisation d'une double antibiothérapie (sans que l'on puisse ici préjuger d'une association par rapport à une autre).

Enfin, il semble bien que l'association de trois antituberculeux présente un intérêt majeur, avec des chiffres de mutants résistant à l'isoniazide minimales après quatre mois de triple antibiothérapie. La fréquence d'apparition de mutants résistants n'est en effet plus que de 9,4% contre 33% à trois mois avec l'association streptomycine-isoniazide et 59% lors de l'utilisation de l'isoniazide seul.

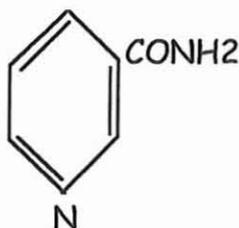
3-2-5 Pyrazinamide (Ref. 37)

Les travaux qui ont mené à la découverte de l'INH ont permis la synthèse d'un autre composé, dérivé de l'amide de l'acide nicotinique: l'amide de l'acide pyrazinoïque ou pyrazinamide. Cette synthèse chimique est obtenue par Kushner en 1952.

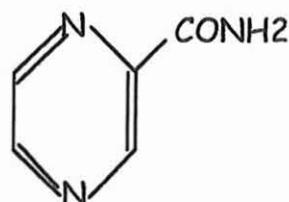
En voici la formule chimique:



Ac. nicotinique



Amide de l'ac.
nicotinique



Pyrazinamide

Les premières expérimentations, menées *in vitro* et *in vivo*, confirment l'efficacité du produit, qui se révèle supérieure à celle du PAS sur la tuberculose expérimentale de la souris (Ref. 38). L'application clinique est menée la même année. La molécule est utilisée à la dose de 200 mg/kg/j chez des patients présentant une résistance à la streptomycine. Elle entraîne une amélioration rapide des signes fonctionnels, mais des inconvénients apparaissent rapidement: des manifestations algiques articulaires, des atteintes toxiques hépatiques ainsi qu'à nouveau un phénomène de résistance bacillaire.

Malgré son efficacité, les recherches bactériologiques et cliniques sérieuses restent en suspens. Le monde scientifique, occupé à évaluer l'efficacité de l'isoniazide et échaudé par la toxicité hépatique de la molécule, délaisse le pyrazinamide.

Il faudra attendre l'année 1969 pour voir le produit stimuler de nouveau la curiosité scientifique. L'efficacité de la molécule et son mode d'action particulier sont pourtant suspectés très tôt. En France en 1958, Grumbach montre expérimentalement qu'elle est puissamment bactéricide chez la souris tuberculisée et, qu'utilisée en association, elle permet la stérilisation de la souris tuberculisée en deux mois (Ref. 39). Par ailleurs en 1956, Mackaness montrait que le pyrazinamide était plus actif sur les cultures intra-monocytaires de BK que sur les milieux classiques (Ref. 40).

L'activité bactéricide en milieu acide intracellulaire sur les bacilles à activité ralentie est évoquée en 1970. L'association à d'autres molécules confirme bientôt l'intérêt du produit. Ainsi Grumbach et Grosset montrent la même année qu'un régime associant INH+SMY+Z est seul capable d'entraîner 100% de négativation des prélèvements en 3 mois chez la souris tuberculisée contre les régimes INH+Z, INH+RMP, INH+SMY+RMP (Ref. 41).

L'avènement des régimes thérapeutiques courts de six mois confirme la place primordiale du pyrazinamide, d'une part pour stériliser rapidement les germes à reproduction rapide, d'autre part pour éliminer les bacilles quiescents responsables d'un grand nombre de rechutes.

Le spectre d'action est limité à *Mycobactérium Tuberculosis* et à *Mycobactérium Africanum*. La molécule est bactéricide en particulier en milieu acide (caractéristique du milieu intracellulaire dans lequel elle diffuse).

La résorption digestive est rapide et complète. Il existe une bonne diffusion tissulaire y compris dans LCR. La métabolisation hépatique aboutit à la formation d'acide pyrazinoïque actif. L'élimination est urinaire.

La posologie initiale de 200 mg/kg/j est ramenée de nos jours à 30 mg/kg/j. La toxicité hépatique dose-dépendante est ainsi nettement diminuée, sans altération de son action bactéricide.

Les effets secondaires sont représentés par des atteintes hépatiques, en général biologiques, et des arthralgies en relation avec une diminution de l'élimination urinaire des urates par la molécule.

3-2-6 Ethambutol (Ref 42, Ref 43)

Thomas synthétise le composé précurseur de l'éthambutol en 1957 mais l'activité antituberculeuse médiocre ainsi qu'une toxicité oculaire marquée empêchent son utilisation. C'est en 1960 que le dérivé dextrogyre du 22 éthylène di-amine di I butanol prouve ses capacités antibacillaires pour une toxicité oculaire amoindrie : l'éthambutol est né.

Les études animales et cliniques sont menées de 1961 à 1963 Outre-Atlantique. L'efficacité thérapeutique est au moins aussi bonne que celle de l'isoniazide. La toxicité oculaire est confirmée à type de névrite optique, cependant la diminution des doses primitivement employées, de l'ordre de 100 mg/kg/j, à 25 mg/kg/j permet de limiter la fréquence de cet effet secondaire.

Le spectre d'action est représenté par les mycobactéries atypiques. La molécule est bactériostatique.

La résorption digestive est rapide et importante (de l'ordre de 80%). La diffusion tissulaire et intra-érythrocytaire est excellente à l'exception de la barrière hémato-méningée saine peu perméable. L'élimination est rénale à 80% sous forme active.

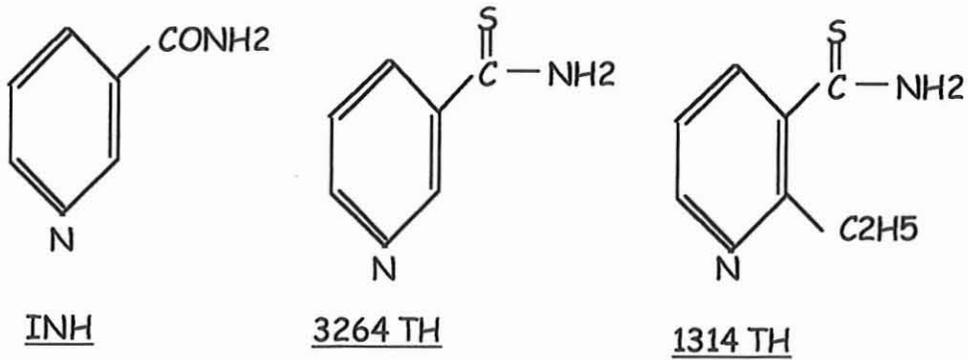
La posologie est de 20 mg/kg/j chez l'adulte.

Les effets secondaires, hormis les problèmes digestifs et allergiques, sont essentiellement représentés par une névrite optique rétrobulbaire qui se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle, un scotome central, une dyschromatopsie pour le vert et le rouge. Celle-ci survient volontiers de façon unilatérale après deux ou trois mois de traitement et doit être recherchée systématiquement par un examen ophtalmologique régulier. Cette atteinte est classiquement réversible à l'arrêt du traitement, mais des cas d'amaurose définitive ont été décrits.

3-2-7 Ethionamide (Ref 44)

Les travaux sur l'isoniazide et ses dérivés ont mené, en 1952, à la synthèse du pyrazinamide, puis en 1956 à la synthèse, par Libermann et Moyeux, des thioamides et en particulier du 1314 thioamide (1314 TH) ou éthionamide.

Voici sa structure chimique:



Thioamides (TH)

Les études expérimentales sont conduites par Rist et Grumbach à l'Institut Pasteur de Paris. L'activité bactériostatique du produit est prouvée. Parallèlement la toxicité est faible essentiellement représentée par des troubles digestifs.

G. Brouet mène pour sa part les études cliniques. Celles-ci confirment l'activité in vivo chez l'homme. Elles montrent également la survenue précoce (à la fin du premier mois de traitement) de la résistance bactérienne. Par contre il n'existe pas de résistance croisée avec l'isoniazide, la streptomycine et le PAS.

L'éthionamide n'est plus utilisée de nos jours, car supplantée par les autres antituberculeux. Les indications essentielles étaient les primo-infections graves avec résistance à l'isoniazide, les tuberculoses chroniques polyrésistantes et la polychimiothérapie en traitement d'attaque avant l'avènement des nouveaux antibiotiques.

3-2-8 Rifampycine (Ref. 45)

La découverte de la rifampycine constitue le dernier tournant de l'histoire de la chimiothérapie antituberculeuse. Le mérite est à porter au compte des chercheurs italiens Sensi, Maggi, Furesz, Nitti. Leurs travaux sur *Streptomyces Mediterranei*, champignon découvert dans les forêts de pin du Sud-Est de la France, leur vaut d'isoler en 1959 cinq molécules voisines, appelées rifamycine A, B, C, D et E. Différents procédés chimiques permettent de transformer la rifamycine B en rifamycine SV ou Rifocine.

La rifampycine est obtenue par hémisynthèse à partir de ce dernier composé.

Les effets secondaires comprennent une coloration orangée des urines et des selles sans caractère de gravité. Il existe des troubles digestifs hauts à type de nausées et de vomissements. L'atteinte hépatique est rare en monothérapie et s'observe volontiers lors de l'association à l'isoniazide. Une surveillance biologique est conseillée. Enfin, de rares cas d'atteinte des lignées sanguines sont décrits lors de son utilisation discontinuée. Le phénomène est d'origine allergique.

Le problème de la résistance bactérienne se pose une nouvelle fois avec cette molécule qui doit être utilisée en association.

Le pouvoir bactéricide de la rifampycine est à ce jour inégalé. Coury cite (Ref. 1) des améliorations radiologiques de l'ordre de 95% et des négativations bactériologiques proches de 100% lors de son association avec l'isoniazide. De tels chiffres affirment la place de choix de l'association de ces deux antibiotiques.

Mais on est alors en droit de se poser un certain nombre de questions sur la conduite du traitement antibiotique:

- Qu'en est-il de la place des autres antituberculeux?
- Quelle est la durée optimale du traitement?
- Combien d'antibiotiques associer et durant combien de temps?

3-3 Protocoles antibiotiques

L'accès à de multiples antibiotiques, dans le cadre du traitement antituberculeux, doit répondre à des règles précises d'utilisation, à élaborer progressivement en fonction de nouveaux acquis bactériologiques, pharmaceutiques et cliniques. L'ensemble des données que nous allons exposer dans ce chapitre est extrait de l'ouvrage publié sous l'égide de l'O.M.S. et rédigé par K. Toman: Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose (Ref 48). Les références bibliographiques qui s'y rapportent en sont également tirées.

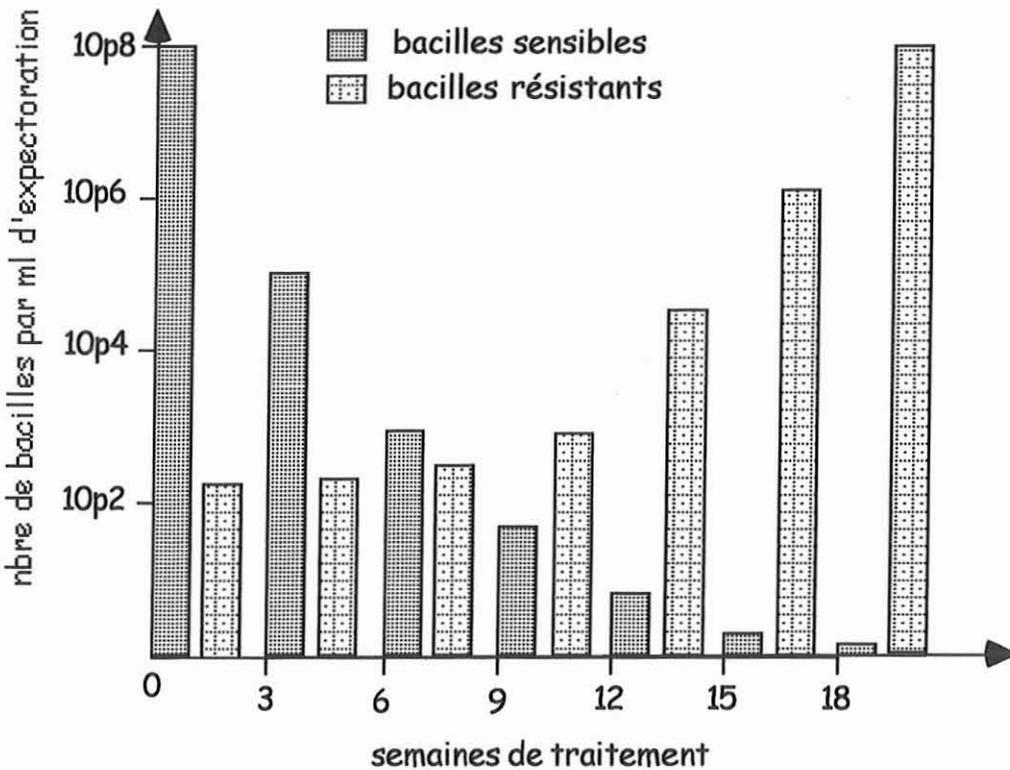
3-3-1 Résistance bactérienne

Les premiers traitements par la streptomycine ont vu les premières guérisons cliniques et bactériologiques. Dans un certain nombre de cas, on observe une amélioration clinique de quelques mois, avec diminution du nombre de germes émis dans les crachats. Puis les symptômes caractéristiques de la maladie réapparaissent malgré une observance rigoureuse du traitement. L'étude in vitro de la population bacillaire présente dans les crachats montre alors que ceux-ci sont devenus résistants à l'antibiotique, c'est-à-dire qu'ils ont acquis la capacité de se développer en présence de ce dernier.

Ce phénomène a été l'objet de nombreuses études afin d'en identifier le mécanisme intime.

Il est le résultat d'une mutation de certains individus au sein de la population bacillaire. Il y a disparition des éléments sensibles, qui sont tués par l'antibiotique, et persistance des germes résistants. Ce phénomène est uniquement fonction du nombre de germes présents. On estime sa fréquence à un germe résistant pour un à cinquante millions d'individus. L'antibiotique sélectionne les bacilles. Il n'est en rien responsable de leur apparition. La thèse de l'adaptation progressive du bacille à l'antibiotique, en vogue dans les années 1970, s'est avérée erronée. (Ref. 48, p.143)

Cette cohabitation de deux populations de germes explique l'évolution en deux phases cliniques et bactériologiques, lors de traitements incorrects. La figure ci-dessous reproduit l'évolution d'une population bactérienne soumise à un traitement incorrect par isoniazide seul durant dix-huit semaines.



(Ref. 49)

Durant les neuf premières semaines, le nombre total de germes décroît en nombre absolu. Les éléments sensibles voient leur population fondre tandis que les bacilles résistants sont en nombre stable. Parallèlement, l'état clinique du malade s'améliore.

A partir de la neuvième semaine, le nombre de germes résistants s'accroît de façon logarithmique, tandis que la population sensible disparaît progressivement. Au bout de dix-huit semaines, le nombre de germes comptabilisés dans les crachats est sensiblement le même qu'au début du traitement. Ce sont exclusivement des bacilles résistants à l'INH. L'état du malade s'est de nouveau dégradé.

La clinique et la biologie se rejoignent, expliquées par le phénomène de mutation bactérienne spontanée.

On définit deux types de résistance en clinique.

- résistance primaire: elle se voit chez un sujet n'ayant jamais été traité par chimiothérapie, mais infecté par un bacille résistant transmis par un malade incorrectement traité (antibiothérapie mal adaptée ou de durée trop courte).

- résistance secondaire ou acquise: résistance développée chez un patient traité incorrectement par émergence et sélection de mutants résistants.

3-3-2 Les populations bactériennes

Pour expliquer les phénomènes de résistance au traitement ou de reviviscence, il faut aussi prendre en compte la population bactérienne. En effet, celle-ci n'est pas homogène et est composée de plusieurs types de germes, plus ou moins sensibles à un antibiotique.

On individualise ainsi:

- population A: bacilles actifs poussant continuellement en extra cellulaire. Ils sont par exemple présents dans les parois des cavernes. Sur ces germes sont actifs l'isoniazide, la rifampycine, la streptomycine.

- population B: bacilles extra-cellulaires quiescents conservant la possibilité de multiplication sur de courtes durées. Seule la rifampycine est active sur eux.

- population C: bacilles intracellulaires (intra-macrophagiques) à croissance limitée par l'acidité. Le pyrazinamide, particulièrement actif en milieu acide et diffusant en intracellulaire, est ici l'antibiotique de choix.

- population D: bacilles dormants insensibles à toute substance et qui finissent en général par disparaître. (Ref. 50)

Les phénomènes de rechute sont en général dus aux types bacillaires B et C, qu'il faut s'attacher à détruire autant que la population A, responsable de l'atteinte aiguë.

3-3-3 Principes d'élaboration de régimes thérapeutiques efficaces

3-3-3-1 Association antibiotique

L'association de deux (ou plus) antibiotiques, par le mécanisme d'inhibition réciproque, prévient l'émergence de germes résistants. Chaque substance réduit pour sa part la population de germes et combat les mutants ayant acquis une résistance à l'autre (ou aux autres) antibiotique.

L'utilisation d'antibiotiques synergiques augmente l'activité antibacillaire et permet une action bactéricide puissante et rapide.

3-3-3-2 *Activité bactéricide rapide et puissante*

Cette notion est capitale. Son respect permet:

- de prévenir les aggravations cliniques rares mais classiques, survenant en début de traitement dans les formes étendues
- de diminuer rapidement le nombre des germes avec réduction du risque statistique d'émergence de mutants résistant à un ou deux antibiotiques
- d'obtenir un effet antibactérien rapide, minimisant d'autant la persistance de bacilles quiescents. (Ref. 51)

3-3-3-3 *Régimes thérapeutiques en deux phases*

Une autre notion importante est celle de chimiothérapie en plusieurs phases, associant dans un premier temps (phase d'attaque) au moins trois produits, puis dans un second temps (phase d'entretien) deux ou trois produits.

Les études expérimentales menées sur la souris montrent en effet qu'une chimiothérapie efficace évolue en deux temps: première phase bactéricide aussi rapide et efficace que possible (cf. ci-dessus) et seconde phase de stérilisation, avec élimination des bacilles quiescents responsables de rechutes (utilisation des capacités pharmaceutiques du pyrazinamide et de la rifampycine).

3-3-3-4 *Traitements continus et discontinus*

Dernière notion : le principe des traitements discontinus, c'est-à-dire ne nécessitant pas forcément une prise médicamenteuse quotidienne.

Des études *in vitro* ont montré qu'un certain nombre de molécules sont toujours efficaces sur *Mycobacterium Tuberculosis*, même lorsque leur concentration dans le milieu a chuté ou qu'ils ont complètement disparu.

De ces observations découlent des essais thérapeutiques, tel celui réalisé à Madras en 1964 sous l'égide de l'O.M.S.

En voici les résultats:

Etat de la maladie	SH (1)		PH (2)	
	2 fois/semaine		tous les jours	
	Nbre	%	Nbre	%
bactériologiquement quiescente	68	94	56	85
bactériologiquement active	2	2	9	14
décès par tuberculose	2	3	1	2
Total des malades	72	100	66	100

Comparaison des résultats à la fin de 12 mois de traitement de deux régimes antituberculeux

- (1) SH: streptomycine 1g.IM + INH 14 mg/kg de poids corporel
(2) PH: PAS (sel sodique) 10g + INH en deux doses égales
(Ref. 50)

Ces résultats révèlent que le régime intermittent a été très efficace, voire plus que le régime continu, et ce, malgré des atteintes tuberculeuses étendues, très productives à l'examen bactériologique des crachats.

3-3-4 Les différents régimes standards

Dans les années 1950, la majorité des médecins considèrent qu'un traitement chimiothérapique bien conduit doit durer au moins dix-huit, voire vingt-mois, en associant deux ou trois antibiotiques. On observe en effet qu'en réalisant des examens bactériologiques sur les pièces d'exérèse pulmonaire, le nombre de bacilles encore présents et susceptibles de reviviscence diminue proportionnellement à la durée du traitement. La hantise du médecin est la rechute. Elle engendre un surcroît de précautions, à tel point que certains praticiens préconisent le traitement à vie. (Ref 52)

En fait, on s'aperçoit progressivement que la durée de traitement est souvent surévaluée. En effet, les régimes efficaces (et définis comme tels par l'O.M.S.) sont quasiment tous susceptibles d'entraîner une négativation des crachats à six mois, sans que cette durée paraisse optimale pour obtenir une guérison complète.

3-3-4-1 Régimes standards à douze mois

On définit ainsi un régime dit "standard":

- association bien définie de médicaments administrés régulièrement selon un rythme, une posologie et une durée bien définis.
- régime ayant fait la preuve de son efficacité thérapeutique selon des protocoles stricts.
- traitements pouvant être appliqués de façon simple et à grande échelle

A partir de 1974 certains régimes standards sont capables d'induire une quiescence bactériologique supérieure à 90% et avec moins de 10% de taux de rechute. Leur durée totale est de douze mois.

En voici quelques exemples:

Phase initiale 1 à 3 mois	rythme	phase de continuation jusqu'à 12 mois	rythme
INH + SMY + PAS	1f./j.	INH + SMY INH + PAS INH + PAS	2f./sem. 2f./sem. 1f./j.
INH + SMY + TH	1f./j.	INH + SMY INH + TH	2f./sem. 1f./j.
INH + RIF + EBM	1f./j.	INH + RIF INH + RIF INH + EBM	1f./j. 2f./sem. 1f./j.
INH + SMY + RIF	1f./j.	INH + RIF INH + RIF INH + SMY	1f./j. 2f./sem. 1f./j.
INH + SMY + EBM	1f./j.	INH + EBM INH + SMY	1f./j. 2f./sem.

Exemple de régimes standards d'associations thérapeutiques sur 12 mois.(Ref. 55)

Même réduite à douze mois, la thérapeutique apparaît rapidement comme astreignante, chère, susceptible d'entraîner des problèmes d'observance en particulier dans les pays en voie de développement.

La "renaissance" du pyrazinamide associé à l'efficacité de la rifampycine va permettre de réduire encore la durée des traitements.

3-3-4-2 Régimes courts

Il est difficile au sein de ce travail de regrouper l'ensemble des études qui ont été menées sur les régimes thérapeutiques dits courts.

Voici pour exemple un résumé d'une revue de publications consacrées à ces sujets en 1979.

On résume ainsi ce protocole:

poids avant traitement	Phase initiale: 2 mois				Phase d'entretien: 4 ou 6 mois	
	ou				4 mois	6 mois
	INH(5 mg/kg/j) RMP (10mg/kg/j)	Z (30mg/kg/j)	E (20mg/kg/j)	SMY (15mg/kg/j)	INH(5 mg/kg/j) + RMP (10mg/kg/j)	INH (5 mg/kg/j) + T
	comprimés 100mg+150 mg(a) 150mg+300mg(b)	comprimés 500 mg	comprimés 40mg	poudre à usage parentéral 1g	comprimés 100mg+150mg(c) 300mg INH seul(d)	comprimés 100mg+50mg(e) 300mg+150mg(f)
inf. à 33Kgs	2 cps (a) /j	2 cps/j	2 cps/j	500mg/j	2 cps (c) 3 f./sem. et 1 cp (d) 3f./sem.	2 cps (e)/j
33-50Kgs	3 cps (a)/j	3 cps/j	2 cps/j	750 mg/j	3 cps (c) 3f./sem. et 1 cp (d) 3f./sem.	1 cp (f) /j
sup. à 50Kgs	2 cps (b)/j	4 cps/j	3 cps/j	1g/j	4 cps (c) 3f./sem. et 1 cp (d) 3 f./sem.	1 cp (f) /j

(Ref. 62)

Nous voyons que l'approche actuelle du traitement antituberculeux intègre parfaitement les données développées durant ces vingt dernières années, à savoir association antibiotique, traitement en deux phases, prise médicamenteuse continue ou discontinuée, durée de traitement minimale.

Discussion

Nous avons montré, au cours des précédents chapitres, la succession chronologique des différentes découvertes scientifiques ayant conduit à la mise en place des traitements curatifs de la tuberculose. Ceux-ci s'améliorant au fur et à mesure, on semble arriver au point où l'éradication de cette maladie, par l'antibiothérapie, n'apparaît plus comme une utopie.

Nous allons comparer dans ce dernier chapitre chaque méthode en nous appuyant sur trois points concrets que sont les conditions nécessaires à leur efficacité, leurs apports respectifs ainsi que leurs limites.

Nous verrons ainsi que l'antibiothérapie, méthode révolutionnaire, n'en présente pas moins des faiblesses susceptibles de la faire redescendre de son piédestal.

1- Conditions d'efficacité

1-1 Traitement sanatorial

Pour le traitement hygiénodietétique et collapsothérapique, il fallait que les pays appliquant ces méthodes soient à même de remplir trois conditions majeures: assurer un recrutement élargi des malades, les accueillir au sein de structures de soin adaptées et ce, par du personnel formé.

La structure de dépistage dite "de première ligne " était le dispensaire de santé. Son rôle premier consistait à dépister les nouveaux cas de tuberculose et à les orienter vers la structure de soin spécifique (sanatorium, préventorium pour les enfants exposés...)

Son second rôle, plus préventif, était dévolu aux assistantes sociales et infirmières visiteuses. Elles assuraient au domicile des patients l'application des lois sociales, les éduquaient aux dernières données de l'hygiène, réalisaient le dépistage intra-familial. Le premier dispensaire, fondé par Calmette en 1901, fut le Préventorium Émile Roux. La loi Léon Bourgeois votée le 15 avril 1916 confirmait l'engagement de la France dans cette voie. (Ref. 12)

Dans un second temps, les pays ont dû se pourvoir en structures de soin spécialisées: les sanatoriums. Nous les avons déjà décrits précédemment, ainsi que le retard pris par la France au début du siècle pour s'en équiper.

La construction de tels édifices a exigé d'importants investissements financiers. De nombreux legs privés ainsi que des fonds publics, fournis en particulier par le Pari Mutuel, ont permis leur construction en France (le Pari Mutuel a financé ainsi en partie la fondation de l'Hôpital Villemin et du Sanatorium Mangini à Hauteville).

Troisième et ultime facteur de réussite, le médecin phthisiologue devait répondre à un certain nombre d'exigences. Médecin de sanatorium, il était le garant du traitement hygiénodietétique. Detweiller soulignait à quel point son rôle était important. Il devait étudier l'état physique et psychique de ses malades, tout leur apprendre de leur pathologie, pour les responsabiliser et obtenir d'eux une adhésion sans concession aux techniques sanatoriales.

Celles-ci avaient pour but la guérison du patient. Ceci peut nous apparaître aujourd'hui comme une évidence. Il faut souligner cependant qu'elles constituaient les premières méthodes curatives efficaces de la phthisie depuis l'Antiquité.

D'un point de vue médical, il était sémiologiste hors pair, passant de nombreuses minutes à ausculter l'aire pulmonaire afin de réaliser une cartographie sonore exacte. Cette sémiologie s'enrichit rapidement de l'image radiologique puis tomographique. Dans bien des structures, il était également bactériologiste, traquant le BK sur les lames d'expectoration. Enfin, le développement de la collapsothérapie fit de lui un praticien interventionniste, posant l'indication du pneumothorax, le réalisant et l'entretenant. Il sectionnait les brides pleurales grâce au pleuroscope de Jacobebius.

La phthisiologie était considérée de ce fait comme une spécialité à part entière, se distinguant de la pneumologie et des maladies infectieuses.

1-2 Traitement antibiotique

Les conditions d'efficacité du traitement antibiotique répondent, elles, à des conceptions totalement différentes. Le diagnostic posé, grâce au travail d'une structure de type dispensaire, il faut instituer une polychimiothérapie durant un laps de temps suffisant pour stériliser au mieux les lésions.

Le traitement instauré, au mieux en milieu hospitalier, au pire dans une structure de soin semi-ambulatoire (dispensaire dans les pays en voie de développement), il peut très bien être mené en externe. Il consiste en une prise médicamenteuse par voie orale (quotidienne ou hebdomadaire), associée ou non à une injection intramusculaire(quotidienne) pour la streptomycine.

L'observance médicamenteuse est un facteur majeur d'efficacité en terme de stérilisation des lésions et de prévention de l'émergence de souches résistantes.

La lourdeur de la mise en oeuvre d'un traitement sanatorial par rapport à la simplicité du traitement antibiotique ambulatoire a logiquement poussé au choix de ce dernier. Mais nous allons voir que cet aspect des choses n'explique pas tout et que c'est bien plus en terme d'efficacité que ces deux techniques s'opposent.

2- Apports respectifs

Les conditions d'efficacité respectées, l'apport de chaque méthode est indéniable.

2-1 Traitement sanatorial

Le traitement hygiénodietétique et le traitement collapsothérapie, qui vint rapidement le compléter, furent les premières méthodes curatives efficaces contre la tuberculose pulmonaire. Elles étaient basées sur des concepts scientifiques acceptés et prouvèrent leur efficacité, même relative.

Certes les chiffres nous paraissent aujourd'hui bien dérisoires. Knopf citait ceux de Dettweiler en 1900:

- guérisons absolues : 14% (rétablissement des fonctions normales de tous les organes avec disparition totale des bacilles de l'expectoration)
- guérisons relatives: 14% (récupération du bien-être, bon fonctionnement des organes avec persistance d'accès de toux et d'expectorations matinales)
- améliorations: 42% (Ref. 12 p.35)

Mais le Pneumothorax apporta beaucoup au traitement sanatorial. Paul Vèran rapportait en 1931 les résultats suivants (étude portant sur 226 cas de pneumothorax unilatéral efficace) :

- 81% de guérison durable (1 à 13 ans après la résorption du pneumothorax)
- 11% de guérison relative
- 8% de récurrence in situ. (Ref. 63)

Le nombre de guérisons progressait, mais encore 20 % des malades continuaient à échapper au traitement.

Enfin, l'individualisation du problème socio-économique et sa prise en charge, furent l'une des grandes avancées de santé publique, intimement liée à l'avènement du traitement hygiénodietétique. L'amélioration de l'habitat, de l'urbanisme, des conditions économiques en furent des facteurs essentiels.

Dans ce cadre, l'apparition des lois sanitaires fut également très importante. En voici quelques exemples. En Allemagne, des règles de protection contre la tuberculose furent diffusées par instructions ministérielles, les lieux publics furent dotés de crachoirs. En Australie, une amende de 25\$ fut infligée à quiconque crachait par terre. En Belgique, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique publiait en 1896 deux instructions:

- désinfection obligatoire des locaux ayant accueilli un phtisique avant réutilisation
- dépistage systématique des bovins belges et des animaux importés par la tuberculine. Abattage ou renvoi des animaux ayant une cuti-réaction positive.

En France, de nombreuses instructions émanant de la Faculté de Médecine de Paris furent distribuées à partir de mai 1898. Par exemple, il était conseillé de nettoyer les sols au linge humide afin d'éviter la dissémination des poussières, de faire bouillir le lait... Dans les hôpitaux, les tuberculeux étaient isolés dans des pavillons séparés et l'antisepsie était de rigueur. La réforme militaire touchait temporairement les tuberculeux dits de premier degré (sans expectoration bacillaire) tandis qu'elle devenait définitive chez les contagieux.

Le trépied associait prévention, dépistage et traitement. Ces trois notions étaient indissociables.

2-2 Traitement antibiotique

Le traitement antibiotique apparaît comme le traitement étiologique idéal. Efficace sur tous les types de tuberculose, il permet de stériliser 95 à 100% des cas d'atteinte pulmonaire frottis+ (cf. chapitre précédent).

Ce résultat, obtenu rapidement, diminue la contagiosité des patients traités et le risque de dissémination des germes. Simple, pour peu que l'on respecte les règles de traitement, il peut être mené en ambulatoire. Les coûts générés par les traitements sanatoriaux semblent pouvoir être largement diminués. Enfin, l'élaboration des protocoles efficaces de courte durée (six mois), en simplifiant le traitement, semblent garantir une meilleure observance en particulier dans les pays sous-développés.

La balance semble ici aussi pencher en faveur du traitement antibiotique. D'une part la différence d'efficacité, d'autre part l'opposition entre traitement de l'organe et du terrain et traitement étiologique, tout explique le succès de ce nouveau traitement.

Le résultat d'une telle comparaison, qui semble très théorique, est confirmé dans les chiffres. Voici un tableau comparant la proportion de malades phtisiques traités par pneumothorax thérapeutique en Suède et aux Pays-Bas entre 1949 et 1955:

	avant 1949	1955
Pays Bas	44%	3%
Suède	66%	21%

Proportion de malades traités par collapsothérapie en 1949 et en 1955 aux Pays Bas et en Suède (Ref. 1)

Il semble bien, à la lecture de ce tableau, que le traitement antibiotique se substitue rapidement au traitement collapsothérapeutique dans les années 1950.

Les limites du traitement sanatorial, particulièrement en terme d'efficacité, sont marquantes. Mais il en existe encore d'autres.

3- Limites de chaque méthode

3-1 Traitement sanatorial

Pour être appliqué, il nécessitait une structure bien particulière: le sanatorium. Édifice colossal, construit en général dans des régions isolées, il impliqua de forts investissements, tant pour sa construction que pour son entretien. Son accessibilité réduite, dans des régions montagneuses, fut aussi un facteur limitant.

Autre écueil: le traitement lui-même. La mise en oeuvre de la cure d'air et de repos sous-entendait pour le patient la possibilité d'une extraction du milieu familial, avec toutes les conséquences économiques et sociales que l'on imagine. Comment assurer le revenu d'une famille en plaçant le père en sanatorium durant six mois? Peut-on imaginer une mère abandonnant son mari et ses quatre enfants durant douze mois? L'intérêt du traitement collapsothérapie ambulatoire prit ici toute sa mesure.

La cure de repos a généré elle-même un effet secondaire imprévu et contradictoire, son but étant la remise au travail de l'individu. Les patients poussés au repos absolu durant de longues années refusèrent parfois la reprise du travail. Nous avons vu dans un chapitre précédent comment Dumarest envisagea de prévenir cette tendance à l'oisiveté par la cure de travail.

Enfin le pneumothorax thérapeutique fut également une source de désagréments. Son caractère incisif le rendit responsable de nombreuses complications infectieuses, inflammatoires ou ventilatoires. Nombreuses ont été les pleurésies, les pachypleurites et les séquelles ventilatoires qui en ont découlé. De même la chirurgie thoracique (thoracoplastie ou chirurgie d'exérèse) fut, durant toute cette période, un célèbre générateur d'insuffisances respiratoires chroniques par les mutilations pulmonaires engendrées. Nous observons encore parfois aujourd'hui, chez certains patients âgés, l'importance des délabrements qu'ont entraînés ces techniques.

3-2 Traitement antibiotique

Le traitement antibiotique semble ainsi apparaître comme la technique miracle. Mais nous allons voir qu'il posa lors de sa mise en oeuvre des problèmes bien spécifiques dans les pays déjà dotés d'un réseau sanatorial et que dans l'avenir, il souligne la différence de richesse Nord-Sud, avec un risque non négligeable de nouvelle poussée endémique.

3-2-1 Reconversion

L'antibiothérapie a sonné le glas de la phtisiologie. Par phtisiologie, on entend le médecin, ses techniques et son lieu d'exercice.

La reconversion des médecins et des sanatoriums fut un sujet douloureux. Le phtisiologue devint progressivement pneumologue mais cela ne se fit pas sans heurts. Malgré la démonstration de l'efficacité toujours plus grande de diverses molécules, nombre de praticiens continuèrent durant plusieurs années à pratiquer la médecine qu'ils avaient toujours connue. Cette extrême spécialisation que l'on avait exigé d'eux naguère fut en définitive un frein à leur reconversion. Cette attitude fut soutenue indirectement par de nombreux malades. Nombre de spécialistes rapportent le cas de tel ou tel patient, accroché à son pneumothorax, exigeant de son phtisiologue sa réinsufflation régulière et refusant l'antibiothérapie. Parallèlement, les services de maladie tuberculeuse devinrent services de pneumologie, les revues spécialisées sur la tuberculose prirent le nom de revues de pneumologie. Là aussi, la reconversion se fit souvent dans la douleur.

Enfin, dernière donnée incontournable: les sanatoriums. Leurs dimensions, leur situation géographique et bientôt leur vétusté, tout concourut à l'abandon de ces structures. Il est heureux que certains aient pu être reconvertis en structures de moyen séjour (Lay-saint-Christophe) ou en instituts de rééducation (Saint-Hilaire-du-Touvet). Mais l'exemple de l'Hôpital Villemin de Nancy, dont l'avenir est incertain au sein des locaux du CHU, souligne les difficultés d'une telle reconversion.

3-2-2 Baisse de la vigilance dans les pays riches

Les limites propres à l'antibiothérapie tiennent au respect strict de ses conditions d'efficacité, à savoir l'observance rigoureuse d'une polychimiothérapie lourde. Si celle-ci pose rarement de problèmes dans les pays riches, il n'en est pas de même dans le reste du monde.

Les pays riches, extrêmement bien organisés et capables d'assurer à leur population une prise en charge correcte des traitements, ont vu l'incidence (nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année) de la tuberculose très fortement diminuer. Le fléau s'est transformé en pathologie curable et s'est intégré au grand dictionnaire des maladies infectieuses accessibles au traitement. De ce fait, la vigilance du médecin s'est émoussée. Le diagnostic actuel est trop souvent porté avec retard et explique qu'en 1992, la mortalité par tuberculose en France était encore de mille décès. De même, l'éradication du mal, que l'on était en droit d'espérer dans nos pays riches, est actuellement une situation illusoire (Ref. 64).

Certes d'autres facteurs, tels l'endémie VIH, la multiplication des traitements immunosuppresseurs, le développement de classes défavorisées du fait des crises économiques, accompagnent ces observations. Mais ne doivent-

elles pas être considérées comme des facteurs devant stimuler la vigilance du plus grand nombre à la pérennité du mal plutôt que comme des facteurs de risque?

3-2-3 Résistance bactérienne dans les pays pauvres

La situation des pays pauvres, aujourd'hui, est équivalente à celle de l'Europe et des États-Unis au début du XX^e siècle. La prévention des facteurs de risque ne peut être assurée de façon correcte et les conditions nécessaires au maintien de l'endémie sont en majorité réunies (fort taux de natalité, accroissement démographique important, concentrations urbaines, absence d'hygiène...). Le développement concomitant de la pandémie VIH, par l'immunodépression qu'elle entraîne et par son cortège d'infections opportunistes, favorise l'extension de l'endémie.

La stratégie médicale, si efficace dans les pays du Nord, est difficilement applicable à ces nations. Passe encore pour le diagnostic des sujets frottis+ et du bilan radiologique, mais l'accès aux quadrithérapies et le suivi de l'observance médicamenteuse posent de réels problèmes. C'est sur ce point que nous insisterons particulièrement.

Parlons tout d'abord du coût de tels traitements. L'O.M.S. les chiffre en 1997 à environ 500 francs par malade (pour une durée de six mois) (Ref 68). Compte tenu des moyens financiers de ces pays et de leur démographie, il est probable qu'ils ne pourront assurer leur prise en charge. Alors que pour l'économie des pays occidentaux, un telle charge ne paraît pas exorbitante.

Ensuite par manque de formation et d'information, ces populations ne sont pas sensibilisées à l'importance du caractère stérilisant et efficace de ces traitements (en termes de posologie et de durée de traitement). Un ou deux mois de traitement (temps nécessaire à la restitution d'un bien-être général) ne sont pas suffisants pour apporter une stérilisation correcte des lésions. Le patient qui arrête volontairement son traitement à ce stade a toutes les chances de présenter ultérieurement une nouvelle poussée de tuberculose aiguë. Or la population bacillaire qu'il héberge aura déjà été soumise à une pression antibiotique. Dans celle-ci, seront statistiquement présents un certain nombre de bacilles résistant aux premiers antibiotiques. La multiplication de telles séquences chez un individu ou dans toute une population explique l'éclosion rapide de mutants multi-résistants.

Tels sont les avantages et les inconvénients de chaque méthode ainsi que les problèmes qui furent engendrés lors de la substitution du traitement sanatorial par l'antibiothérapie.

Conclusion

La tuberculose, longtemps considérée comme une maladie universelle touchant toutes les couches sociales, changea de statut au XIX^e siècle, du moins dans les pays industrialisés. Elle devint alors la maladie de la misère, s'attaquant aux milieux populaires entassés dans les cités industrielles.

Contre elle, et avec le développement de la protection sanitaire et sociale, furent créées d'énormes structures, les sanatoriums, et mises au point des méthodes lourdes aux résultats limités, le traitement hygiénodététique et la collapsothérapie. Mais parallèlement, l'amélioration des conditions de vie et les campagnes de vaccination et de prévention la firent reculer dans les années 1930-1940, avant que l'avènement de l'antibiothérapie ne lui porte des coups que l'on aurait pu croire fatals.

Réduite alors au rang de maladie infectieuse banale, car accessible à un traitement simple et efficace, en regard des précédentes techniques, elle perdit son statut de maladie redoutable. Du coup la vigilance et les recherches portant sur les méthodes diagnostiques et les nouveaux traitements se relâchèrent. Il est ainsi surprenant de remarquer que le dernier antituberculeux majeur découvert, la rifampycine, l'ait été dans les années 1970 et que depuis lors les progrès thérapeutiques stagnent. C'est un laps de temps comparable d'environ trente années qui avait permis, entre 1940 et 1970, de découvrir les autres antituberculeux majeurs que nous utilisons aujourd'hui.

Or c'était sans compter avec la persistance, voire le retour de conditions socio-économiques propices à sa résurgence. L'explosion de l'épidémie VIH venait, de plus, offrir à la tuberculose, un terrain favorable. Il fallait donc replacer l'évolution de l'endémie tuberculeuse et de ses facteurs favorisants au niveau mondial. Vouloir, en effet, juger de l'évolution du mal aux seules situations des pays riches d'Europe et d'Amérique du Nord, c'était n'apercevoir que la partie émergée de l'iceberg.

A ce propos, les chiffres proposés dans le journal Le Monde en juin 1998 révèlent une situation contrastée selon les continents et en définitive très sombre.

	nombre de personnes ayant contracté la maladie	nombre de décès
Amérique	448 000 (6%)	160 000 (5,5 %)
Europe	342 000 (4,6%)	118 000 (4%)
Pays méditerranéens	427 000 (5,9 %)	173 000 (6 %)
Afrique	1 650 000 (22 %)	770 000 (26 %)
Sud-Est asiatique	2 800 000 (37 %)	1 095 000 (37 %)
Asie de l'Est et Pacifique	1 583 000 (22 %)	594 000 (20 %)
Total	7 249 000	2 908 000

Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose ainsi que de sa mortalité en 1997 (Ref 65)

Il y aurait donc, chaque année, plus de sept millions de personnes nouvellement contaminées de par le monde. Chiffre qu'il faut probablement majorer étant données les conditions dans lesquelles sont menées les enquêtes dans les pays pauvres, pays les plus touchés par la maladie. A elles seules, l'Asie et l'Afrique regroupent plus des quatre-cinquièmes des cas.

En données absolues, l'Asie paraît plus atteinte que l'Afrique. Mais si l'on tient compte des chiffres de population, et en particulier des énormes masses humaines du continent asiatique, c'est en réalité l'Afrique qui est la plus menacée. De plus, les liens étroits que la maladie y entretient avec le VIH sont marquants. J. Chrétien estimait dès 1992 qu'au niveau mondial, près de trois millions de personnes étaient touchées par cette double pathologie (Ref.66). Le fait que, dans certaines régions d'Afrique, près d'une personne sur quatre soit séropositive vis à vis du VIH, laisse donc redouter une explosion du problème, et ce d'autant plus que l'accès aux quadrithérapies antivirales, trop coûteuses, leur est interdit.

Loin de reculer, la tuberculose voit s'ouvrir devant elle une route large et tragique.

Dans ce contexte, comment donc espérer en venir à bout alors qu'elle refait aussi surface en Amérique du Nord et en Europe (Russie) dans certains groupes sociaux (populations carcérales, sans-logis), et sachant que la persistance des énormes foyers des pays pauvres ne pourra que les alimenter, compte tenu des échanges intercontinentaux et des mouvements migratoires? Et cela au moment où la chimiothérapie, qui avait fait croire à l'éradication définitive, s'essouffle. D'une efficacité incomparable à son début, elle a vu apparaître progressivement nombre de bacilles résistants. D'où la multiplication des protocoles antibiotiques associant deux, puis trois, et enfin quatre molécules, association que l'on peut interpréter comme un échec relatif de la méthode. Le bacille, par le développement de ses résistances, semble se jouer chaque jour un peu plus des armes que nous lui opposons. Dans ces conditions, alourdir sans cesse l'antibiothérapie antituberculeuse, n'est-ce pas s'abandonner à une fuite en avant dont l'issue même est incertaine? Faut-il aller jusqu'à redouter la perspective apocalyptique dans laquelle, un jour, les antibiotiques n'auront plus d'effets?

En attendant, et pour tenter de mieux appréhender l'avenir de la tuberculose, il faut nous retourner vers l'histoire récente de la tuberculose.

Certes il n'est pas question de revenir aux anciennes méthodes, condamnées car imparfaites, trop lourdes et trop coûteuses, aussi bien dans les pays riches que dans les pays pauvres. On imagine mal aujourd'hui, en effet, un retour au sanatorium et à la pratique du pneumothorax.

Mais certains enseignements peuvent être tirés de la lutte contre la maladie avant l'avènement des antibiotiques. Rappelons qu'en Europe, dès les années 1930-1940, la tuberculose avait régressé grâce à une politique de prévention associant sensibilisation des populations, vaccination et dépistage.

C'est cette politique qu'il faudrait réactiver aujourd'hui, en particulier dans les groupes et les pays à risque, avant de faire appel aux antibiotiques comme à un recours ultime.

S'agissant de l'Afrique, principale menace sanitaire pour l'Europe, le travail apparaît comme gigantesque. La pauvreté, les résistances culturelles (médecines traditionnelles, règles sociales...) et l'association de la tuberculose au VIH rendent la situation presque insoluble. Comme dans la lutte contre le VIH, il faudrait promouvoir une éducation qui passe par un abandon des cultures "indigènes" et qui prendra probablement plusieurs générations. D'autant que la tuberculose en Afrique nous rappelle qu'elle est avant tout une maladie sociale, dépendante du contexte socio-économique et que rien ne sera réglé sans l'amélioration des conditions de vie.

Seuls le développement économique et une volonté forte de la part des gouvernements africains, soutenus de l'extérieur et en particulier par l'Europe, qui a tout à y gagner, pourront y porter remède.

Les succès scientifiques du XX^e siècle ont fait croire pendant longtemps à une éradication purement médicale de ce mal. Force est de constater que la solution est vraisemblablement plus politique.

Bibliographie

- 1 COURY (Ch)
La tuberculose à travers les âges, grandeur et décadence d'une maladie.
Ed. Lepetit, 1972 , 7-161
- 2 AYACHE (L)
Hippocrate.
Collection Que sais-je?, n°2660, 13
- 3 HIPPOCRATE,
Traité des vents (traduction par Littré), tome VI, 90-115
- 4 MARTIGNY (M)
Hippocrate et la médecine
Ed. Fayard Paris, 188-190
- 5 LUMIÈRE (A)
La tuberculose , maladie congénitale
Ed Albin Michel Paris, 1946, 12
- 6 GALIEN
De Februm Differentis
Kûhn IV, 16
- 7 FRASCATOR
Les trois livres de J Frascator sur la contagion, les maladies infectieuses et leur traitement (traduction L. Meunier).
Société d'édition scientifique Paris, 1893
- 8 COURTALON (D)
Histoire du concept de contagion, à propos de J.A. Villemin
Thèse de médecine de Nancy, 1996, 93-100
- 9 DAVEY (W)
"The illustrated practical Mesmerist"
Le traitement de la tuberculose pulmonaire par l'imposition des mains
Edimbourg 1854
photo Wellcome Library

- 10 Illustration du petit journal
1^o Septembre 1901
Paris, Bibl. Nat., cab. des Estampes
- 11 LAIGNEL-LAVASTINE (M)
Histoire générale de la médecine
tome 3, 185-222
- 12 KNOPF (SA)
Les Sanatoria, traitement et prophylaxie de la phtisie pulmonaire
Carré et Naud Ed, 1900, 358
- 13 Dictionnaire de médecine Flammarion
4^e édition, 1991, 829
- 14 DETTWEILLER (P) traduit par Reblau (M)
Traitement hygiénique de la phtisie
La revue de médecine, septembre 1888, 2-8
- 15 DUMAREST (F)
La vie hygiénique du tuberculeux
Ed G Doin Paris, 1948, 10-80
- 16 GAUGUÉRY (M)
L'assistance: ses origines. Les établissements hospitaliers de
Nancy. Les hospices civils de Nancy. Période ancienne et
contemporaine
Ed. Vagner, 1957, 229-243
- 17 ROUX (J)
Considérations sur le fonctionnement de l'Hôpital Sanatorium
Villemin
Thèse de médecine de Nancy. 1940, 13-44
- 18 Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie
Paris librairie Baillière et fils, 1879, 27
- 19 STÉPHANI (J)
Traité de phtisiologie
Paris Ed. Amédée le grand et compagnie, 1953, 610-620
- 20 WEILLER (P), KATZ (S)
Le traitement de la tuberculose pulmonaire, précis à l'usage du
praticien
Ed. Vigot et Frères, 1940, 39-46

- 21 Monographie de l'institut d'hygiène
Etude pour l'établissement de rations alimentaires pour les
tuberculeux en sanatorium
1957, n°11, 149-153
- 22 GILCHRIST (E) (trad. française de Bourru)
Paris et Londres Ed. Didot, 1770, note 35, 208-209
- 23 PIÉRY (M), LE BOURDELLÈS (B)
La pratique du pneumothorax artificiel en phtisiothérapie
Paris Ed. Masson , 1913, 12-36
- 24 AMEUILLE (P)
Indications formelles du pneumothorax artificiel dans la tuberculose
pulmonaire
Le Bulletin Médical, 1922, 249-253
- 25 GEERAERD (N)
Le traitement de la tuberculose pulmonaire par le pneumothorax
artificiel (méthode de Forlanini)
Annales et bulletin de la société royale des sciences médicales
et naturelles de Bruxelles, 1912, 214-226
- 26 KÜSS (G)
Modes d'action du pneumothorax artificiel, causes de succès et
d'insuccès
Le Bulletin médical, 1922, 241-248
- 27 DUMAREST (F), MURARD (Ch)
La pratique du pneumothorax thérapeutique
Paris Ed. Masson, 4° édition, 1936
- 28 DUMAREST(J), GALY (P), GERMAIN (J)
La pratique du pneumothorax thérapeutique
Paris Ed. Masson, 6° édition, 1954, 71
- 29 BRYSKIER (A)
L'antibiothérapie au passé, au présent et au futur
La presse médicale, 14 janvier 1995, Tome 24, n°2, 55-65
- 30 MORIN(M), NEHLIL(J), PICHON (R)
La streptomycine, travail de la clinique des maladies
infectieuses de la faculté de médecine de Paris
Paris Ed. Masson, 1949, 3-80

- 31 PARAF(J), FOUQUET (J), ZIVY(P)
Traitement de la tuberculose pulmonaire par le PAS
Paris Ed.Masson, 1952, 10-103
- 32 Document laboratoire Midy n°9
Nouvelle chimiothérapie antituberculeuse: les dérivés de l'ac
isonicotinique.
1952, 1-14
- 33 HUTTIN (R)
L'isoniazide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Action propre et association aux antibiotiques.
Thèse de Médecine, Nancy, 1955
- 34 LOTTE, POUSSIER
Rev. de la Tub., 1953, 17, 322-329
- 35 MEDICAL RESEARCH COUNCIL
Brit. Méd. Journ., 1952, 4787, 735-746
1953, 4809, 521-536
1953, 4844, 1005
Lancet, 1953, 2, 213-223
- 36 GERNEZ-RIEUX, GERVOIS, BEERENS
Rev. de la Tub., 1954, 18, 1-25
- 37 FANTON (P)
Le pyrazinamide et son intérêt dans la chimiothérapie moderne
de courte durée contre la tuberculose
Thèse de médecine, Paris (X. Bichat), 1981, 4-35
- 38 MALONE (L), SCHURR (A), LINDU (H), MAEKENZIE (D)
Experimental chemotherapy of tuberculosis in urine
Am. Rev. Tub., 1952, 65, 511
- 39 GRUMBACH (F)
Activité antituberculeuse expérimentale du pyrazinamide
Ann. Inst. Pasteur, 1958, 94, 694-708
- 40 MACKANESS (G.B)
The intracellular activation of pyrazinamid and nicotinamide
Am.Rev.Tub., 1956, 74, 718

- 41 GRUMBACH (F), GROSSET (J)
 Le pyrazinamide dans le traitement de courte durée de la tuberculose murine.
Rev. Française des Mal. Resp., 1975, 3, 1
- 42 LESPES (S)^{imone}
 Ethambutol: risques d'effets secondaires.
 Thèse de médecine, Paris, 1969, 1-5
- 43 GRENOUILLEAU (F)
 Intérêt de l'éthambutol injectable dans le traitement de la tuberculose pleuro-pulmonaire.
 Thèse de médecine, Nancy, 1974, 8-15
- 44 ALVART (R)
 Place d'un nouveau tuberculostatique en phtisiologie: le thioamide de l'acide alpha éthyl isonicotinique ou 1314 TH.
 Thèse de médecine, Paris, 1960, 2-50
- 45 KRENNER (A)
 La rifampycine: nouvel antibiotique antituberculeux
 Thèse de médecine, Nancy, 1968, 10-35
- 46 GROSSET (J), TRUFFOT-PERNOT (C), JARLIER (V)
 Médicaments anti-infectieux.
 Médecine Sciences Ed. Flammarion, 16, 250
- × 47 DURAND (S)
 Incidents et accidents induits par le traitement antibiotique actuel de la tuberculose pulmonaire de l'adulte
 Thèse de médecine, Nancy, 1980, 9
- 48 TOMAN (K)
 Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Questions et réponses
 Ed. Masson, Sous l'égide de l'OMS, 1979, 143...
- 49 CROFTON (J), MITCHINSON (D.A)
British medical journal, 1948, 2, 1009
 MITCHISON (D.A), IN HEAF (F), RUSBY, N.,
 Recent advances in tuberculosis.
 N.L. Ed. Churchill, London, 1968

- 50 MITCHISON (A), DICKINSON (J.N)
Bulletin of the international Union Against Tuberculosis,
 1978, 53, 254
- 51 CROFTON (J), DOUGLASS (E)
 Tuberculosis chemotherapy centre, Madras
Bulletin of the World Health Organization, 1970, 43, 196
Respiratory Diseases. Blackwell, Oxford, 1975, 98
 dans Ref. 48, p.154
- 52 Lancet, 1953, 2, 237,
 dans Ref. 48, p.162
- 53 FOX (W)
Bulletin of the International Union against Tuberculosis,
 1972, 47, 49
- 54 British thoracic and tuberculosis association
Lancet, 1976, 2, 1102
- 55 BROUET (G) et al.
Revue française de maladies respiratoires, 1977, vol 5, suppl.1
Bulletin of the International Union against Tuberculosis (1976),
 1974, 49, 369
- 56 FOX (W)
Bulletin de l'union internationale contre la tuberculose,
 1978, 53, 268
- 57 Second East African/British Medical Research Council Study
 in American review of respiratory diseases,
 1976, 114, 471
- 58 GIRLING (D J)
Tubercle, 1978, 59, 65
 East African/ British Medical Research Council
 in American review of respiratory diseases, 1978, 118, 39
- 59 Second East African/British Medical Research Council study
 in American review of respiratory diseases, 1976, 114, 471
- 60 PANG (S C)
Tubercle, 1978, 59, 64
 Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council
 in American review of respiratory diseases, 1978, 118, 39

61 Hong Kong Chest Service/British Medical Research council
in American review of respiratory diseases, 1977, 115, 727

62 Le traitement de la tuberculose
Principes à l'intention des programmes nationaux
Document rédigé sous l'égide de l'OMS, 1996

63 VÉRAN (P)
La cessation du pneumothorax artificiel, ses indications et
l'avenir des malades.
Thèse de médecine, Paris, 1931, 153-157

64 CHRÉTIEN (J)
La tuberculose hier, aujourd'hui et demain
Revue médicale de la suisse romande, 1992, 112, 201-209

65 NAU (J.Y)
Le Monde, 26 juin 1998, 24

66 NAU (J.Y)
Le Monde, 28 mai 1998, 22





VU

NANCY, le 17 **FÉVRIER 2000**

Le Président de Thèse

Professeur **D. ANTHOINE**

NANCY, le 21 **FÉVRIER 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 24 **FÉVRIER 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les découvertes scientifiques du XIX^e siècle, portant sur l'anatomo-clinique, la bactériologie, la radiologie, l'immunologie, permettent de mieux comprendre l'apparition tardive au XX^e siècle des premiers traitements curatifs de la tuberculose pulmonaire .

Trois grands concepts sont édictés. La tuberculose pulmonaire est le modèle de la maladie sociale touchant les plus défavorisés. Elle atteint en premier lieu le poumon, que l'on doit pouvoir traiter isolément. Enfin elle est contagieuse et son agent étiologique, isolé par Koch, doit pouvoir être spécifiquement combattu.

Trois grands principes thérapeutiques en découlent: le traitement hygiénodietétique consiste à isoler le malade en sanatorium, à relever ses forces par la suralimentation et à le fortifier par la cure d'air. Le traitement de l'organe est la collapsothérapie. On réalise un pneumothorax contrôlé afin de "détendre" les lésions pulmonaires et de favoriser leur cicatrisation spontanée. Enfin l'antibiothérapie, traitement étiologique, constitue le succès de la seconde partie du XX^e siècle. Elle permet une guérison clinique et biologique des atteintes pulmonaires et extra-pulmonaires.

On croit avoir acquis, avec l'antibiothérapie, l'arme qui va faire disparaître ce fléau. L'éradication de la tuberculose semble à la portée du thérapeute. Malheureusement le mécanisme de résistance du BK aux différents antituberculeux limite rapidement les ambitions du traitement chimiothérapique. Celui-ci, en général bien conduit dans les pays riches, donne l'illusion d'une maîtrise du mal et limite indirectement les recherches sur ce thème. A contrario la tuberculose explose dans les pays en voie de développement, favorisée par un contexte socio-économique très difficile et par le développement de la pandémie VIH.

TITRE EN ANGLAIS

History of the curative treatment of pulmonary consumption in the twentieth century.

THÈSE: MÉDECINE GÉNÉRALE-ANNÉE 2000

MOTS CLEFS: - HISTOIRE DE LA MÉDECINE
- TUBERCULOSE PULMONAIRE ET TRAITEMENT

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54505 - VANDOEUVRES NANCY Cédex
