

médecine défailante dans les affections viscérales les plus profondes (calculs biliaires, tumeurs du cerveau, gangrène pulmonaire, etc.). En obstétrique, on a pu, sinon supprimer, du moins réduire à des proportions infimes la fièvre puerpérale dans les maternités et conserver ainsi un nombre considérable de jeunes femmes¹. En médecine, le jour où les pouvoirs publics voudront bien entrer avec fermeté dans les applications de l'antisepsie à l'hygiène publique, on verra se restreindre, les affections épidémiques ou endémiques les plus graves (choléra, peste, tuberculose, lèpre, etc.) ; et dès à présent il appartient au médecin instruit d'en combattre efficacement la propagation dans les familles ou dans les villes où il est appelé à donner ses conseils. Les médications antiseptiques appliquées au traitement des maladies infectieuses ont en outre donné des résultats très appréciables (antisepsie intestinale, antisepsie des voies biliaires et du poumon, etc.).

CHAPITRE VI

SÉROTHÉRAPIE ANTITOXIQUE

§ 1. — GÉNÉRALITÉS

1^o Idée générale de la sérothérapie antitoxique. — « La préoccupation de l'heure présente, c'est de combattre les maladies par les microbes, ou par les produits des microbes ou par les humeurs des animaux qui sont réfractaires aux microbes. » Cette phrase, empruntée au magistral discours par lequel le professeur BOUCHARD inaugurerait en 1895 le congrès de Bordeaux

¹ Mortalité des femmes en couches.	
1858-1869. Période d'inaction.	9,30 p. 100.
1870-1880. Période de lutte contre la contagion.	2,32 —
1881-1889. Période d'antisepsie.	1,05 —
	TARNIER, <i>loc. cit.</i> , p. 28.

contient tout le programme de ces méthodes thérapeutiques que l'on a appelées, suivant les cas, bactériothérapie, toxinothérapie, sérothérapie, et que pour la commodité du langage on englobe généralement sous ce dernier nom.

a. *Bactériothérapie.* — La véritable bactériothérapie consiste à mettre un microbe aux prises avec un autre microbe : la bactérie charbonneuse avec le bacille pyocyanique, le bacille de Koch avec le *bacterium termo*. L'organisme est le champ de bataille où les deux adversaires luttent ensemble pour la vie, soit en s'attaquant directement l'un à l'autre, soit en s'empoisonnant réciproquement, soit en épuisant le terrain animal des substances nécessaires à leur existence. Si le microbe le plus nocif est détruit, le malade est guéri, sans avoir d'ailleurs rien fait par lui-même pour obtenir cette guérison. A part quelques tentatives de traitement de la tuberculose par ce procédé, ce mode de bactériothérapie n'est guère sorti des laboratoires.

b. *Immunité naturelle et immunité acquise.* — L'étude clinique de l'immunité a amené à des essais thérapeutiques beaucoup plus étendus. Des sujets, des espèces ou des races peuvent être réfractaires à telle ou telle maladie infectieuse, être dans l'impossibilité de la contracter : c'est l'*immunité naturelle*. D'autres, après avoir été atteints par certaines infections, en sont désormais à l'abri pour un temps plus ou moins long, quelquefois pour toujours ; leur organisme est devenu inapte à la pullulation du microbe dont il a primitivement souffert : c'est l'*immunité acquise*. Cette immunité n'est pas le résultat constant de toutes les infections. A côté de celles qui confèrent l'immunité définitive ou à peu près définitive (varioloïde, scarlatine, syphilis), il y a celles qui ne donnent qu'une immunité temporaire (fièvre typhoïde) ; il y a enfin celles qui prédisposent à leur propre réapparition (érysipèle).

c. *Vaccination et inoculation.* — En s'en tenant au côté purement clinique, purement empirique de la question, on a été amené de bonne heure par la constatation des immunités à la pratique suivante : donner à un sujet une maladie infectieuse bénigne, en la lui faisant contracter dans les conditions les meilleures pour le guérir et le préserver ainsi pour plus tard de

cette même maladie qui fortuitement contractée, pourrait être mortelle. C'est dans ce but qu'on a jadis inoculé la variole, c'est dans ce même but que PASTEUR a préconisé les vaccinations anti-charbonneuses et institué son traitement antirabique. Assez facilement applicable aux maladies dont le microbe est bien connu, cette bactériothérapie devient très délicate quand le germe pathogène n'en est pas encore découvert et qu'on ne peut mesurer la virulence de l'agent inoculé. Elle a néanmoins rendu les plus grands services, non seulement à titre préventif (charbon), mais à titre vraiment curatif quand elle est appliquée à des sujets soupçonnés d'être en incubation de la maladie dont on veut les préserver (rage).

d. *Théorie de l'immunité.* — Il est possible que l'immunité puisse être acquise par d'autres procédés que par une atteinte même de la maladie. La vaccine jennérienne qui préserve de la variole est un exemple certain, mais c'est le seul; et nous ignorons absolument comment se fait cette préservation. On le sait mieux dans l'immunité acquise par les moyens ordinaires; on a pensé d'abord que dans la maladie infectieuse, les microbes pathogènes épuisaient l'organisme des substances qui leur étaient indispensables pour se nourrir (théorie de l'épuisement) et que ce corps, désormais stérile pour eux, était par conséquent à l'abri de leurs atteintes. De nombreux motifs ont fait abandonner cette hypothèse, et on s'est rallié à l'idée qu'après l'infection il restait dans l'économie des substances nuisibles aux microbes et préservatrices pour le malade (théorie des substances vaccinales, des antitoxines).

e. *Les antitoxines.* — On a cru d'abord, mais on ne s'est pas longtemps arrêté à cette opinion, que ces matières antitoxiques étaient un reliquat des produits bactériens fixés sur la matière animale et échappant à l'élimination. Il n'en est rien. BOUCHARD a parfaitement démontré que ces substances vaccinales se détruisent dans le corps vivant et que si l'immunité persiste, c'est qu'elles s'y reforment indéfiniment. Elles sont un produit de l'organisme, modifié dans sa nutrition par le passage momentané des bactéries; elles ne sont pas le produit de ces bactéries elles-mêmes.

Ces expériences sont du plus haut intérêt. Elles montrent que l'on faisait fausse route en cherchant à détruire les microbes par leurs propres sécrétions. Sans doute tout être vivant, et les microbes n'échappent pas à cette loi, exhale autour de lui les déchets de sa nutrition, et ces déchets sont pour lui des poisons. Mais ceux-ci ne sont jamais assez abondants pour tuer tous les microbes qui nous hantent, et ils peuvent l'être assez pour nous faire beaucoup de mal. L'histoire de la lymphé de Koch en est un triste et solennel exemple. C'est à l'organisme même, à la *nature médicatrice*, comme auraient dit nos pères, qu'il faut demander les processus de guérison. Pour mettre en activité ces processus, pour les exalter, on peut recourir à des produits d'origine bactérienne, mais c'est le malade lui-même qui, sous leur influence, réalise sa guérison.

Partant de là, on conçoit qu'un des procédés d'immunisation ou peut-être de guérison auquel il nous est permis de recourir sera le suivant: inoculer au sujet que l'on veut préserver soit les bactéries, soit les toxines spéciales à une maladie; son organisme fabriquera sous leur excitation des substances antitoxiques, et si sa réaction est normale, il en fabriquera désormais pendant des mois et des années, de manière à être pendant ce délai à l'abri de cette maladie. La difficulté pratique est de trouver un degré de virulence atténuée pour les microbes, une modification des toxines par chauffage ou par d'autres moyens, dans de telles conditions que microbes et toxines ne soient pas dangereux pour les malades et aient pour principal effet l'incitation à produire des antitoxines. La chose est parfois difficile; elle a été tentée par MARAGLIANO pour la tuberculose, sans que l'on puisse dire encore si cette toxinothérapie aboutira à un succès ou à un échec.

f. *La sérothérapie.* — Mais pour la diphtérie chez les animaux, des tentatives semblables ont pleinement réussi: en injectant à des moutons des toxines atténuées de diphtérie, BEHRING a complètement immunisé ces animaux; ROUX a répété les mêmes expériences sur les chevaux avec les mêmes résultats; et de là est née une nouvelle méthode de traitement. Prendre aux animaux immunisés leur sérum et l'injecter à des êtres humains

atteints de diphtérie, c'est inoculer à ces derniers le contrepoison de leur mal, puisque le sérum contient le contrepoison des toxines diphtériques; c'est leur donner la dose d'antidote nécessaire à la guérison, dose que leur organisme délabré est peut-être incapable de produire et faute de laquelle ils vont mourir. Tel est le principe de la *sérothérapie*, dont les résultats ont été si brillants dans la diphtérie et que l'on essaie d'appliquer, mais avec moins de succès, à d'autres maladies infectieuses. Comme le dit BOUCHARD, c'est une thérapeutique antiseptique avec cette particularité que la substance antiseptique a été fabriquée, non par le chimiste, mais par l'animal.

Il est juste de rappeler que BEHRING et ROUX avaient eu des précurseurs. Les premiers, les vrais initiateurs avaient été RICHERT et HÉRICOURT, qui retardaient l'évolution de la tuberculose chez le lapin en injectant dans son péritoine du sang de chien; puis BOUCHARD qui étudia le premier les propriétés bactéricides du sérum des animaux vaccinés.

2° Préparation des sérums antitoxiques. — Le principe de la sérothérapie étant ainsi établi, son application comporte une série de faits, de procédés et d'études qu'il faut indiquer au moins sommairement.

a. *Choix de l'animal.* — Ce choix est loin d'être indifférent. Il vaut mieux, pour combattre une maladie, prendre le sérum d'un animal immunisé contre elle que celui d'un animal qui lui est naturellement réfractaire; le premier fabrique plus d'antitoxine que le second; soit que la propriété immunisante réside chez ce dernier plutôt dans les éléments solides de l'organisme que dans le sang, soit pour toute autre raison, son sérum a des vertus thérapeutiques beaucoup moins actives. L'expérience amène donc à prendre un animal devenu récemment et artificiellement immunisé.

En second lieu, il faudra que le sérum de cet animal ne soit pas à l'état normal trop fortement toxique. Or il faut bien se rappeler que tout sérum est plus ou moins chargé de poisons, que les sérums normaux injectés à des animaux d'une autre espèce sont des agents de déglobulisation, de dénutrition, de désassimila-

tion des sels minéraux. ROGER a dressé un tableau comparatif des sérums de différents animaux à l'égard du lapin,

Animal fournissant le sérum.	Dose mortelle pour 1 kg. de lapin.
Bœuf	8 cc.
Brebis	12 —
Veau	13 —
Homme	15 —
Poulet	20 —
Cheval	80 —

Ces chiffres ne peuvent s'appliquer exactement à la toxicité de ces liquides pour l'homme; ils sont cependant à peu près vrais, et pour lui comme pour le lapin, le cheval et les équidés en général sont ceux dont le sérum lui est le moins dangereux; c'est donc ce sérum que l'on prend de préférence, tout en n'oubliant pas qu'il peut parfaitement, en dehors de toute antitoxine, provoquer des éruptions exanthématiques ou ortiées, des arthralgies et même un peu d'albuminurie.

b. *Immunisation de l'animal.* — Elle sera obtenue par des procédés divers suivant la maladie visée. On peut vacciner le sujet soit par des inoculations microbiennes de plus en plus virulentes, soit plutôt par des injections de toxines modifiées spécialement à ce sujet et amenées à un degré de toxicité réglé d'avance.

c. *Récolte du sérum antitoxique.* — L'animal devenu réfractaire, on a voulu chercher les antitoxines ailleurs que dans le sang. Le lait et les œufs en contiennent une certaine quantité, mais n'ont pu être jusqu'à présent utilisés pratiquement. DELBET a pensé que le sang défibriné serait plus riche en matières vaccinales que le sérum seul, mais le maniement de ce sang est des plus difficiles. Aussi se borne-t-on à l'extraction et à l'utilisation du sérum. Pour cela on pratique à l'animal une saignée, et le cheval par l'abondance du sang qu'on peut lui tirer sans danger et par la facilité avec laquelle on peut revenir à cette opération est un animal précieux. Le sang étant recueilli avec les précautions antiseptiques les plus minutieuses, et dans des

conditions spéciales de température, on le fait coaguler, et on en isole le sérum qui contient les antitoxines.

La chimie biologique n'a pas pu jusqu'à présent aller plus loin ; le sérum contient les antitoxines ; ces antitoxines révèlent leur existence par les effets qu'elles produisent ; mais on n'a pas pu les isoler du sérum où elles sont dissoutes ; on ne connaît même aucun réactif chimique, capable de les déceler dans un sérum. On y reconnaît leur présence par les seuls réactifs physiologiques, c'est-à-dire par leurs effets curatifs, lorsqu'on les injecte à un animal infecté.

3° Évaluation de la puissance du sérum. — On a cherché à évaluer la puissance thérapeutique de ces remèdes inconnus, et pour cela on a créé deux nomenclatures différentes. La première est celle de BEHRING-ÉHRlich, la seconde appartient à l'Institut Pasteur :

1° « On détermine la dose mortelle minima pour un cobaye, puis on emploie une quantité de toxines équivalente à dix doses mortelles ; c'est ce que BEHRING appelle le poison étalon : on le mélange alors avec du sérum, et on injecte le tout sous la peau des cobayes. La solution normale d'antitoxine est telle que 0^{cc}.1 neutralise le poison étalon, c'est-à-dire 10 fois la dose mortelle ; BEHRING appelle unité la quantité d'antitoxine contenue dans 1 centimètre cube, et par conséquent capable de neutraliser dix poisons étalons ou 100 fois la dose mortelle. Quand on dit qu'un sérum a une valeur de 10 unités, cela veut dire que 1 centimètre cube neutralise 100 étalons ou 1000 doses mortelles, ou bien que l'étalon est neutralisé par 0,01 cc. ; un sérum à 100 unités est tel que 1 centimètre cube neutralise 1000 étalons ou 10 000 doses mortelles, et ainsi de suite. »

2° « A l'Institut Pasteur, on opère tout autrement ; on détermine non plus l'action antitoxique, mais l'action préventive contre le microbe vivant ; l'animal qui doit servir à la détermination reçoit le sérum, et le lendemain on lui inocule la dose mortelle minima ; l'unité est le nombre de grammes qu'un centimètre cube de sérum est capable de protéger. Si, par exemple un cobaye de 400 grammes est préservé par 0,008 cc.

de sérum, pour 1000 grammes, il faudrait 0,02 cc. Donc 1 centimètre cube préserverait 50 000 grammes ; on dit dès lors que le sérum a un pouvoir de 50 000 ¹. »

Qu'il s'agisse de la nomenclature de BEHRING ou de celle de l'Institut Pasteur, l'une et l'autre sont imparfaites, et elles ne peuvent être qu'imparfaites, puisqu'elles évaluent en chiffres des quantités qu'il est en réalité impossible de préciser, et que les bases d'appréciation sur lesquelles elles sont établies sont ou variables ou fausses.

5° Mode d'action des sérums, évolution des doctrines sérothérapeutiques. — A s'en rapporter à la numération de BEHRING, on pourrait croire en effet que la neutralisation des toxines par les antitoxines est une sorte de combinaison chimique à proportions définies. Or il n'en est rien. Prenons par exemple 1 centimètre cube de toxine diphtérique, mélangeons-le à 4 centimètres cubes de sérum antitoxique et injectons la mixture à un animal ; il ne surviendra aucun symptôme fâcheux. Faisons un mélange dans les mêmes proportions, mais avec des quantités plus fortes : 3 centimètres cubes de toxine et 12 d'antitoxine, l'animal inoculé sera alors très malade ou même mourra.

Autre expérience : reprenons le premier mélange à 1/4, que nous avons vu inoffensif ; faisons-le chauffer avant de l'injecter ; l'animal mourra. Si la neutralisation avait eu lieu par la seule mise en présence de la toxine et de l'antitoxine, le chauffage n'aurait pu certainement régénérer un poison détruit ; il faut donc admettre que ce poison n'était pas détruit, et que si son action ne se développe pas, c'est que l'antitoxine agit sur lui autrement que par les processus chimiques.

Il faut ici encore, et comme toujours, faire intervenir l'être vivant, faire intervenir le malade. Le sérum antitoxique est plus qu'un antiseptique, c'est un excitant de l'organisme ; il pousse l'économie à résister, il en développe les défenses, il exalte

¹ ROGER, *Application des sérums sanguins au traitement des maladies*, Congrès de Nancy, 1896.

la vitalité des cellules, et probablement dans cette œuvre salutaire, la question de dose n'est pas très importante, l'organisme ne réagissant pas beaucoup plus sous l'influence d'une forte dose que sous l'influence d'une faible. Au contraire, s'il s'agit de toxines, la question de dose est capitale; plus le poison est abondant, plus le danger est imminent. C'est probablement pour cela que le même mélange de toxines et d'antitoxines, fait dans les mêmes proportions, est d'autant plus dangereux qu'on en injecte une plus grande quantité.

Les sérums curateurs ne sont pas seulement antitoxiques, ils sont aussi antiinfectieux, antimicrobiens; ils s'opposent au développement et à la pullulation des germes. On a pensé que cette propriété était due à l'exagération de la fonction phagocytaire des leucocytes. Il est possible que les leucocytes soient rendus plus actifs par le sérum antitoxique, mais il est certain aussi que leur concours n'est pas indispensable. PFEIFFER prend un animal vacciné contre une maladie déterminée, et dans le péritoine pratique une injection d'une culture des microbes pathogènes de cette maladie. Au bout de quelques heures, il la retire et constate que tous les germes sont morts, mais sans avoir subi l'action phagocytaire. Seulement une grande quantité de sérum a été exsudée dans le péritoine et a pu par son seul contact tuer les bactéries. Cette propriété bactéricide du sérum des vaccinés est d'une importance considérable.

Quel est donc, en réalité, le mode d'action des sérums? A vrai dire, on l'ignore absolument. Au début de la bactériothérapie, tout semblait assez simple: les antitoxines accumulées dans le sang d'un animal immunisé devaient combattre spécifiquement les toxines à l'encontre desquelles le susdit animal les avait secrétées; et chaque sérum devait être le remède spécifique d'une maladie déterminée. Mais il n'en va pas ainsi: le sérum antidiphthérique combat très bien les angines à associations microbiennes, et il a été inoculé avec succès à des pneumoniques complètement indemmes du bacille de Loeffler. La spécificité n'existe pas; et le sérum ne semble agir qu'en excitant les propriétés bactéricides ou antitoxiques des cellules de notre organisme. S'il en est ainsi, pourquoi donc se préoccuper d'avoir le

sérum d'un animal immunisé? Le sérum d'un animal bien portant ne suffira-t-il pas? C'est ce qu'a pensé ENGEL qui traite simplement la scarlatine par du sérum normal et qui prétend la guérir ainsi. Les alexines, les substances vivifiantes du sérum, seraient alors les agents de la guérison.

Ne semble-t-il pas que de subtilité en subtilité la science s'égaré peu à peu, et qu'elle nous ramène au plus vulgaire empirisme. Telle est l'opinion de VIDAL qui dans un article très étudié (*Progrès médical*, 1901) établit que la plupart des sérums proposés ne sont ni antimicrobiens, ni antitoxiques, sauf cependant le sérum antidiphthérique; qu'ils n'ont aucune action spécifique certaine, mais une simple action tonique générale.

La bactériothérapie a perdu sa consistance du jour où elle a renoncé aux faits positifs pour accepter comme certaines des hypothèses douteuses et même vaguement formulées; et ce jour est celui où elle a accepté sans plus ample contrôle la doctrine des antitoxines. Aux toxines qu'elle n'a jamais vues, mais dont les effets révèlent la présence, elle a opposé des antitoxines qu'elle n'a jamais vues non plus, mais dont la réalité est incertaine; et ces antitoxines lui échappant, elle fait appel à des alexines plus vagues et plus vaporeuses encore. Il est temps qu'elle revienne à son point de départ, l'étude des toxines, l'étude du sang, et qu'elle explore mieux le terrain où elle s'est avancée, avant de partir à de nouvelles conquêtes. Sinon elle s'expose à de cruels déboires; nouveau Tantale, elle verra encore s'éloigner la coupe de vérité aux bords de laquelle elle avait appliqué ses lèvres et qu'elle se flattait d'épuiser d'un trait rapide.

5° Différences entre les résultats cliniques et les résultats expérimentaux. — Si bien conduites, si précises que soient les expériences de sérothérapie, il faut toujours s'attendre à ce que les résultats thérapeutiques de la clinique soient moins brillants que ceux du laboratoire. ROGER a bien mis en lumière les raisons de ces différences: 1° L'homme que l'on soigne est tombé malade parce qu'il était surmené, affaibli, mal nourri, parce qu'il présentait un terrain déjà mauvais. L'animal au contraire n'était pas en état d'opportunité morbide; il était tout à fait sain

et n'avait pas subi la dénutrition préalable, si fréquente chez l'homme infecté. 2° Il a été rendu malade d'un seul coup, par une seule injection, sans subir, comme l'homme dans la plupart des cas, une série de contagions ou d'inoculations auxquelles son organisme finit par succomber; 3° Enfin l'animal peut être soigné immédiatement, même dans la période d'incubation, avant que la maladie n'éclate, tandis que l'homme est déjà en proie à la maladie quand on peut commencer le traitement. La statistique des laboratoires est donc toujours meilleure que celle des hôpitaux : cela tient à des causes bien connues et inévitables.

6° Modes d'administration. — Avant d'aborder l'étude particulière des principaux sérums antitoxiques, il faut indiquer quel est le meilleur mode d'administration de ces nouveaux remèdes. La voie stomacale n'est que rarement utilisée, elle est de beaucoup inférieure à la voie hypodermique, par laquelle le sérum pénètre absolument intact dans la grande circulation. Il faut reconnaître cependant que cette voie n'a pas été suffisamment étudiée. Il n'y a aucune raison de croire que les sucs digestifs altéreraient les principes antitoxiques, alors qu'on les voit respecter si parfaitement les principes opothérapiques. L'action serait peut être moins rapide; peut être aussi éviterait-on de redoutables complications. Il est entendu que l'asepsie la plus rigoureuse devra être pratiquée, et que l'on évitera le contact des sérums avec le sublimé, les phénols, etc. et tout autre agent capable de coaguler les substances albuminoïdes. L'application locale des sérums sur certaines lésions locales peut avoir son utilité, mais a été jusqu'à présent peu étudiée.

§ 2. — SÉROTHÉRAPIES EN PARTICULIER

A) SÉROTHÉRAPIE ANTIDIPTÉRIQUE

C'est en appliquant à la diphtérie les idées et les travaux de RICHET, de HÉRICOURT, et de BOUCHARD que BEHRING a, par une

inspiration véritablement géniale, créé la sérothérapie; ROUX dont les études ont eu en France et en Europe un si légitime retentissement a perfectionné et rendu réellement pratique la découverte qui sur certains points était restée inachevée.

La préparation du sérum antidiphtérique se fait maintenant d'après une technique absolument précise. Nous en empruntons la description à l'excellent ouvrage du professeur LANDOUZY¹.

1° Préparation du sérum antidiphtérique. — On commence une culture diphtérique virulente dans de grands ballons contenant du bouillon. Au bout d'un mois, on jette la culture sur filtre Chamberland et on en retire la toxine qui sera injectée au cheval dans le but de l'immuniser.

La méthode employée par ROUX et MARTIN² pour immuniser les animaux a été celle des toxines iodées, déjà mises en usage par ROUX et VAILLARD dans leurs recherches sur le tétanos, c'est que la toxine diphtérique additionnée d'iode est beaucoup moins dangereuse que la toxine pure. On ajoute donc à la toxine 1/10 de son volume de liqueur de Gram, au moment même de l'employer chez le cheval à qui on l'injecte sous la peau, à la dose de 1/4 de centimètre cube.

Le lendemain, on fait une nouvelle injection à une dose un peu plus élevée, et l'on continue ainsi jusqu'à ce que l'on se soit assuré que l'animal ne réagit plus contre la toxine iodée.

On lui injecte alors des doses progressivement croissantes de toxine pure. On arrive ainsi à injecter à un cheval, en une fois, et sans inconvénient aucun, la dose énorme de 250 centimètres cubes.

L'animal a alors acquis une immunité solide et durable, et on peut, après quelques jours de repos, le saigner et recueillir son sérum, lequel est doué de propriétés préventives et curatives vis-à-vis de la diphtérie.

Pour préparer le sérum, suivant la méthode que je viens de

¹ LANDOUZY, *Les Sérothérapies*. Paris, 1898, p. 199.

² ROUX et MARTIN, *Contribution à l'étude de la diphtérie (sérothérapie)* (Annales de l'Institut Pasteur, 1894, septembre).