

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).

vous décrire, il faut, comme bien vous le pensez, un temps fort long. C'est là évidemment un des inconvénients de la méthode, léger en vérité, surtout maintenant qu'en tous pays s'organisent des laboratoires pour la fabrication du sérum, mais auquel on a cependant cherché à remédier.

C'est ainsi que PARODLORSKY et MAKUTOFF ont trouvé un procédé qui leur permet d'immuniser des chevaux dans l'espace de quarante à cinquante jours et d'avoir un sérum d'une activité de 200 unités antitoxiques par centimètre cube. Leur procédé consiste à injecter tout d'abord au cheval une certaine quantité de sérum antitoxique; puis, à lui injecter tous les deux ou trois jours alternativement, sous la peau et dans les veines, des doses, progressivement croissantes et massives, de toxine diphtérique. On arrive ainsi à injecter à l'animal, en très peu de temps relativement, des doses énormes de toxine (1 200 centimètres cubes). Le sérum que ces chevaux fournissent n'est pas inférieur à celui que l'on obtient par la méthode lente : car les 1 300 cas dans lesquels ces auteurs l'ont employé en Russie ne leur ont donné que 10 p. 100 de mortalité.

Il peut arriver, qu'au cours de l'immunisation, le cheval présente quelques phénomènes d'intoxication, à la suite d'une injection massive de toxine; il suffit alors de suspendre l'immunisation et d'injecter une certaine quantité de sérum antitoxique.

Le cheval préparé, on le saigne à la jugulaire, on recueille le sang dans un vase stérilisé; celui-ci est placé dans un endroit frais, de façon à favoriser la formation du caillot. Le sérum est ensuite recueilli avec une pipette Chamberland, à l'aide de laquelle on peut le répartir dans de petits flacons d'une contenance ordinaire de 10 ou de 20 centimètres cubes : c'est, pour le dire tout de suite en passant, cette dernière dose que je vous engage à employer d'emblée chez vos malades, les bébés exceptés pour lesquels la dose initiale doit être de 10 centimètres cubes.

Ce sérum ainsi obtenu, est un liquide transparent de couleur jaunâtre, ambrée, rappelant la teinte de l'urine; sa saveur est légèrement salée, il n'a pas d'odeur. Il importe de le con-

server à l'obscurité, dans des vases bien remplis et bien bouchés; car la lumière et le contact de l'air altèrent ses propriétés.

Pour empêcher le développement de microorganismes ou de champignons, on a proposé de l'additionner de substances antiseptiques. En Allemagne, on emploie pour le sérum de Behring l'acide phénique; pour celui d'Aronson la formaldéhyde; à l'institut Pasteur, on met dans chaque flacon un petit fragment de camphre fondu, d'où l'odeur qui vous frappera quand vous déboucherez un flacon de sérum. »

2° Essais du sérum sur les animaux. — Le sérum ainsi obtenu n'a été appliqué à l'homme, ainsi que cela devait être, qu'après de longues expériences sur les animaux. Le cobaye, animal exposé à contracter la diphtérie, a été choisi comme sujet d'étude. Chez lui l'inoculation du sérum a un effet d'immunisation préventif contre le microbe de la diphtérie (bacille de Klebs-Löffler) et contre ses toxines; c'est-à-dire que le cobaye préalablement injecté de sérum subit impunément soit l'inoculation d'une culture, soit l'injection d'un liquide toxinique de diphtérie. La durée de cette préservation ne paraît pas du reste extrêmement longue.

Ce sérum est aussi curatif. Injecté à un cobaye qui est déjà en proie à la diphtérie ou qui a subi comme première expérience une injection de toxines, il enraie la maladie et empêche la mort, qui sans son intervention est fatale. Pour que ses effets salutaires puissent se faire sentir, il faut que l'intervention sérothérapique ait lieu douze heures au plus après l'introduction des toxines, dix-huit heures au plus après l'inoculation des cultures. Les chances de guérison sont d'autant plus grandes qu'elle est plus hâtive.

Les résultats sont à peu près constants quand il s'agit de diphtérie, mais ils sont moins bons, et surtout moins réguliers s'il s'agit de diphtérie associée (pneumocoques, streptocoques, staphylocoques, etc.).

3° Applications à l'homme, technique. — Suffisamment éclairé par de nombreuses expériences, on s'est décidé à appli-

quer à l'homme le même traitement. La méthode employée dès le début et qui est encore celle que l'on suit consiste à faire sous la peau des régions latérales de l'abdomen une injection hypodermique de sérum antitoxique. Cette petite opération devra être faite avec la plus minutieuse antisepsie, l'injection sera poussée lentement pour éviter la douleur et la formation d'une boule de pseudo-œdème. Elle pourra être renouvelée chaque matin pendant deux, trois ou quatre jours; on s'arrêtera quand l'amélioration obtenue montrera que le but est atteint. Les doses un peu élevées dans les débuts ont été ramenées de 75 à 20 centimètres cubes pour les adultes, 10 pour les enfants, et 5 pour les enfants de moins d'un an. A partir du second jour, on peut, suivant les circonstances, maintenir la dose initiale ou la doubler. Quelques médecins ont eu des succès en administrant le sérum par les voies buccale ou rectale; mais leur pratique n'est guère imitée. Doit-on faire en même temps un autre traitement? Les promoteurs de la méthode recommandent de s'abstenir de toute médication interne, et à l'extérieur d'éviter toute application d'acide phénique ou de sublimé sur les fausses membranes; mais ils permettent d'user, comme topique, de collutoires salicylés ou d'huile mentholée.

4° Effets thérapeutiques. — Les effets de l'injection de sérum sont merveilleux :

- a. Au point de l'injection, il ne se produit aucune réaction ni inflammatoire, ni douloureuse;
- b. Aux régions infectées de diphtérie, le changement est extraordinaire. L'enfant présente au moment de l'injection des fausses membranes grisâtres, épaisses, adhérentes, laissant aux points où on les a détachées une muqueuse érosive, saignante, douloureuse. Les narines tapissées de fausses membranes jusqu'à leur orifice sont entourées d'une zone érythémateuse qui s'étale sur la lèvre supérieure. Les premiers phénomènes du croup apparaissent déjà (tirage, accès de suffocation, aphonie, etc.). Dès la quinzième heure, l'amélioration commence et, le lendemain, les menaces de croup se sont dissipées; les fausses membranes pharyngées détachées ont disparu ou pendent recroque-

villées dans l'isthme du gosier, prêtes à tomber; et leur aspect de loques flétries fait comprendre qu'elles ont pour ainsi dire perdu toute vitalité et que le mal dont elles sont la significative manifestation est vaincu. La muqueuse qu'elles laissent à nu est d'une rougeur de bon aloi, revêtue de son épithélium ou à peine exulcérée. Du côté du nez la transformation est un peu moins rapide, mais déjà notable cependant. Le surlendemain, dans le larynx, le pharynx et le nez, tout est en général revenu à l'état normal au point de vue objectif et fonctionnel; l'engorgement ganglionnaire lui-même a rétrogradé.

c. Les phénomènes généraux marchent de pair avec les phénomènes locaux. Il n'est pas rare de voir le thermomètre monter après l'injection de quelques dixièmes de degré. Mais cette élévation est toute passagère, elle précède une chute de la fièvre qui est souvent définitive; le pouls perd sa fréquence, la respiration se fait plus ample et plus régulière; le petit malade reprend sa vivacité et bientôt son appétit. Il est guéri.

5° Résultats généraux de la sérothérapie antidiphtérique. — Un si brillant résultat est la règle, mais cette règle comporte malheureusement des exceptions. On meurt encore de diphtérie; mais on en meurt bien moins qu'autrefois. La statistique vient en aide à l'observation clinique pour proclamer les heureux effets de la sérothérapie. A Paris la proportion des morts par diphtérie, qui était de 60 p. 100 avant l'intervention du sérum, est tombée à 24,4 p. 100; à Boston, elle est descendue de 30 p. 100 à 15 p. 100; en Allemagne, de 64 p. 100 à 33 p. 100. En France, si l'on résume les statistiques des vingt dernières années, établies pour les villes comptant plus de 20.000 habitants et où les déclarations sont faites avec régularité, statistiques qui portent sur un ensemble de trois millions d'individus, on voit que pour le premier semestre de chaque année de 1884 à 1894, le nombre des décès par diphtérie s'est élevé à 2.627 en moyenne; or dans ce même semestre d'hiver, en 1895, il y a eu seulement 904 morts, soit une diminution de 63 p. 100.

Au congrès de Nancy (1895), M. HAUSHALTER a fait un rapport basé sur un nombre considérable de statistiques. Il résulte

de ses calculs que la mortalité moyenne par diphtérie était de 35 p. 100 dans les années les meilleures et pouvait monter jusqu'à 55 p. 100 dans les plus mauvaises. Depuis l'application du sérum, le chiffre le plus défavorable est de 25 p. 100 ; le plus favorable est de 12 p. 100. Nos plus défavorables années valent mieux que les meilleures d'autrefois. Enfin au congrès de Moscou (1897), des médecins venus des pays les plus divers d'Europe ou d'Amérique se trouvèrent presque tous d'accord pour reconnaître que sous l'influence de la sérothérapie la diphtérie n'enlève plus qu'à 15 p. 100 de ceux qu'elle frappe.

Plus récemment, de MAURANS qui sans contester la valeur thérapeutique du sérum, ne le croit pas spécifique a publié une série de statistiques des principales villes d'Europe (*Semaine médicale*, 1904), d'où il résulte que si la mortalité par diphtérie a très rapidement baissé dans les premiers temps de l'application des méthodes nouvelles, elle avait commencé à décroître sur beaucoup de points avant l'intervention de ce traitement et tend à se relever malgré lui.

6° Objections et discussions des résultats. — Sans contester les chiffres ci-dessus, les adversaires de la sérothérapie ont prétendu que leur interprétation n'était peut-être pas aussi en faveur du nouveau traitement qu'on l'avait cru tout d'abord, et ils ont élevé deux objections qui méritent d'être discutées.

a. La diphtérie, a-t-on dit, est moins grave en ce moment qu'autrefois. Comme toute maladie épidémique, elle présente dans son évolution à travers les âges, des phases d'exacerbation et des phases d'atténuation. De même que la syphilis et le choléra sont actuellement moins virulents que jadis, de même la diphtérie est aussi moins maligne ; en outre, l'abandon des traitements mauvais et dangereux, l'adoption de mesures antiseptiques publiques et privées contribuent à abaisser la mortalité, et tout cela, indépendamment du sérum, suffit à expliquer le nombre actuellement faible des décès. L'objection contient en elle-même une part de vérité, elle s'appuie sur des faits exacts, mais elle n'explique pas que dans la même période à l'hôpital des enfants où l'on suit le traitement de Roux (1894),

la mortalité tombe à 24 p. 100, tandis qu'à l'hôpital Trousseau où le nouveau traitement n'a pas encore été essayé, elle reste à 60 p. 100. Cette différence ne peut être attribuée qu'à la sérothérapie, et de pareils exemples pourraient être cités en grand nombre.

b. L'examen bactériologique permet aujourd'hui de classer comme diphtériques nombre d'angines bénignes qu'on n'aurait pas osé jadis qualifier de ce nom. De là augmentation apparente du nombre des angines spécifiques, et le pourcentage de la mortalité s'abaisse sans que peut-être le chiffre absolu de la mortalité soit diminué. La première partie du raisonnement est vraie ; la seconde est fautive. En effet, le nombre total des morts par diphtérie est moindre qu'autrefois : à Bordeaux en 1895, 95 au lieu de la moyenne habituelle de 250 à 300 (FERRE) ; à Berlin dans les hôpitaux, 484 au lieu de 523 dans la meilleure année et de 951 dans la plus mauvaise (KOSSEL). C'est donc le chiffre réel, et non pas seulement le chiffre proportionnel de la mortalité qui est diminué par la sérothérapie. La statistique et la clinique sont d'accord pour le proclamer.

7° Circonstances qui modifient l'action curative du sérum. — Si de l'étude d'ensemble qui vient d'être faite, on en arrive à l'examen des cas individuels, on constate que le résultat du traitement varie suivant les mêmes circonstances, qui influencent aussi les résultats des traitements antiseptiques seuls employés jusqu'à présent :

a. C'est d'abord le moment de l'injection : plus elle est précoce, plus elle a chance d'être efficace. WILLIAM WELCHE, qui a comparé à ce point de vue plus de 80 statistiques, conclut que si les malades sont traités avant le troisième jour, il y a seulement 5 p. 100 de décès ; 13 à 29 p. 100 si l'on intervient du troisième au sixième jour et 34 p. 100 si la sérothérapie n'est appliquée qu'après le sixième jour.

b. L'âge du malade joue aussi un rôle important. Très grave avant un an, la diphtérie l'est moins de un à trois ans, et l'est beaucoup moins encore quand on a dépassé cet âge. Cette considération n'est point modifiée par la sérothérapie.

c. Les associations microbiennes assombrissent le pronostic. La diphtérie pure céderait assez facilement à la sérothérapie ; c'est du moins l'opinion générale ; mais j'ai vu quelques faits qui démentent cruellement cet optimisme. Les microcoques ne représentent pas une complication très dangereuse. Les streptocoques sont au contraire pour le bacille de Loeffler de redoutables complices ; ils peuvent cependant céder eux-mêmes à la sérothérapie.

On a voulu régler le pronostic sur la dimension des bacilles de Loeffler et établir une sorte d'équation : bacilles longs = diphtérie grave ; bacilles courts = diphtérie bénigne. La facilité avec laquelle dans les cultures les bacilles donnent des générations de dimensions tout à fait différentes ne permet pas d'accepter cette opinion.

d. La multiplicité des localisations diphtériques est une condition défavorable à l'heureuse influence du sérum. D'abord elle indique une infection déjà assez ancienne ; ensuite les fosses nasales se détergent assez lentement. Enfin le croup, quand il existe, est une menace de tous les instants (suffocation, asphyxie, etc.) ; le sérum fait détacher les membranes laryngées comme les autres, mais il demande seize à vingt heures pour agir ; et dans ce délai le malade peut être enlevé. L'injection pratiquée sans retard sauve beaucoup d'enfants ; d'ailleurs si les accidents mécaniques du croup paraissent menaçants, rien n'empêche de pratiquer en même temps la trachéotomie ou le tubage. La bronchite pseudo-membraneuse, surtout si elle s'étend vers les ramuscules bronchiques est très grave, même avec l'injection de sérum.

8° Accidents de la sérothérapie. — Comme toute médication, la sérothérapie antidiphtérique a ses inconvénients et ses accidents :

a. Ce sont d'abord des *exanthèmes* à forme d'urticaire, de prurigo, ou d'érythème polymorphe, qui, chose curieuse, semblent se produire avec le sérum de certains chevaux et n'apparaissent pas avec le sérum des autres. Les *pétéchies* sont une forme d'exanthème plus grave, mais aussi plus rare. Ces exanthèmes

débent quelquefois le lendemain de l'injection, plus souvent vers le troisième ou le quatrième jour, exceptionnellement après le vingtième, durent deux ou trois jours, puis pâlissent et n'offrent que très rarement une nouvelle poussée. Sur 1.800 cas, W. DUBREUILH a noté leur apparition 14 fois pour 100. Il faut se rappeler que la diphtérie produit par elle-même des éruptions rubéoliques, scarlatiniformes, ortiées, et on ne verra dès lors dans ces exanthèmes généralement très bénins que des accidents plutôt que des complications.

b. Les *arthropathies* très douloureuses siégeant aux genoux, aux coudes, aux poignets, aux épaules, sont des accidents de la convalescence, du quinzième au vingtième jour, plus sérieux que les efflorescences cutanées, mais en général sans gravité.

c. VARIOT a noté que la température monte toujours un peu après l'injection. Mais au lieu de cette ascension normale de quelques dixièmes de degré, il peut y avoir une *hyperthermie* véritable avec accidents graves (collapsus, troubles nerveux, etc.).

d. Au point de vue des urines, on a signalé de la polyurie (ROGER), de l'azoturie (MONGOUR), de la peptonurie (HÆCKEL). Ces phénomènes, qui échappent aux investigations cliniques ordinaires, ne sont que des incidents. Plus importante est l'albuminurie, quelquefois précoce et confondue alors avec les complications de la diphtérie, d'autres fois tardive et se présentant alors avec toutes les allures d'une néphrite épithéliale aiguë (urines rares, cylindres, pâleur, œdème, troubles visuels, etc.), qui d'ailleurs peut évoluer favorablement.

Ces accidents guérissent en général et guérissent très bien, mais il y a eu quelques cas de mort, à la suite, je ne dis pas à cause des injections de sérum. Le plus retentissant a été celui de l'enfant du professeur LANGERHANS (de Berlin) qui avait reçu du sérum à titre préventif et qui mourut peu d'instants après. Ces faits ont donné lieu à des discussions passionnées : les uns voulant, à cause de quelques faits malheureux, mais très rares, éliminer la méthode elle-même ; les autres défendant la sérothérapie comme un dogme sacré, dont il serait sacrilège de douter. Le professeur LANDOUZY, avec le bon sens et la verve qui carac-

térisent tous ses écrits, a étudié un à un ces divers cas. Il a montré que les uns sont le fait de la maladie plutôt que du remède ; que les autres, comme l'a établi SEVESTRE, sont attribuables à des infections streptococciques secondaires. Enfin si un très petit nombre est peut-être attribuable au sérum, ce qui n'est pas démontré, quel est hélas ! celui de nos remèdes au passif duquel on ne peut pas mettre au moins autant de méfaits, cocaïne, antipyrine, chloroforme, et que nous nous gardons bien cependant de rayer de nos cadres thérapeutiques. Ces accidents, s'ils sont réels, s'ils sont possibles, doivent nous déterminer non pas à nous priver de cette merveilleuse médication, mais à ne l'employer qu'à bon escient et à préciser ses indications et ses contre-indications.

9° Indications et contre-indications. — *a.* Suffit-il de constater dans la gorge d'un enfant la présence du bacille de Loeffler pour pratiquer immédiatement une injection ? Non, car ce microbe peut habiter les gorges saines : sur 330 personnes absolument bien portantes, examinées à ce point de vue, on l'a rencontré 24 fois. La sérothérapie est donc dans ces cas tout à fait inutile.

b. La présence d'une fausse membrane dans une gorge est-elle suffisante pour commander l'injection ? On ne peut faire de réponse absolue, car la conduite à tenir dépend d'une série de circonstances très différentes et même en parties étrangères à la maladie même. Si la plaque grisâtre est petite, ne dépasse pas l'amygdale, et si le médecin peut avoir dans un assez court délai le résultat d'un examen bactériologique, il attendra. Si, au contraire, la plaque est assez large, si elle envahit le voile ou les piliers, si on peut supposer d'après les commémoratifs que le mal a déjà plusieurs jours de date, enfin si l'on n'est pas possible de connaître avant deux jours le résultat de l'examen bactériologique, l'injection doit être pratiquée sur-le-champ, car il y a certainement plus de chances de faire l'injection à propos qu'il n'y a de chances de la faire hors de propos.

c. Les associations microbiennes (streptocoques, staphylocoques, etc.) commandent l'injection du sérum. Les résultats sont

peut-être moins bons, mais c'est la faute de la complication bactérienne, et non du traitement. On a proposé d'associer l'injection de sérum antistreptococcique à celle de sérum antidiphthérique ; mais cette pratique n'a pas prévalu.

e. Le chapitre des contre-indications n'est pas encore ouvert ; il est probable cependant que çà et là des circonstances doivent se rencontrer où l'hésitation est tout au moins permise. En présence d'un brightique, d'un cardiaque, d'un scarlatineux, d'une femme enceinte atteinte de diphthérie, doit-on pratiquer l'injection ou s'abstenir ? L'expérience n'a pas encore répondu à ces questions, et jusqu'à ce qu'elles soient théoriquement résolues, chaque praticien se guidera d'après son instinct clinique.

10° Points à élucider. — L'étude du sérum antidiphthérique est loin d'être épuisée. Bien des points restent à élucider ; nous allons en établir quelques-uns.

a. Peut-on donner le sérum par d'autres voies que par la voie hypodermique ? ZAHORSKY a essayé une cinquantaine de fois l'ingestion stomacale ; l'action a été plus lente (vingt-quatre à trente-six heures) atténuée et suivie des mêmes incidents. Il ne semble donc pas qu'il y ait avantage à se servir de la voie digestive.

b. Peut-on employer le sérum en applications topiques ? Cette pratique, que la logique devrait faire admettre, n'a guère tenté les praticiens. Cependant M. MONGOUR (de Bordeaux) a fait des instillations de sérum (quelques gouttes toutes les 4 heures) dans la conjonctive d'enfants atteints d'ophtalmie diphthérique. Il faisait également l'injection sous-cutanée, mais attribue en partie ses succès au traitement local. C'est évidemment une pratique à imiter.

c. Le sérum peut-il agir favorablement sur les paralysies post-diphthériques ? On a eu au début une certaine tendance à croire le sérum coupable de produire ou de favoriser les paralysies, celles-ci paraissant plus nombreuses qu'avant la sérothérapie. On s'est rendu compte qu'il n'en est rien, et si les paralysies semblent plus fréquentes (ce qui n'est pas démontré), c'est

qu'elles surviennent chez des sujets qui seraient morts sans l'injection de sérum. M. FERRÉ poursuit des études expérimentales très intéressantes, qui montrent que chez des oiseaux paralysés par injection de toxines diphtériques, le sérum antitoxique exerce la plus heureuse influence. La clinique humaine n'a pas encore répondu à ces questions.

d. Le sérum peut-il guérir d'autres maladies que la diphtérie? Théoriquement c'est avant tout un contrepoison, et on ne conçoit pas bien qu'il agisse sur autre chose que sur le poison. Mais, en réalité, c'est un agent excitant les cellules de l'organisme et cette excitation peut les pousser non seulement à sécréter des antitoxines, mais aussi à modifier leur nutrition dans des cas fort éloignés de la diphtérie. Quoi qu'il en soit, on a d'abord essayé le sérum dans l'ozène, parce qu'on avait trouvé sur la pituitaire un bacille ayant quelques ressemblances avec celui de LOEFFLER. Les résultats ont été bons : disparition de l'odeur, modifications des sécrétions. On l'a ensuite expérimenté dans l'asthme, la coqueluche, la pneumonie et la tuberculose, parce que ce sont des maladies de l'appareil respiratoire, puis dans la pourriture d'hôpital parce qu'il y a une sorte d'enduit membraneux. Les résultats ont encore été très bons. Est-ce enthousiasme de novateur? Est-ce vrai? Il est bon de signaler ces faits, mais de ne les accepter qu'avec réserve et sous bénéfice d'inventaire.

11° Des inoculations préventives. — Il faut rappeler d'abord que le sérum antidiphtérique ne vaccine pas au sens vrai du mot; il ne donne qu'une immunité passagère, et les malades traités et guéris par son intervention sont parfaitement sujets aux récidives; sur ce point la clinique humaine et l'expérience sur les animaux sont d'accord. Dans ces conditions, on ne peut songer à injecter le sérum d'une façon générale et universelle comme on vaccine contre la variole. Mais dans certains cas, lorsqu'un enfant ou une collectivité sont en contact forcé avec des diphtériques, que l'isolement est irréalisable, il sera bon de faire pendant la durée de l'épidémie des injections préventives. CHANTEMESSE, NEFFER, CERF (d'Angers), ont insisté avec

force arguments en faveur de cette pratique, et SEVESTRE l'a préconisée dans un rapport très documenté qu'a approuvé l'Académie de médecine.

B) SÉROTHÉRAPIE ANTITÉTANIQUE

1° Un mot d'histoire. — Le sérum antitétanique est un de ceux dont l'histoire est la plus intéressante, par la logique scientifique qui a présidé à sa découverte et à son étude, par les beaux résultats qu'il a déjà donnés en médecine vétérinaire, par ceux qu'il fait espérer en médecine humaine. En 1884, NICOLAÏER a découvert le bacille pathogène du tétanos, CARL et RATTONI l'ont inoculé les premiers avec succès au lapin; GUELPA a démontré que ce bacille restait localisé à la plaie et agissait sur l'économie par ses toxines; KITASATO l'a cultivé; VAILLARD et VINCENT ont mis en relief le rôle des associations microbiennes, en montrant que les accidents tétaniques se montraient surtout dans les plaies qu'infectent à la fois le bacille de Nicolaïer et d'autres germes.

2° Poison tétanique et immunité. — Le poison tétanique, étudié par les mêmes auteurs, est d'une activité inouïe; $\frac{1}{100000}$ de centimètre cube tue une souris, deux gouttes tuent un cheval. Il se fabrique dans la plaie même, à la surface de laquelle il est absorbé et va se répandre dans les viscères et les sécrétions où on peut le retrouver. Il paraît être de nature diastasique. Son mode d'action est mal connu; il paraît agir sur la moelle dans laquelle MARINESCO a relevé des lésions qu'il croit caractéristiques et il ne manifeste son action qu'après une période d'incubation, sur la signification exacte de laquelle plus d'un auteur a exercé en vain sa sagacité.

L'immunité a été obtenue chez les animaux de deux façons différentes: par BEHRING et KITASATO en inoculant des cultures atténuées par le trichlorure d'iode, par VAILLARD en inoculant des cultures chauffées à 60°, puis à 55°, puis à 50°, etc. Elle s'ac-

quiert par une série d'inoculations de plus en plus virulentes et peut durer un an chez les lapins et les cobayes. Le cheval peut être immunisé par le même procédé ; et c'est son sérum que l'on applique ensuite comme sérum vaccinant ou curateur.

3° Action préventive du sérum, pas d'action curative.

— Les propriétés préventives du sérum ont été tout d'abord reconnues : injecté une heure avant l'inoculation des toxines tétaniques, il empêche absolument le développement de la maladie ; il en est de même si la toxine et le sérum sont injectés en même temps et au même point. Si le sérum est injecté dans un membre, et qu'en même temps on inocule les toxines dans un autre membre, il se développe dans ce dernier un tétanos local, mais le mal ne se généralise pas et l'animal guérit. Si l'injection de sérum est faite après la blessure envenimée ou l'injection des toxines, le pronostic varie suivant le temps écoulé, suivant la dimension de la plaie, suivant la quantité de toxine injectée. Enfin, lorsque l'on attend pour introduire le sérum que le tétanos ait déjà commencé, même si à ce moment on ampute l'extrémité blessée, la mort est la règle ; c'est-à-dire que le sérum, dont l'action préventive est si nette, ne paraît avoir aucune vertu curative. On croyait du moins qu'il en était ainsi jusqu'à ces temps derniers. Mais ROUX et BORREL, ayant observé que les cellules nerveuses n'ont pas pour l'antitoxine la même affinité que pour la toxine, que l'antitoxine injectée aux animaux reste dans le sang alors que la toxine en est extraite et fixée par les éléments nerveux, eurent l'idée de porter directement par trépanation le sérum antitétanique dans la substance même du cerveau, et cette opération a parfaitement réussi à guérir des tétanos en voie d'évolution. Nous avons vu, d'autre part (*Opothérapie*, p. 282) que WASSERMANN et TAKAKI en combinant l'injection de substance nerveuse diluée avec celle du sérum antitoxique, ont pu également arrêter des tétanos déjà en activité. Cette double découverte a donné de grands espoirs que la clinique n'a malheureusement pas confirmés.

Les résultats obtenus en médecine humaine dans le traitement du tétanos confirmé sont en effet assez médiocres. HAUSHALTER

(congrès de Nancy, 1896) a réuni une statistique de 44 cas traités par la sérothérapie hypodermique et comprenant 26 guérisons et 18 morts. C'est à peu de chose près la même proportion que l'on rencontre dans les cas de tétanos traités par toute autre méthode. Comme avec tous les traitements, les cas bénins guérissent, lentement. Les cas graves emportent le blessé rapidement ; on ne pouvait saisir aucune modification dans l'évolution du mal, sauf ce détail curieux, mais peu important comme résultat, que le sang des malades traités devenait antitoxique. En somme la clinique, d'accord avec le laboratoire, montrait l'inefficacité de la sérothérapie antitétanique comme méthode curative.

C'est alors qu'appliquant à la clinique les expériences de ROUX et BORREL, CHAUFFARD et QUÉNU réussirent à guérir un tétanique par l'injection *intra cérébrale* d'antitoxine après trépanation. L'enthousiasme fut d'abord très grand ; puis les revers se mêlèrent aux succès, les autopsies révélèrent des lésions graves dues à l'injection même ; une statistique définitive donna 64 p. 100 de mortalité, et la conclusion dernière a été que le « traitement par les injections *intra cérébrales* est à repousser d'une façon absolue » (VALLAS). La voie de l'arachnoïde lombaire a été essayée sans succès, enfin COLLIER a injecté l'antitoxine dans le liquide céphalo-rachidien, après trépanation du crâne, et a guéri son malade. Son procédé n'a pas été appliqué de nouveau.

4° Résultats obtenus en médecine vétérinaire. — Par contre, les vétérinaires qui l'employent à titre préventif ne se lassent pas d'en proclamer la haute valeur. NOCARD a publié la superbe statistique suivante : 2.300 animaux blessés ou opérés ont reçu une première injection de sérum immédiatement : aucun n'a eu le tétanos ; 400 autres ont subi l'injection de un à quatre jours après, quelques-uns ont eu le tétanos, mais aucun n'en est mort. Or ces sujets appartenaient en partie à des troupeaux, à des fermes, à des écuries où le tétanos avait récemment fait des victimes. C'est d'ailleurs un fait bien démontré que les vétérinaires qui traitent systématiquement par l'injec-

tion préventive les animaux blessés ne voient plus de tétanos, tandis que ceux qui repoussent cette pratique en comptent toujours de nombreux cas.

5° Conduite à tenir. — Quelle devra donc être la conduite du médecin en présence d'une plaie récente ? Si elle est souillée de terre, si elle n'a pas été immédiatement désinfectée, si elle se produit dans un pays où le tétanos est endémique, s'il s'agit d'une blessure par arme empoisonnée avec un poison tétanisant comme celui que LE DANTEC a découvert sur les flèches des naturels des Nouvelles-Hébrides, il sera sage de faire immédiatement une injection de 20 centimètres cubes de sérum, d'en faire une seconde également préventive de dix à quinze jours plus tard. Il semble aussi qu'il soit bon, pendant cette période, de pratiquer chaque jour une injection de suc nerveux. Ces injections se feront de préférence dans les environs de la blessure.

Si le tétanos éclate, on continuera les mêmes injections, et on appliquera le traitement médical usuel, en particulier par l'acide phénique.

7° Préparations et doses. — Les sérums antitétaniques que l'on peut utiliser en thérapeutique humaine sont de trois sortes :

a. Le sérum liquide, préparé suivant la méthode usuelle de fabrication des sérums et dont VAILLARD a démontré qu'on pouvait élever presque à l'infini le pouvoir antitoxique, puisque un quintillionième de centimètre cube suffit à immuniser une souris. La dose à injecter ne peut être établie que lorsqu'on connaît le pouvoir immunisateur du sérum dont on dispose.

b. Le sérum sec. — C'est le sérum précédent desséché dans le vide et tenu à l'abri de l'air et de l'humidité. Un gramme de sérum sec représente 10 grammes de sérum liquide. Au moment de l'injection on le dissout dans six fois son volume d'eau.

c. L'antitoxine de TIZZONI. — Les principes immunisants du sérum sont précipités par l'alcool et desséchés. 0^{gr},25 dissous dans

10 centimètres cubes sont utiles pour la première injection ; 0^{gr},06, pour les suivantes. Ces doses d'antitoxine sont bien inférieures à celles du sérum de ROUX et VAILLARD.

C) SÉROTHÉRAPIE ANTIPESTEUSE

L'antiquité et le moyen âge avaient fait la description clinique de la peste ; sa pathogénie et son traitement n'existaient pas ; ils ont été faits en quelques mois par un médecin des colonies, le Dr YERSIN, élève de ROUX à l'Institut Pasteur. Le microbe de la peste trouvé par lui est un coccus-bacille, se groupant en chaînettes dans certaines cultures (strepto-bacilles). L'inoculation de cultures mortes par chauffage à 58° rend les animaux malades, sans les tuer, et les vaccine contre une injection de microbes vivants et virulents. Le lapin s'immunise assez facilement ; le cheval, ce grand fournisseur de sérum, est plus long à immuniser. On ne peut y arriver qu'après plusieurs mois. YERSIN ayant réussi cette délicate manœuvre put constater que le sérum de cet animal était préventif, qu'il était aussi curatif pour la souris quand l'inoculation de la peste lui était faite depuis déjà douze heures. Après ces patientes études, YERSIN se décida à appliquer son sérum à l'homme : trois injections de 10 centimètres cubes de sérum guérèrent en une nuit, Tsé, jeune Chinois de la mission catholique de Canton. Sur les 26 premiers cas traités, 24 guérèrent : proportion énorme quand on songe que la mortalité habituelle de la peste est de 80 p. 100. Plus tard à Bombay, YERSIN a appliqué son traitement sur un plus vaste théâtre : la mortalité moyenne a baissé pour les inoculés de 80 à 40. Quelques points de détail sont encore à éclaircir ; le dosage de la valeur antitoxique du sérum est peut-être assez difficile à établir ; mais on peut dire que le remède de la peste est trouvé. Malheureusement sa préparation est extrêmement délicate. HAFKINE obtient par d'autres procédés un sérum dont la valeur est aussi très appréciable.

Comme pour le sérum antidiphthérique, plus on intervient hâtivement, plus on a chance de voir guérir la peste et de la voir