

guérir rapidement. La dose habituelle est de 3 ou 4 injections de 10 centimètres cubes. Il ne paraît pas y avoir inconvénient à donner davantage; on peut aussi l'employer à titre préventif. Les éruptions et autres accidents sérothérapiques sont très fréquents après son emploi (Frioul, 1904).

D) SÉROTHÉRAPIE ANTITYPHOÏDIQUE

En 1898, CHANTEMESSE annonçait au Congrès de Madrid qu'il avait pu préparer une toxine typhoïdique soluble et qu'il était en possession d'un sérum provenant d'un cheval immunisé par des injections successives de cette toxine. En 1901, à la Société médicale des hôpitaux de Paris, et au Congrès du Caire en 1902, il a communiqué deux statistiques : l'une personnelle de 356 cas avec 17 décès, soit 4,7 p. 100, l'autre de MM. PLANTÉ et FOUCAULT de 151 malades avec 13 morts, soit 8,7 p. 100. La dose est de 14 centicubes et doit être injectée le plus près possible du début de la *dothiëntérie*; une seconde dose de 5 à 10 centicubes peut être injectée dix jours après si l'apyrexie n'est pas complète. Le traitement doit se poursuivre concurremment avec les bains froids et les boissons abondantes, tant que la fièvre dure. Mais celle-ci tombe en général très vite; la durée de la maladie et de la convalescence est très notablement abrégée.

WRIGHT a essayé certaines inoculations préventives sur l'armée anglaise pendant la guerre du Transvaal. Les résultats au point de vue de la préservation auraient été à peu près nuls; mais la mortalité des sujets atteints a été moindre.

E) SÉROTHÉRAPIE ANTISTREPTOCOCCIQUE

1° **Les streptocoques.** — Ce que BEHRING et KITASATO, ce que ROUX avaient fait pour la diphtérie, MARMOREK d'une part CHARRIN et ROGER d'autre part ont tenté de le faire pour les affections à streptocoques et de fabriquer un sérum capable de

les juguler. Mais les conditions du problème sont loin d'être les mêmes, et les résultats n'ont pas été aussi satisfaisants. Le bacille de LOEFFLER est un microbe très nettement spécifié, qui, sauf exceptions, ne se rencontre pas dans l'organisme sain et qui produit toujours des affections tout à fait comparables entre elles et caractérisées la plupart du temps par des fausses membranes d'aspect spécial. En outre, les différences morphologiques que présentent entre eux ces bacilles se réduisent à des différences de dimensions, et sur les cultures il est fréquent de voir les formes longues succéder aux formes courtes ou inversement, preuve qu'il n'y a pas entre elles de distinctions radicales. Les streptocoques au contraire, microbes en chaînettes, ont une biologie toute différente : ils sont eux aussi gros, petits ou moyens, et les chaînettes qu'ils forment par leur groupement sont elles-mêmes longues ou courtes; mais ils gardent plus fidèlement dans leurs cultures leurs caractères originaux comme si chaque aspect spécial correspondait sinon à une espèce, au moins à une race différente de streptocoques. Ils sont nos hôtes habituels, ils pullulent dans les fosses nasales, la cavité buccale et ailleurs, à l'état d'inoffensifs saprophytes, jusqu'au moment où une modification du terrain humain nous rendant plus vulnérables ou les rendant plus virulents leur permet de provoquer une maladie infectieuse. Mais cette cohabitation constante de l'homme et du streptocoque s'accompagne probablement d'une certaine réaction antitoxique constante de notre part, réaction variable suivant le tempérament, suivant le degré de santé de chacun et suivant aussi le degré de virulence de nos streptocoques. Aussi les maladies dont ils sont les germes pathogènes sont loin d'avoir l'uniformité de la diphtérie : le plus souvent ils provoquent des maladies secondaires, des complications, et on les voit alors par leur pullulation compléter l'œuvre de destruction de maladies plus nettement spécifiées : quand la scarlatine, la variole, la fièvre typhoïde, etc., ont frappé et troublé l'organisme ils arrivent pour ainsi dire à la curée et amènent les broncho-pneumonies, les méningites, les péritonites auxquelles succombent tant de malades. D'autrefois c'est un traumatisme

grave ou léger qui, ouvrant à leur invasion des voies qu'ils n'auraient pas pu s'ouvrir, est la cause initiale des plus graves infections : érysipèles, phlébite, fièvre puerpérale, phlegmon diffus.

2° Défaut d'immunité acquise. — Enfin un dernier caractère qui les distingue malheureusement de la plupart des autres microbes, c'est que loin de conférer à l'organisme qu'ils ont attaqué une immunité contre leurs ravages futurs, ils le laissent au contraire plus prédisposé que jamais à subir leurs assauts : broncho-pneumonies, angines, érysipèles, phlébites, sont des affections essentiellement récidivantes, bien distinctes en ce point des fièvres éruptives, de la dothiéntérie, et même de la diphthérie, dont l'immunité n'a pourtant pas une durée bien considérable.

3° Difficultés du problème. — Ces notions bien sommaires suffisent pour faire comprendre combien la recherche d'un sérum anti-streptococcique est compliquée. Il peut arriver en effet que le même sérum ne puisse pas combattre toutes les variétés de streptocoques, que les doses doivent varier considérablement suivant les malades, qu'il y ait lieu de tenir compte du point par où le streptocoque a envahi l'organisme : par la voie suivie par les microbes a une influence capitale sur leur degré de virulence et sur l'intensité des phénomènes réactionnels qu'ils provoquent. Or il n'a pas été possible jusqu'à présent de tenir compte de toutes ces données.

4° Sérum de Marmorek. — MARMOREK a commencé par exalter la virulence des streptocoques par des passages successifs sur des lapins et par des cultures sur du bouillon de bœuf peptonisé mêlé à du sérum humain : il arrive ainsi à obtenir une culture tellement virulente qu'un cent milliardième de centimètre cube suffit à tuer un lapin. Puis en possession de ce terrible poison, il l'inocule d'abord très dilué, puis de plus en plus concentré, à un cheval dont l'immunité s'établit peu à peu et finit par être complète au bout de six mois. C'est le sérum de

ce cheval qui est le sérum immunisateur antistreptococcique.

5° Sérum de Charrin et de Roger. — Le procédé de MM. CHARRIN et ROGER qui dans l'ordre chronologique ont précédé MARMOREK, est différent. Au lieu d'immuniser un cheval par des cultures très diluées de virus hypertoxique, ils l'immunisent en lui inoculant des cultures de streptocoques atténuées par le chauffage à 115°. Il est possible que la résistance organique de l'animal ayant été provoquée par des moyens différents n'aboutisse pas à la production des mêmes antitoxines.

6° Résultats thérapeutiques. — Les résultats thérapeutiques obtenus par la sérothérapie antistreptococcique sont encore très discutés. Les expériences cliniques ont été faites dans la fièvre puerpérale, l'érysipèle, la scarlatine, les angines et les broncho-pneumonies. On admet généralement qu'elles sont inoffensives, ou tout au moins qu'elles ne donnent lieu à d'autres incidents que ceux que peut provoquer une injection de sérum même normal (exanthèmes, arthralgies, etc.). Mais le nombre des tentatives a encore été très limité. On reconnaît ensuite qu'elles font très régulièrement baisser la fièvre : la chute de la température est un fait presque constant après la première, ou tout au moins après la seconde injection, chute qui peut atteindre un, deux degrés et même davantage, qui peut être temporaire, qui peut aussi être définitive. Cela ne suffit pas pour déclarer que le malade est guéri ; car bien des agents ont une puissance antithermique considérable (antipyrine, tartre stibié) sans être pour cela des remèdes guérisseurs ; mais c'est au moins la preuve d'une activité thérapeutique très considérable.

a. *Fièvre puerpérale.* — Voyons maintenant les résultats spéciaux à chacune des maladies traitées. Pour la fièvre puerpérale il y a eu des succès incontestables, soit par le sérum de MARMOREK, soit par celui de ROGER et CHARRIN. Il y a eu aussi des insuccès, il y a eu des cas où l'on a eu l'apyrexie sans gué-

rison (GAULARD), des cas où l'apyrexie n'a même pas été obtenue (CHALEIX). Actuellement le remède ne semble pas assez sûr pour qu'on l'applique d'emblée à tous les cas; il a donné assez de preuves de sa valeur pour qu'on le tente dans les cas graves et sans attendre trop tard. M. MARMOREK exige qu'on s'abstienne de toute intervention antiseptique locale; c'est une exagération. Mais il n'est que trop certain que dans l'ardeur de la chasse au microbe on s'est laissé entraîner à fatiguer les accouchées par des manœuvres pénibles et trop multipliées, qui leur causaient plus de dépression que l'expulsion de quelques streptocoques déjà noyés dans le sublimé ne pouvait leur faire de bien. La conduite *optima* doit être à égale distance de ces deux excès.

b. *Erysipèle*. — Dans l'érysipèle, M. CHANTEMESSE expérimentant le sérum de MARMOREK, a une mortalité de 3,40 p. 100. Les traitements ordinaires donnent une mortalité de 3,50 p. 1000. L'écart est assez faible, et la variabilité dans la gravité de l'érysipèle est assez grande pour qu'on n'ait pas le droit de proclamer la grande efficacité du sérum. L'érysipèle est grave surtout par l'état antérieur du sujet qui en est atteint. S'il existe une tare cardiaque, rénale ou hépatique, ou même nerveuse, le pronostic semble devoir être réservé, malgré l'emploi du sérum. D'ailleurs M. COURMONT a expérimentalement démontré que le sérum de MARMOREK n'immunise pas contre le streptocoque de l'érysipèle. Il faut noter en effet que ce sérum a été originairement préparé avec des streptocoques provenant d'angines.

c. *Scarlatine*. — JOSIAS l'a essayé dans la scarlatine avec des résultats douteux; puis il a observé avec SEVESTRE, au niveau des piqûres des abcès graves, des purpuras, des éruptions, etc. Bien que, à l'étranger, on essaie encore de réhabiliter ce sérum, nous le croyons inapplicable à la scarlatine, voire même dangereux.

d. *Angines et broncho-pneumonies*. — Quant aux angines et aux broncho-pneumonies, LANDOUZY a cité quelques observations favorables, mais ici les conditions pathogéniques sont tellement variées, les associations microbiennes si fréquentes et si com-

plexes que l'on ne peut encore tirer aucune conclusion définitive.

7° **Résumé**. — En résumé, les sérums de MARMOREK, de CHARRIN et ROGER, d'autres sérums obtenus d'après des principes analogues (DENIS et LÉCLEF, RUFFER et ROBERTSON, etc.) n'ont pas donné tous les résultats qu'on en espérait. A côté de succès certains, les échecs ont été moins bruyants, mais très nombreux. L'infidélité du remède tient d'abord aux causes que nous avons indiquées au commencement de ce chapitre; elle tient aussi à ce que le même cheval donne, suivant les saignées, des sérums d'une activité immunisatrice tout à fait inégale et variant par exemple de 500 à 7 000. Le médecin ne sait donc pas quelle est la puissance exacte de l'arme qu'on lui donne à manier; le sérum antistreptococcique, après de grands perfectionnements, pourra devenir le remède de l'avenir; il n'est pas à coup sûr celui d'aujourd'hui.

F) SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE

La terrible maladie qui cause annuellement en France 150.000 décès, qui n'exerce pas de moindres ravages à l'étranger, la tuberculose devait provoquer de nombreuses tentatives sérothériques, bactériothériques ou toxinothériques. Malheureusement le point de départ indispensable à toute application méthodique de ces procédés manque ici: je veux parler de l'immunisation préalable d'un animal. C'est seulement quand on aura rendu un animal réfractaire à la tuberculose, que l'on pourra tirer de ses organes ou de ses humeurs un principe antitoxique. En dehors de là on ne peut avoir et on n'a en jusqu'à présent que des résultats incohérents, insuffisants ou même néfastes.

1° **Historique**. — Il y a quatorze ans, MM. HÉRICOURT et RICHERT ayant guéri des lapins inoculés de tuberculose aviaire en leur injectant dans le péritoine du sang de chien (*némocyste*), essayèrent d'améliorer la tuberculose humaine soit par des injections

sous-cutanées, soit en donnant aux malades des préparations de ce sang. Suivant la voie tracée, MM. BERTIN et PIGO, BERNHEIM, LÉPINE, firent chez les animaux et chez l'homme des injections hypodermiques ou intraveineuses de sang de chèvre. L'idée théorique était que chien et chèvre sont des animaux réfractaires à la tuberculose. Or ces animaux ne le sont pas tous d'une façon absolue. On ne sait donc pas si l'on injecte au malade du sang appartenant à un sujet susceptible ou non de contracter la tuberculose, on ignore totalement le degré d'activité du remède employé. Les résultats furent médiocres et contradictoires, et le procédé abandonné.

2° La lymphe de Koch et la tuberculine R. — On doit à M. KOCH, la mise en circulation de deux remèdes antituberculeux. Le premier qui a fait beaucoup de bruit dans le monde en 1889-1890, est l'extrait glycéринé concentré d'une culture morte de bacilles tuberculeux, liquide brunâtre et clair, et très fortement toxique, puisqu'à la dose d'un milligramme il provoque déjà des effets intenses.

De ses expériences préalables, KOCH concluait que cette « lymphe » amènerait la nécrose des tissus tuberculeux et que ceux-ci en s'éliminant entraîneraient au dehors tous les bacilles. Les effets nécrosants furent réels, l'expulsion des bacilles resta problématique ; les résultats cliniques furent lamentables. Dès les premiers jours une réaction fébrile violente (40° à 41°) épuisait les malades, qu'angoissait en outre une congestion pulmonaire intense ; ensuite des congestions rénales, du collapsus cardiaque menaçaient et quelquefois supprimaient leur existence. Ceux qui avaient des foyers tuberculeux viscéraux étaient bien plus malades après l'injection qu'avant, et plus d'un vit se transformer en phthisie rapide une tuberculose torpide. Ceux qui avaient des lupus purent les voir améliorés au prix de souffrances générales et locales très vives.

La lymphe de Koch, après quelques jours de gloire, tomba donc dans l'oubli. Mais la médecine vétérinaire la conserva comme moyen de diagnostic. Si comme remède elle est en effet détestable, elle permet de déceler chez un sujet le foyer le

plus petit, le plus latent, le plus profond de tuberculose. La fièvre réactionnelle qui se développe chez lui manque totalement chez l'animal sain. Elle constitue donc un moyen précieux, presque infaillible, de savoir si une vache est tuberculeuse, et est devenue ainsi entre les mains de M. NOCARD une des meilleures armes qu'on puisse avoir pour dépister, et par suite combattre et détruire la tuberculose de nos troupeaux. Chez l'homme ce moyen de diagnostic doit être sévèrement proscrit.

En 1897, M. KOCH a lancé une nouvelle tuberculine obtenue par la trituration de cultures aussi jeunes que possible de bacilles tuberculeux d'abord desséchés, puis émulsionnés avec de l'eau distillée. Le mélange est ensuite soumis à une centrifugation énergique, et donne au fond des éprouvettes deux couches très distinctes : l'une supérieure liquide, opalescente ; l'autre inférieure consistant en un précipité boueux adhérent aux parois et qui est la tuberculine résiduelle, tuberculine R. Diluée avec la glycérine, puis avec la solution physiologique de chlorure de sodium, de manière à contenir $\frac{1}{500}$ de milligramme de substance solide pour chaque injection ! cette tuberculine a été importée d'Allemagne sous forme d'un produit généralement impur, contenant des levures, mais dont les derniers échantillons semblent plus proprement préparés. Instruits par les méfaits de la première tuberculine, les médecins n'ont essayé la seconde qu'avec beaucoup de réserve. Les plus optimistes déclarent qu'elle n'est pas dangereuse ; bien peu ont osé parler de succès ; la plupart la croient nuisible, et avec un peu moins de fracas, après moins de désastres, la tuberculine R va peu à peu rejoindre dans l'oubli son aînée.

Cependant tant de travaux ne resteront peut-être pas stériles. Au congrès de Madrid (avril 1898), BEHRING a annoncé que dans le sérum d'une vache traitée par la tuberculine, il aurait trouvé un produit nouveau qu'il a tout lieu de considérer comme une antitoxine. Peut-être là est l'avenir de la sérothérapie de la tuberculose.

3° Le sérum de Maragliano. — En 1895, au congrès de Bordeaux, le professeur MARAGLIANO (de GÈNES) annonça dans une

communication rétentissante qu'il avait trouvé un sérum curateur de la phthisie pulmonaire. Son procédé se résume ainsi ; à l'aide de chauffages et d'évaporations successives isoler dans les cultures de bacilles de Koch deux ordres de toxines : les unes contenant des protéines hyperthermisantes : les autres, contenant des toxalbumines et dont les effets se traduisent par du collapsus ; mélanger trois parties des premières et une des secondes, et inoculer ce mélange à doses progressivement croissantes à des chèvres, des ânes ou des chevaux. Ces animaux seraient alors immunisés (ce qui réaliserait le desideratum que nous réclamions plus haut), et leur sérum serait le contre-poison de la tuberculose. Il annihilerait les propriétés toxiques de la tuberculose, préviendrait chez le cobaye les effets fatals de la dose mortelle des toxines tuberculeuses, empêcherait chez l'homme tuberculeux la réaction fébrile de la tuberculine, enfin donnerait cliniquement les meilleurs résultats : 48 p. 100 d'améliorations et 16 p. 100 de guérisons sur une statistique de 422 cas. Tous ceux qui ont voulu contrôler les recherches du professeur italien ne partagent pas son enthousiasme, mais la voie qu'il a ouverte est peut-être féconde et il serait déraisonnable de ne pas la poursuivre, au moins au point de vue expérimental.

4° **Le bactérium termo.** — D'autres essais de bactériothérapie ont été tentés à un point de vue tout différent : celui de la concurrence vitale entre les microbes de diverses espèces. CANTANI ayant fait à une femme phthisique à la troisième période des inhalations de vapeurs d'un bouillon ensemencé de *bacterium termo* vit les phénomènes s'améliorer au point que les crachats d'abord chargés de bacilles, cessaient d'être inoculables. Les médecins italiens qui ont répété ces essais se partagent en deux camps à peu près égaux, et cette pratique ne s'est point généralisée.

5° **Influence de l'érysipèle et des streptocoques.** — C'est une bien vieille observation qu'un érysipèle intercurrent peut influencer d'une façon favorable et même guérir les accidents

locaux de la tuberculose : fistules, lupus, etc. D'un autre côté, EMMERICH (de Munich) a constaté qu'après l'inoculation du streptocoque de l'érysipèle à un cobaye, l'animal devient réfractaire à un grand nombre de germes pathogènes. Ces notions anciennes, ces observations récentes ont engagé plusieurs savants, tels que SOLLES (à Bordeaux), HALLOPEAU et ROGER (à Paris) à tenter l'atténuation des tuberculoses locales par des inoculations de culture de streptocoques. Voici comment procédaient ces derniers : les cultures maintenues pendant quinze jours à l'étuve, puis évaporées au bain-marie à 1/6 de leur volume primitif, chauffées enfin pendant quinze minutes à l'autoclave mais non filtrées, contiennent à la fois les toxines modifiées par la chaleur et les cadavres microbiens. Les doses injectées ont varié de V gouttes XXX gouttes. Il n'y a pas d'érysipèle vrai, mais une simple tuméfaction inflammatoire avec peu de réaction générale. Les résultats ont été assez bons chez les malades à grandes ulcérations fongueuses, médiocres chez ceux dont le lupus était à forme scléreuse. L'incertitude des effets que l'on peut obtenir, la crainte de provoquer un érysipèle, la difficulté de la préparation et du dosage ont maintenu ces pratiques bactériothérapiques parmi les médications exceptionnelles.

G) SÉROTHÉRAPIES DIVERSES

Il est peu de maladies infectieuses que n'aient tenté les sérothérapeutes et qu'on ne se soit évertué à guérir par des injections de sérum ou de toxines. Mais la plupart de ces tentatives sont réellement fantaisistes, hasardées ; elles cessent de s'appuyer sur ce qui doit être la base immuable de tout traitement sérothérapique : la connaissance exacte du microbe pathogène et l'immunisation préalable d'un animal. C'est ainsi qu'on a prétendu guérir les blennorragies, la fièvre jaune, la lèpre, le rhumatisme articulaire aigu, le choléra, la variole, la rougeole, la staphylococcie, etc. Il y a là une série de tentatives intéressantes, mais qui ne suffisent pas encore à créer une méthode thérapeutique applicable à ces maladies.

1° Pneumonie. — Les affections à pneumocoques se prêtent mieux à une sérothérapie régulière. On a pu en effet immuniser contre ces microbes des lapins et des souris, et on a fait des essais réguliers de traitement soit avec le sérum d'animaux vaccinés, soit avec le sérum de malades convalescents de pneumonie franche ou de méningite pneumococcique. Cette application du sérum humain à la thérapeutique (AUDEOUD) est un fait nouveau et intéressant, et l'expérience a montré que ce sérum de convalescent avait pour les animaux les mêmes propriétés vaccinales ou curatrices que le sérum d'animaux artificiellement immunisés. Chez les malades atteints de pneumonie ou de méningite pneumococcique, cette sérothérapie a donné entre les mains de FOA, CARBONE, AUDEOUD des résultats satisfaisants : amélioration des symptômes, défervescence précoce survenant le soir ou le lendemain du traitement, mais les résultats sont encore trop peu nombreux pour qu'il soit permis d'émettre un jugement. Les doses injectées ont été de 5 à 6 centimètres cubes de sérum, injecté chaque jour pendant deux ou trois jours.

2° Syphilis. — On a cherché à attaquer la syphilis par deux procédés différents de sérothérapie. Dans le service d'A. FOURNIER, RICHEL et HÉRICOURT ont inoculé à des malades différents sérums animaux, en partant de ce principe que les animaux sont réfractaires à la syphilis. Ces tentatives n'ayant pas abouti, on a injecté à des ânes, des agneaux, etc., du sérum de syphilitiques ou greffé sous leur peau des chancres récemment extirpés, et pensant que ces animaux feraient des antitoxines pour combattre le poison syphilitique, on leur a pris ensuite du sérum pour l'injecter à des sujets vérolés. Peut-être a-t-on obtenu quelques améliorations dans les phases avancées de la syphilis ; mais ce n'est pas absolument démontré. Dans un autre ordre d'idées, C. PELLIZARI suppose que les malades tertiaires sont réfractaires à toute nouvelle inoculation, à toute réapparition d'accidents secondaires, et que, par conséquent, ils doivent avoir en eux un principe antitoxique propre à combattre les accidents initiaux. Il prend donc leur sérum et l'injecte à des sujets por-

teurs de chancres infectants ou de syphilides du début de la période secondaire ; il croit que la syphilis est atténuée chez eux dans ses manifestations et dans sa marche. Ces recherches, encore peu développées, n'ont jusqu'à présent qu'un intérêt spéculatif.

H) SÉROTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

La sérothérapie anticancéreuse n'a donné que des résultats insignifiants, et il ne saurait en être autrement dans les conditions où elle a été tentée. La nature microbienne des néoplasmes n'est pas démontrée, aucun animal n'a été immunisé. Tout s'est borné à la pratique tout empirique suivante, indiquée par MM. RICHEL et HÉRICOURT : broyer un sarcome ou un épithéliome récemment enlevé et non ulcéré, filtrer le produit du broiement, injecter le suc à un âne ou à un chien, et, quelques jours après prendre à l'animal assez de sang pour en obtenir quelques flacons de sérum. Ce sérum immunisé (?) est injecté aux malades porteurs de néoplasmes, non dans les tumeurs mêmes, ce qui est très douloureux, mais à quelque distance, à la dose de 2 à 4 centimètres cubes. Il est bon de commencer par 1 centimètre cube pendant quelques jours.

Il est fréquent de voir les douleurs s'atténuer, les hémorragies s'arrêter, les empâtements diminuer autour des tumeurs. Mais la marche du néoplasme ne paraît pas entravée et l'échéance fatale arrive à son heure, sans le moindre retard. Soulager le malade n'est pas un effet à dédaigner, mais il semble que l'on puisse l'obtenir tout aussi bien avec des injections de sérum normal. Cette médication est déjà tombée dans l'oubli.

VLAÏEFF, LEYDEN et BLUMENTHAL ont plus récemment préconisé d'autres sérums anticancéreux dont l'effet reste encore très discutable.

EMMERICH et SCHOLL, frappés de l'influence heureuse que les érysipèles exercent parfois sur les néoplasmes, ont essayé de combattre ceux-ci à l'aide d'injections de sérum streptococcique. Les résultats ont été nuls, et même dans certains cas où ce

sérum n'avait pas été stérilisé, il est survenu des accidents mortels.

I) LE TRAITEMENT PASTORIEN DE LA RAGE

Quelle place faut-il donner à ce traitement dans l'étude des médicaments d'origine animale? Est-ce une vaccination par inoculation de microbes de virulence atténuée? Est-ce une toxinothérapie? Est-ce simplement de l'opothérapie? On ne saurait encore le dire; et ces points resteront obscurs, tant qu'on n'aura pas découvert le microbe de la rage. Ce traitement, qui a mis le comble à la gloire de PASTEUR, trouve les théoriciens en défaut, quand ils veulent en expliquer la physiologie. Nous devons donc nous borner à en exposer la genèse, la technique et les résultats et indiquer les faits nouveaux qui, depuis quelques mois, tendent à en modifier l'esprit.

1° Recherches de Pasteur, son procédé. — Appliquant à la rage la méthode qu'il avait suivie pour les vaccinations charbonneuses et pour celles du choléra des poules, Pasteur ayant obtenu par des inoculations en séries chez les lapins, un virus rabique à peu près fixe et ayant observé que les moelles de ces lapins conservées dans un air sec et pur y perdaient peu à peu leur virulence, réussit à rendre les chiens réfractaires à la rage, soit avant, soit après morsure, par le procédé suivant : « Dans une série de flacons dont l'air est entretenu à l'état sec par des fragments de potasse déposés dans le fond du vase, on suspend chaque jour un bout de moelle rabique fraîche de lapin mort de rage, rage développée après sept jours d'incubation. Chaque jour également, on inocule dans la peau du chien une pleine seringue de Pravaz de bouillon stérilisé, dans lequel on a délayé un petit fragment d'une de ces moelles en dessiccation, en commençant par une moelle d'un numéro d'ordre assez éloigné du jour où l'on opère, pour être bien sûr que cette moelle n'est pas du tout virulente. Des expériences préalables ont éclairé à cet égard. Les jours suivants, on opère de même avec des moelles plus récentes, séparées par un intervalle de deux jours, jusqu'à

ce qu'on arrive à une dernière moelle très virulente placée depuis un jour ou deux seulement en flacon. Le chien est alors rendu réfractaire à la rage¹. »

C'est ce procédé que Pasteur appliqua intégralement à J. MEISTER et à JUPILLE, les premiers qui aient bénéficié de sa découverte. Commencant par des moelles du quinzième jour en faisant au début du traitement deux inoculations par jour, il arriva le dixième jour à inoculer des moelles du premier jour. Les deux enfants furent préservés de la rage. Dès lors, le traitement préventif de la rage était fondé. Sauf quelques modifications, il est resté tel, depuis cette époque, à l'institut Pasteur.

Les inoculations de moelles desséchées et diluées se font à l'hypochondre droit ou gauche; elles sont un peu douloureuses sur le moment, ne s'accompagnent d'aucune autre réaction ni locale ni générale. Les dilutions de moelle se font soit dans du bouillon stérilisé, soit dans de l'eau distillée dans la proportion de 1 millimètre de moelle pour 1 gramme d'eau. La durée moyenne du traitement est de quinze jours, pendant lesquels on fait 20 injections (dix les cinq premiers jours, et dix les dix derniers). Les injections sont de 3 centimètres cubes pour les moelles anciennes et 2 centimètres cubes pour les plus fraîches. — Quand les morsures siègent à la face, comme l'incubation de la rage est plus courte, on hâte le traitement en faisant au début quatre injections par jour; puis à partir des moelles du sixième jour, on reprend la méthode ordinaire; mais on peut recommencer une ou deux séries. Dans le traitement intensif que Pasteur a appliqué aux morsures de loups on va plus vite encore.

2° Statistiques. — C'est par la statistique seule que l'on peut juger la valeur de cette méthode. Les sujets qui subissent le traitement viennent d'être mordus; or pour aucun d'eux on ne peut affirmer que la rage se serait développée; mais ce que l'on sait, c'est que jusqu'à présent 16 p. 100 des personnes mor-

¹ PASTEUR, *Semaine médic.*, 1885, p. 302.

dues succombaient à la rage, tandis que pour les blessés traités à l'institut Pasteur, la mortalité varie de 0,94 dans les années mauvaises à 0,24 dans les années favorables. Tous les individus traités ne sont donc pas préservés de la rage; mais le traitement en sauve la très grande majorité, soit 45 p. 100 environ. N'est-ce pas un véritable bienfait pour l'humanité?

3° Rages myélitiques atténuées. — Malgré les statistiques, l'efficacité du traitement pastorien n'a pas été acceptée sans discussion. Plusieurs blessés traités par les inoculations sont morts, les uns avec les symptômes vulgaires de la rage, les autres avec des phénomènes paralytiques rappelant la paralysie ascendante aiguë. Dès 1887, PETER attaquant PASTEUR avec violence s'emparait de ces faits pour prétendre que non seulement les inoculations ne préservaient pas de la rage, mais qu'elles pouvaient communiquer une rage paralytique, spéciale jusqu'à présent aux lapins. En 1898, une observation de M. RENDU a rallumé la discussion, mais avec plus de calme. Une étude très serrée de M. RONDOT¹ montre que la rage myélitique à forme paralytique peut se développer chez des sujets mordus et traités, que cette rage est quelquefois mortelle malgré le traitement, mais qu'elle peut aussi revêtir une forme atténuée et guérir et que cette atténuation, résultat des inoculations, est un succès de plus à l'actif du traitement pastorien.

4° Cautérisation de la morsure. — Le traitement doit-il faire oublier les pratiques anciennes, les cautérisations en particulier de la plaie contaminée? Non: car BABÈS a démontré que si moins de trente minutes après la morsure on la brûlait au thermo-cautère, les animaux survivaient souvent; si le fer rouge est appliqué plus de trente minutes après la morsure l'animal meurt le plus souvent, mais la rage est retardée. Or un retard, n'est-ce pas déjà une atténuation? N'est-ce pas un moyen de faciliter l'action des vaccinations pastorienes?

¹ RONDOT, *Les rages myélitiques atténuées et le traitement pastorien*, Gaz. hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux, 1898.

5° Traitement curateur. — Enfin si la rage éclate, les dernières expériences de BABÈS avec l'injection de substance nerveuse normale, avec l'injection de sérum d'homme immunisé permettent d'espérer que nous sommes à la veille de connaître le traitement curateur de la rage.

J) SÉROTHÉRAPIE ANTIVENIMEUSE

1° Mortalité par morsures de serpents. — Les morsures de serpents venimeux ne sont dans nos climats ni très fréquentes ni très dangereuses. Elles causent cependant plus d'accidents mortels que des maladies justement redoutées, telles que la morve; en Amérique, en Océanie, elles sont très graves, et dans les Indes, c'est par une moyenne annuelle de 20.000 que l'on compte les victimes de ces animaux. Il est donc loin d'être indifférent aux médecins qui exercent en Europe, il est indispensable aux médecins de la marine et des colonies d'être pourvus d'un moyen efficace de lutter contre les accidents qui suivent ces morsures et qui les suivent parfois avec une rapidité surprenante. Ce remède a été récemment découvert grâce aux patientes et dangereuses recherches de CALMETTE, BERTRAND et PHISALIX en France, de FRASER en Angleterre.

Dans les pays où les reptiles sont nombreux et redoutés, il a existé depuis la plus haute antiquité des individus, des corporations ou des familles paraissant avoir le privilège de supporter sans accidents les morsures des serpents les plus venimeux. Les récits des voyageurs, des médecins et des missionnaires qui ont pu étudier les mœurs de ces « charmeurs » concordent assez bien pour constater que ces privilégiés ont l'habitude de s'inoculer à eux-mêmes des venins de serpent, de manger des serpents crus et de recourir en outre à des applications ou à des ingestions de sucres végétaux sur la valeur desquels on n'est nullement fixé. C'est sans doute à ces pratiques qu'ils doivent leur immunité.

2° Immunisation des animaux. — L'expérience montre en effet que, en procédant avec le venin des serpents, comme avec

le virus charbonneux, c'est-à-dire en inoculant d'abord des doses trop faibles pour tuer, puis des doses de plus en plus fortes, on peut *mithridatiser* l'animal et arriver à lui faire supporter sans danger des doses qui eussent été mortelles au début. Cette immunisation ne dure pas très longtemps et doit être fréquemment corroborée et renouvelée par de nouvelles inoculations. D'autre part on a constaté que le sang des serpents, des hérissons, des mangoustes et en général des animaux réfractaires aux morsures des serpents venimeux contient des antitoxines qui seraient soit du venin même en dilution dans la masse sanguine, soit un principe diastasiqne spécial, différent du venin, mais destiné à participer à sa constitution définitive.

3° Sérum antivenimeux. — Ces notions ont été les premières à l'aide desquelles les savants dévoués dont nous avons donné le nom ont réussi à créer le sérum antivenimeux. CALMETTE ayant constaté que le chauffage modifie le degré d'activité des venins, mais que le meilleur moyen de les atténuer est de les mélanger à de l'hypochlorite de chaux, immunise un cheval par des doses progressivement croissantes de venin mêlées à des doses progressivement décroissantes de ce sel de chaux. Quand l'immunisation du cheval est acquise (il faut pour cela au moins six mois), on lui fait une saignée, on calcule la valeur immunisante de son sérum par des inoculations à des lapins auxquels on inocule ensuite du venin de cobra; et si le sérum a une activité d'au moins 1/10000, on peut le préparer pour les usages thérapeutiques. En Angleterre, FRASER a retiré du sérum des animaux immunisés une substance solide, pulvérulente à l'aide de laquelle il obtient les mêmes effets qu'avec le sérum et qu'il appelle *antivenin*. En France, on préfère habituellement se servir du sérum préparé à l'Institut Pasteur de Lille sous la direction et d'après la technique de M. CALMETTE. Voici comment M. LANDOUZY résume, d'après ce dernier, la conduite à tenir en présence d'une personne mordue par une vipère ou un autre serpent¹, le même sérum pouvant servir dans tous les cas.

¹ LANDOUZY, *Les sérothérapies*, p. 95.

4° Conduite à tenir. — Serrez le membre mordu à l'aide d'un lien ou d'un mouchoir, le plus près possible de la morsure entre celle-ci et la racine du membre.

Lavez la plaie avec une solution récente d'hypochlorite de chaux diluée à 1 gramme pour 60 d'eau bouillie environ, et titrant à peu près 0^{lit},800 à 0^{lit},900 de chlore par 1000 centimètres cubes.

Injectez ensuite, le plus tôt possible après la morsure, une dose de sérum antivenimeux dans le tissu cellulaire sous-cutané, au niveau du flanc, avec les précautions antiseptiques habituelles, comme s'il s'agissait du sérum antidiphthérique.

La dose à employer varie suivant l'espèce du serpent mordeur, suivant l'âge de la personne mordue et le moment de l'intervention. En général, 10 centimètres cubes suffisent pour les enfants au-dessous de dix ans, et 20 centimètres cubes pour les adultes. Néanmoins, lorsque le serpent mordeur appartient aux espèces très dangereuses, cobra, naja, haje, crotale, bothrops de la Martinique, il sera plus prudent d'injecter d'emblée une dose double.

Après avoir fait cette injection de sérum, injectez avec la même seringue, dans le trajet de la morsure et autour de celle-ci, en trois ou quatre endroits différents, 8 à 10 centimètres cubes environ de la solution d'hypochlorite de chaux. Ces injections ont pour but de détruire sur place le venin qui n'a pas été absorbé. A ce moment, vous pourrez enlever la ligature du membre.

N'administrez à votre malade ni alcool ni ammoniaque, et ne cautérisez le membre mordu ni au fer rouge ni avec des substances chimiques.

5° Résultats. — Les applications faites à l'homme du sérum antivenimeux ne sont pas encore très nombreuses, mais elles se multiplient et ont donné souvent des résultats inespérés. La diffusion du venin des serpents se fait dans l'organisme avec une rapidité inouïe, il importe donc d'agir vite, et lorsqu'on fait des voyages ou des explorations à travers les pays habités par ces dangereux reptiles d'être toujours muni du précieux

sérum et du modeste outillage nécessaire pour en faire l'application. Dans ces conditions bien faciles à réaliser, on peut assurer que la découverte du sérum antivenimeux sera une des plus utiles et une des plus brillantes conquêtes de la thérapeutique contemporaine.

K) SÉROTHÉRAPIE DANS LES EMPOISONNEMENTS

Enfin on a cherché à appliquer la sérothérapie à des empoisonnements d'origine non microbienne, et de combattre ainsi des poisons végétaux, des poisons chimiques, des poisons formés dans notre propre organisme. MM. BALLET et BRISAUD avaient émis l'idée que le sérum d'animaux éthyroïdés pouvait être utile aux sujets atteints de goitre exophtalmique et présentant par conséquent des phénomènes d'hyperthyroïdation : GIOFFREDI a mis cette notion en pratique et a obtenu des résultats favorables, mais passagers.

L'accoutumance aux poisons quels qu'ils soient (voy. plus haut, accoutumance p. 60) semble s'expliquer dans beaucoup de cas par la production d'antitoxines comparables à ces antitoxines que notre organisme oppose aux poisons microbiens. En prenant le sérum d'un animal accoutumé à un poison ou à demi intoxiqué par lui, on doit donc le trouver chargé du contrepoison, et en l'injectant à un autre sujet, homme ou animal, malade par le fait de ce même poison, on peut arriver à en suspendre ou à en atténuer les effets. Tel est le principe qui a guidé TOULOUSE dans ses recherches sur la sérothérapie de l'alcoolisme, et CLAISSE sur la sérothérapie de l'empoisonnement par les champignons; il y a peut-être là une voie des plus fécondes pour le traitement des empoisonnements.

CHAPITRE VIII

LES ANTITHERMIQUES ANALGÉSIIQUES

1° **Signification et importance clinique de la fièvre.** — Dans la plupart des maladies infectieuses, le degré de la fièvre

mesure le degré de l'infection. Quelle que soit la cause vraie ou supposée de l'élévation thermique, qu'elle provienne de la multiplication même des microbes se développant comme des ferments et produisant dans nos liquides des mutations chimiques avec dégagement de calorique, ou qu'elle traduise l'effort de l'organisme luttant contre l'invasion des bactéries, plus la fièvre est violente, plus l'infection est intense. Cette loi comporte pas mal d'exceptions : les ictères infectieux graves, certaines péritonites, les infections urinaires sont le plus souvent hypothermiques, soit à cause des intoxications spéciales qui surviennent dans ces cas, soit peut-être en raison d'une propriété spéciale au coli-bacille. Mais la règle générale, c'est que l'élévation du thermomètre et l'intensité de l'infection marchent de pair.

Cette notion, depuis des siècles déjà acceptée par la généralité des médecins, les a entraînés à rechercher des agents capables de diminuer la fièvre. On espère en effet en modifiant celle-ci atténuer l'infection dont elle est le signe. Ce raisonnement n'est pas à l'abri de tout reproche, et sans aller aussi loin que M. TREILLE qui traite la fièvre de quantité négligeable, il faut bien reconnaître qu'on s'est un peu égaré dans cette étude des agents antithermiques que l'on a trop souvent et à tort substitués aux agents anti-infectieux. La connaissance des remèdes antifebriles et antipyrétiques n'en reste pas moins un des points importants de la thérapeutique : d'abord ils ont tenu dans la médecine de tous les temps et surtout de notre temps une place considérable; en second lieu, quelques-uns de ces agents ont en même temps que leur propriété d'abaisser la température fébrile, des vertus antiseptiques ou autres qui en font des médicaments absolument précieux; enfin même réduits à leur rôle antithermique, ils peuvent encore rendre des services, car l'élévation excessive de la température, l'hyperthermie peut par elle-même créer des dangers au malade. Au delà de 40°, si surtout la température se maintient à ce chiffre élevé, la myosine peut se coaguler, la fibre cardiaque peut être frappée de dégénérescence, la grossesse peut être interrompue dans son cours, la substance des centres nerveux peut être altérée. Il est