

tiennent. On peut donc employer le sérum ou le sang débriné. Pierre Delbet a proposé une méthode qui aurait l'avantage d'utiliser le sang total en empêchant la coagulation au moyen d'un oxalate qui précipite le sel de calcium ; il lui a donné le nom d'hémothérapie. Cependant on ne s'est servi jusqu'à présent que du sérum.

Le sang n'est pas le seul liquide de l'organisme qui puisse présenter des propriétés thérapeutiques. Brieger, Ehrlich, Ketscher, Behring ont montré que le lait portait aussi des substances antitoxiques, mais qu'il avait un pouvoir dix fois moins actif, environ, que le sérum.

D'après Klempner, le jaune d'œuf de poules vaccinées contre le choléra contiendrait des substances thérapeutiques ; d'après Sclavo, le blanc d'œuf contiendrait l'antitoxine pour l'infection diphtérique.

On emploie le sérum par injections sous-cutanées ; la dose varie suivant la gravité de la maladie et suivant la force curative du sérum.

Ce fut Behring qui le premier chercha à établir une mesure pour l'activité des sérums. Il adopta d'abord comme unité la quantité de sérum qui garantit contre la dose mortelle minima de toxine ; puis il adopta la méthode des mélanges proposée par Ehrlich.

Voici, d'après l'excellent travail de Roger, l'exposition de ce procédé et de celui de l'Institut Pasteur.

« On détermine la dose mortelle minima pour un cobaye, puis on emploie une quantité de toxine 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 dix 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 cent fois la dose mortelle. Quand on dit qu'un sérum a une valeur de dix unités, cela veut dire que 1 centimètre cube neutralise 100 étalons ou 1.000 doses mortelles, ou bien que l'étalon est neutralisé par

0 cc. 01 ; un sérum à 100 unités est tel que 1 centimètre cube neutralise 1.000 étalons ou 10.000 doses mortelles, et ainsi de suite.

« Cette nomenclature est généralement employée, sauf à l'Institut Pasteur où l'on procède 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 est capable de protéger. Si, par exemple, un cobaye de 400 grammes est préservé par 0 cc. 008 de sérum, pour 1.000 grammes il en faudrait 0,02.

« Donc un centimètre cube préserverait 50.000 grammes ; on dit, dès lors, que le sérum a un pouvoir de 50.000. C'est le taux du sérum fourni par l'Institut Pasteur<sup>1</sup>. »

APPLICATIONS DE LA SÉROTHÉRAPIE. — Les travaux basés sur l'application des sérums sanguins en thérapeutique ont été fort nombreux, et il n'est peut-être pas une espèce microbienne qui n'ait été l'objet d'études spéciales à ce sujet. Nous nous contenterons, ici d'indiquer les plus importants d'autant que les résultats n'ont pas été en rapport avec l'activité des recherches et que, au congrès de Moscou, notamment, la sérothérapie a été l'objet d'une discussion qui, pour présenter une réaction peut-être exagérée contre les enthousiasmes du début, n'en a pas moins fortement réduit le mérite et la valeur de cette méthode.

Nous suivrons l'excellente classification de Roger et traiterons de l'application de la sérothérapie : 1<sup>o</sup> aux maladies microbiennes dont l'agent pathogène est connu ; 2<sup>o</sup> à celles dont l'agent pathogène est inconnu ; 3<sup>o</sup> aux intoxications.

#### MALADIES MICROBIENNES DONT L'AGENT PATHOGENE EST CONNU.

**Diphtérie.** — C'est pour la diphtérie que l'application des sérums sanguins au traitement de la maladie a donné les résultats les plus positifs, et c'est à peu près le seul cas, d'ailleurs, où ils soient pleinement indiscutables. C. Fränkel avait déjà réalisé la vaccination en se servant de cultures modifiées par un chauffage à 90 ou

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

100°, mais les résultats étaient fort variables. C'est à Behring que revient incontestablement le mérite d'avoir trouvé les moyens de vaccination des animaux [contre la diphtérie et d'avoir établi que leur sérum n'agissait que par les propriétés antitoxiques qu'il acquérait et qui neutralisaient la toxine diphtérique. Behring employa divers procédés pour arriver à conférer l'immunité aux cobayes et aux lapins : il se servait de cultures vivantes ou mortes, additionnées de trichlorure d'iode, ou bien il injectait le liquide pleural de cobayes ayant succombé à la maladie, ou bien il injectait à des animaux déjà inoculés diverses substances telles que le chlorure d'iode, le chlorure double d'or et de sodium, de l'acide trichloracétique, etc. Brieger, Kitasato, Wassermann, etc., employèrent divers autres procédés. Quoi qu'il en soit, les résultats obtenus ne devinrent satisfaisants que lorsque l'expérimentation utilisa des animaux offrant une certaine résistance naturelle tels que le mouton (Behring), le chien (Aronson et Bardach), le cheval (Aronson, Roux et Martin). C'est le cheval qui est actuellement employé en France.

Voici comment Roux obtint l'immunisation de l'animal. Il choisit un cheval de 7 ans, d'un poids de 400 kilogrammes environ et emploie une toxine tuant un cobaye de 500 grammes en quarante-huit heures à la dose de 1/10 de centimètre cube.

Le 1<sup>er</sup> jour on pratique une injection de 1/4 de centimètre cube de toxine iodée au 1/10 ; les jours suivants on élève la dose à 21/ centimètre cube, les 13<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours à 1 centimètre cube, sans qu'il se produise de réaction. Le 17<sup>e</sup> jour on injecte 1/4 de centimètre cube de toxine pure ; il se produit un léger œdème sans fièvre. La dose est progressivement augmentée : vers le 40<sup>e</sup> jour elle atteint 10 centimètres cubes et, vers le 45<sup>e</sup> jour, 30 centimètres cubes ; un œdème assez prononcé se produit et se dissipe en vingt-quatre heures. Enfin le 80<sup>e</sup> jour, la dernière injection est de 250 centimètres cubes de toxine pure. Le cheval a reçu pendant ce temps 800 centimètres cubes de toxine et n'a présenté d'autre réaction qu'un œdème local passager et une augmentation de température de 1°, le soir des jours où l'injection de toxine a été forte. Le sérum n'atteint son maximum d'activité que huit ou dix jours après la dernière injection.

Guérin et Macé ont obtenu l'antitoxine diphtérique en traitant le sérum par douze fois son volume d'alcool à 95°. Cette substance paraît être de la nature des diastases ; elle perd rapidement son activité, si elle est soumise à une chaleur de 60 à 65°.

Le sérum se conserve assez longtemps dans ces flacons bien remplis, tenus dans l'obscurité. Dans son application, la dose à injecter varie suivant la puissance du sérum, l'âge du sujet, la gravité de la maladie. Nous avons vu plus haut les méthodes de Behring et de Roux pour chiffrer le pouvoir immunisant du sérum. Il existe trois numéros du sérum Behring : le n° 1 est de 600 unités pour 1 centimètre cube ; le n° II, de 1.000 ; le n° III, de 15.000 unités. Le sérum Roux a une activité de 1/70.000.

Pour les enfants, on emploie le sérum, au début de la maladie, à la dose de 10 centimètres cubes de sérum Roux ou de sérum Behring n° I ; au-dessous d'un an, on le réduit généralement à 5 centimètres cubes. Dans les cas graves, il y a avantage à employer le sérum Roux à la dose de 20 centimètres cubes ou le sérum Behring n° III à la dose de 10 centimètres cubes. Chez l'adulte la première injection est de 20 à 30 centimètres cubes.

Le sérum est généralement bien supporté et n'occasionne le plus souvent d'autre inconvénient apparent que des érythèmes divers ; cependant des accidents peuvent se produire. Ils sont très probablement dus à la toxine diphtérique qui n'a pas été suffisamment neutralisée. Roux et Martin ont montré que des cobayes guéris par le sérum pouvaient mourir cachectiques, et que, lorsqu'on leur avait injecté préalablement divers microbes (vibron cholérique, *bacillus prodigiosus*, etc.) le sérum n'avait plus d'action sur eux. De même, en clinique, les tuberculeux sont ceux chez lesquels le sérum agit le moins favorablement.

D'après Spronch (d'Utrecht), il suffirait de chauffer le sérum antidiphtérique, durant vingt minutes à 59°5, pour éviter les accidents post-sérothérapeutiques.

Enfin, disons pour terminer que les statistiques relevées dans les divers pays d'Europe établissent de façon indéniable la forte proportion dans laquelle la mortalité s'est abaissée depuis l'introduction du sérum antidiphtérique dans la thérapeutique moderne.

Talamon, convaincu que le sérum antidiphtérique agit surtout comme stimulant de la phagocytose, a eu l'idée de l'employer dans le traitement de la pneumococcie pulmonaire et en aurait obtenu de très bons résultats.

L. Martin (1903) a préconisé un traitement local de l'angine diphtérique, à l'aide de pastilles contenant du sérum antidiphtérique, emprunté à des chevaux ayant été injectés avec des corps de bacilles diphtériques.

**Choléra.** — Les études de sérothérapie à ce sujet ont été fort nombreuses. Ferran, dès 1885, préconisait une méthode qui ne fut jamais solidement établie. Haffkine a commencé, en 1892, des essais de vaccination qui semblent avoir donné des résultats sérieux dans leur application. Mais ce qui est surtout important, ce sont les travaux qui, à l'encontre des idées de Pfeiffer, ont établi que les microbes du choléra comme ceux de la diphtérie ou du tétanos végètent sur un point déterminé de l'organisme et n'agissent que par les toxines qu'ils sécrètent. Un élève de Behring, Ramson a extrait des cultures cholériques un poison soluble fort actif, mais sans indiquer de façon suffisamment exacte les procédés de fabrication de la toxine. Quoi qu'il en soit : d'une part Pfeiffer et Issaëff ont obtenu un sérum actif contre les inoculations intra-péritonéales de cultures vivantes et agissant sur les éléments figurés qu'il agglutine, mais n'étant point antitoxique ; Metchnikoff, Roux et Taurelli-Salimbeni, comme Ramson, ont obtenu un sérum nettement antitoxique, efficace contre le choléra intestinal des jeunes lapins et qui vaccinerait aussi contre l'inoculation intra-péritonéale des cultures vivantes.

**Tuberculose.** — Richet et Héricourt ont, les premiers, fait des essais de sérothérapie antituberculeuse en se servant du sang de chien. Ils produisaient une immunité relative chez cet animal en se servant de tuberculose aviaire. Ils répétèrent ces expériences chez l'âne et le chien en se servant de tuberculose humaine. Depuis, les tentatives ont été fort nombreuses, nous les ramènerons avec Roger, à trois méthodes principales :

- 1° Emploi de cultures vivantes ;
- 2° Emploi de cultures stérilisées ;
- 3° Méthode mixte, mettant à profit les produits solubles et les cultures vivantes.

Dans la première catégorie il faut placer les expériences de Héricourt et Richet avec la tuberculose aviaire et la tuberculose humaine, celles de Pins, Redon et Chenot (1895) avec du sérum d'âne, de mulet, d'équidés préalablement inoculés avec de la tuberculose et n'ayant présenté aucune lésion.

La seconde méthode a amené de meilleurs résultats. Behring et Niemann surtout ont mis en évidence la présence d'une antituberculine dans le sang des animaux traités par la tuberculine. Niemann obtint même une certaine immunité chez des chiens,

chèvres, cobayes, rats, hérissons, etc., en employant des doses progressivement croissantes de la tuberculine de Koch. Bernheim et Maffucci ont fait des recherches dans le même sens, le premier en se servant de cultures filtrées et non chauffées, le second en se servant de bacilles tués pendant un chauffage à 100° durant 20 minutes ; des moutons injectés ensuite fournissent un sérum qui atténue les bacilles vivants si ceux-ci sont placés à son contact pendant une demi-heure.

Quant à la méthode mixte elle a été employée dès 1892 par Babès et Proca préparant des animaux par des injections d'abord mêlées de tuberculose aviaire et humaine, ensuite de tuberculose aviaire seule, enfin de tuberculose humaine. Le sérum obtenu neutraliserait la tuberculine et aurait des propriétés thérapeutiques marquées contre la tuberculose des lapins et des cobayes,

Les résultats annoncés par Marigliano ont fait naître des espérances qui, finalement, ne se sont pas réalisées. Cet auteur reconnaît deux sortes de substances toxiques dans les cultures tuberculeuses ; les unes sont des protéines provenant du corps des bacilles, que l'on obtient en concentrant la culture à 100° et que l'on trouve dans la lymphe de Koch ; les secondes préparées en concentrant à 30°, dans le vide, la culture filtrée sur une bougie de porcelaine, contiendraient surtout des toxalbumines. Le second de ces liquides a une action opposée à celle de la tuberculine : il fait périr les animaux dans le collapsus et l'hypothermie, tandis que la tuberculine provoque de l'hyperthermie. — Les animaux reçoivent des doses progressivement croissantes d'un mélange contenant trois parties du premier liquide et une partie du second. L'immunisation est obtenue en six mois et le sérum des immunisés posséderait au dire de Maragliano, une action bactéricide et une action antitoxique ;

En mars 1903, Behring a proposé d'immuniser les nourrissons humains contre la tuberculose avec du lait de vaches ayant autrefois (dans les trois premiers mois de leur existence) subi avec succès deux injections intra-veineuses de cultures peu virulentes de bacilles tuberculeux humains (4 milligr. de cultures desséchées dans le vide et émulsionnées dans 4 centim. cubes d'eau ; puis, un mois après, 1 centigr. de bacilles desséchés, toujours en émulsion aqueuse), et renfermant des antitoxines tuberculeuses.

À l'heure où nous rédigeons ce chapitre, Marmoreck annonce un nouveau sérum.