

traverser l'économie (Bouchard), mais elles lui impriment, en agissant vraisemblablement sur son système nerveux, une nutrition nouvelle qui se caractérise par une augmentation notable des propriétés bactéricides des humeurs et des tissus, et par une activité plus grande des phagocytes.

Aujourd'hui on peut vacciner les animaux, dans les laboratoires contre un très grand nombre d'agents infectieux, et particulièrement contre le microbe de l'érysipèle, de la pneumonie, du pus bleu, etc. En économie rurale, les vaccinations ont une grande importance, car elles permettent de conférer l'immunité contre des infections très meurtrières : choléra des poules, rouget des porcs, charbon, charbon symptomatique, etc.

La vaccination des animaux contre le charbon présente un grand intérêt, parce que, en diminuant le nombre des animaux atteints, on diminue pour l'homme les chances de contamination.

Il existe enfin une maladie dans laquelle la vaccination est pratiquée couramment sur l'homme, c'est la rage.

Les vaccinations antirabiques se font sur les individus mordus par des chiens enragés, ou supposés tels. On injecte au blessé sous la peau du flanc une injection de moelle de lapin, mort de la rage. On commence par des moelles très atténuées, et nullement virulentes ; ce qui s'obtient en les laissant se dessécher dans de l'air sec stérilisé pendant douze à quatorze jours. Puis on injecte des moelles de plus en plus actives, n'ayant à la fin que deux ou trois jours de dessiccation.

Les résultats obtenus par la méthode de Pasteur ont dépassé les espérances. Autrefois la mortalité était de 16,6 personnes sur 100 mordues (Leblanc). Aujourd'hui elle n'atteint pas 0, 15 pour 100.

R. Koch, s'inspirant des travaux de Pasteur, a essayé, à deux reprises différentes, de vacciner l'homme contre la tuberculose par l'emploi de cultures stérilisées, connues sous le nom de tuberculines, sur la préparation desquelles, il est inutile de s'appesantir puisqu'elles n'ont pas donné les résultats escomptés par Koch.

Depuis Koch, J. Denys (de Louvain), a prétendu (1902) avoir appliqué avec succès, au traitement de la tuberculose humaine, le liquide résultant de la filtration sur bougie de porcelaine, d'une culture bien développée de bacille de Koch, en bouillon glycérolé additionné d'acide phénique ou de thymol pour en empêcher la putréfaction. Le principe de sa méthode consiste à n'injecter que des doses très faibles, de façon que la réaction soit aussi minime

que possible, et à laisser, après chaque injection, un certain repos à l'économie, afin qu'elle puisse s'approprier la toxine injectée.

Sérothérapie.

Il convient encore d'étudier ici, d'une façon générale, le nouveau facteur qui est intervenu dans la thérapeutique, avec l'application des sérums sanguins au traitement des maladies.

Héricourt et Richet signalèrent les premiers, en 1888, l'emploi de cette méthode. Ils se servaient du *staphylococcus pyosepticus* qui semble n'être autre chose que le staphylocoque blanc. Ces auteurs opérèrent d'abord en injectant du sang de chien à un lapin préalablement inoculé d'une dose mortelle ; ils ne reconnurent qu'ensuite ce fait capital que le sang du chien, guéri d'une inoculation antérieure, était beaucoup plus actif. Mais ce fut Bouchard qui, en 1890, démontra que le sérum peut remplacer le sang dans le traitement des infections ; c'est donc à lui que revient le mérite d'avoir indiqué le procédé généralement employé aujourd'hui.

En 1890, Behring et Kitasato faisaient entrer la sérothérapie dans une voie toute nouvelle : ils montraient que le sang des animaux vaccinés contre les bacilles de la diphtérie ou du tétanos a la propriété de neutraliser les poisons produits par ces microbes, et cela sous un volume extraordinairement restreint, eu égard à la dose de poison neutralisé.

Des substances végétales ou minérales, l'abrine, la ricine (Ehrlich), la potasse (Bouchard) peuvent produire le même résultat.

L'ensemble de ces travaux amena une série de recherches dont les plus importantes ont porté sur la tuberculose et sur la diphtérie ; le succès de la méthode de Behring (vulgarisée et légèrement modifiée par Roux) quant au traitement de la dernière de ces infections, a fait naître un enthousiasme extrême. De tous les résultats annoncés, il semble cependant qu'on ne puisse retenir que ceux du sérum antidiphtéritique comme un fait positif.

Généralités. — Ce sont les nombreux travaux portant sur le pouvoir bactéricide des humeurs qu'il faut considérer comme l'origine même de la sérothérapie. Les animaux réfractaires présentant un liquide sanguin ayant la propriété de s'opposer à l'installation et au développement des microbes, on se trouvait tout naturellement conduit à utiliser ce liquide sanguin par des injections qui ne présentaient que des avantages et nul inconvénient.

Mais l'immunité naturelle est relative, plus ou moins consolidée, due à des circonstances complexes, très probablement placée (nous l'avons vu t. I, p. 264) sous la dépendance d'une modalité spéciale du système nerveux.

— Les expériences ne tardèrent pas à démontrer la supériorité des vertus thérapeutiques de l'animal vacciné. Chez celui-ci, en effet, l'introduction des toxines microbiennes ou du microbe lui-même provoque, qu'il soit préalablement réfractaire ou non, une réaction vigoureuse, d'autant plus que les doses injectées, soit en masse, soit à divers intervalles, créent ou exagèrent, par leur retentissement sur le système nerveux, la modification dans la vie cellulaire et le chimisme des humeurs qui va entraîner l'immunité.

Les recherches de Bouchard établissant que l'immunité ne résulte pas de la matière vaccinante introduite (qui est éliminée en 14 jours), mais bien des substances antiseptiques, bactéricides, ou antitoxiques sécrétées par l'organisme, montrent aussi que les méthodes sérothérapiques sont de beaucoup supérieures aux méthodes bactériothérapiques. Ces dernières se proposent d'agir par le microbe et réclament de l'organisme, tout l'effort nécessaire pour qu'il puisse aboutir à se constituer une *immunité active*; la sérothérapie, au contraire, emprunte à un organisme animal qui les a déjà fabriquées les matières nécessaires ou utiles pour la destruction ou la limitation de l'agent infectieux. C'est ici, par rapport à l'autre cas, une *immunité passive*.

Les poisons bactériens se divisent en—*toxoprotéines*, produits de diffusion des cellules microbiennes dont le protoplasma se dissout dans le milieu ambiant à la suite de la destruction de la

membrane d'enveloppe; — en *toxalbumines*, produits de sécrétion de la cellule microbienne auxquels on suppose la nature des ferments. Introduits dans l'organisme, les poisons bactériens ont la propriété de déterminer la production d'*anticorps spécifiques* qui sont — pour les toxoprotéines, les *immunisines* et les *agglutinines* — pour les toxalbumines, les *antitoxalbumines* ou *antitoxines*.

Les immunisines et les agglutinines comprennent — une substance bactéricide non spécifique, l'*alexine* ou *lysine*, existant dans tout sérum normal, facilement détruite par la température de 55° et disparaissant au bout de quelques jours — et une substance spécifique, l'*immunisine* ou *sensibilisatrice*, stable, résistant à la température susdite, non bactéricide, mais qui sert à fixer l'alexine sur le corps microbien.

Lorsqu'on injecte un sérum antitoxique avant toute infection, les antitoxines circuleraient dans l'organisme injecté et n'empêcheraient nullement l'infection de se produire, mais elles neutraliseraient les toxines produites, au fur et à mesure de leur production, et donneraient la faculté à l'organisme infecté mais non intoxiqué, de se défendre facilement contre l'invasion microbienne en mettant en jeu ses autres moyens de défense (phagocytose, alexines, etc.).

Dans le cas de l'injection après infection, les antitoxines introduites neutraliseraient de la même manière les toxines déjà formées mais encore en circulation, et celles qui vont se former; elles seraient moins efficaces vis-à-vis des toxines déjà fixées; mais cependant, si les antitoxines sont introduites en suffisante quantité, elles parviendraient à dissocier une partie des toxines déjà fixées, pourvu que leur fixation soit récente.

Quand on injecte dans l'organisme infecté, un sérum bactéricide, il se produit le phénomène décrit par Pfeiffer: les microbes, au lieu de se multiplier et de déterminer une infection mortelle, se réunissent en groupe, sont immobilisés, se boursoufflent, perdent leur affinité pour les matières colorantes et sont dissous ou englobés par les phagocytes. — Il faudra une plus forte dose de sérum si l'injection est faite préventivement, les immunisines étant peu à peu éliminées de la circulation.

CHOIX DE L'ANIMAL. — On crut tout d'abord que l'animal le plus sensible à la maladie était aussi celui qui présentait la plus forte réaction. On fut donc conduit à vacciner les animaux les plus réceptifs afin d'obtenir le sérum le plus efficace. C'est

ainsi que Behring avait employé, dans ses recherches sur la diphtérie, le mouton qu'il avait trouvé être très sensible au virus. Les recherches ultérieures ont montré que cette opinion n'était pas fondée. Ainsi Roux a obtenu du cheval, peu sensible à la diphtérie, un sérum aussi efficace que celui de Behring. De même, Roux et Vaillard montrèrent que la poule, réfractaire au tétanos, pouvait donner un sérum thérapeutique lorsqu'on lui injectait la toxine par doses massives.

De plus, on sait que le sérum des diverses espèces animales, n'est pas également inoffensif soit pour l'homme, soit pour certains animaux. Le sérum d'une espèce animale est toxique à divers degrés ou tout à fait inoffensif suivant les espèces auxquelles on l'injecte.

D'une façon générale, les expérimentations et les faits cliniques semblent établir que le sérum de chien est mal supporté par l'homme, tandis que celui des équidés peut être employé à hautes doses sans inconvénient appréciable. Le sérum des bovidés, toxique pour le lapin, l'est fort peu pour l'homme.

Dans le choix de l'animal, on doit donc tenir compte, autant de son degré de sensibilité ou de la résistance qu'il oppose au microbe que de la facilité d'obtenir du sérum dépourvu de propriétés toxiques et en quantité suffisante.

VACCINATION DE L'ANIMAL. — Trois méthodes ont été employées pour la vaccination de l'animal : — 1° Inoculation de microbes vivants. — 2° Injection de toxines produites dans les cultures artificielles. — 3° Injection de toxines provenant de l'organisme malade.

1° La première de ces méthodes est évidemment celle qui reproduit de plus près les conditions naturelles de l'infection. L'introduction du virus dans l'organisme de l'animal provoque, de la part de celui-ci, la série des réactions par le moyen desquelles il lutte contre l'agent morbide. Aux sécrétions microbiennes, il oppose des substances antagonistes, que l'on retrouve, d'ailleurs, dans le sang des animaux qui viennent de succomber, comme Charrin et Roger l'ont établi les premiers ; mais le sérum, recueilli sur l'animal ainsi vacciné, et

qui a succombé, renferme aussi des poisons microbiens, non neutralisés, puisque la sécrétion des substances bactéricides s'est trouvée insuffisante pour assurer la vie de l'animal ; il serait donc nuisible. Aussi, doit-on attendre que la maladie soit guérie et que les poisons microbiens soient éliminés pour recueillir le sérum.

Même avec ces précautions, le procédé présente encore certains inconvénients. En effet, des cultures vivantes ayant été injectées à l'animal, celui-ci, même rétabli, charrie encore dans son sang des microbes atténués ou non, qui peuvent prendre une nouvelle virulence s'ils sont introduits dans un organisme vierge de toute infection. C'est ainsi que le sérum antistreptococcique, recueilli sur des animaux préparés au moyen de cultures vivantes, a pu provoquer des phlegmons et des érysipèles ; le sérum contenait encore des microbes, atténués, il est vrai, mais qui ont pu cependant provoquer des accidents locaux.

2° La deuxième méthode, qui consiste à inoculer à l'animal des cultures stérilisées, supprime ce risque.

On vaccine alors au moyen de produits solubles. L'immunité est d'ailleurs moins durable et moins solide ; mais, en agissant, comme l'ont montré Roux et Metchnikoff, par des injections répétées de toxine à petite dose, on arrive à maintenir ou à accroître l'immunité acquise par l'animal, et ceci dans des proportions bien supérieures à celles que l'on atteint par l'injection d'une dose unique, même élevée, de toxine.

3° Se basant sur la grande quantité de toxines qui s'éliminent par le rein, Ch. Bouchard a proposé un procédé qui s'applique aussi, d'ailleurs, aux maladies dont le microbe est connu ; il consiste à recueillir l'urine et à l'injecter à l'animal que l'on veut vacciner. — Enfin, on peut se servir d'extraits d'organes où l'infection s'est localisée : c'est ainsi que Héricourt et Richet, dans leurs recherches sur un sérum antinéoplasique, pratiquaient des injections intraveineuses de suc de tumeurs cancéreuses.

ACTION THÉRAPEUTIQUE DES SÉRUMS. — L'action thérapeutique des sérums est due aux substances solubles qu'ils con-

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 Pasteur¹. »

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° aux maladies microbiennes dont l'agent pathogène est connu ; 2° à celles dont l'agent pathogène est inconnu ; 3° 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^{er} 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^e et 14^e jours à 1 centimètre cube, sans qu'il se produise de réaction. Le 17^e 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^e jour elle atteint 10 centimètres cubes et, vers le 45^e jour, 30 centimètres cubes ; un œdème assez prononcé se produit et se dissipe en vingt-quatre heures. Enfin le 80^e 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.

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

Tétanos. — Le sérum antitétanique est l'œuvre de Behring et de Kitasato. Ces auteurs ont obtenu l'immunité en injectant des toxines tétaniques traitées par le trichlorure d'iode en mélange ou successivement, ou bien par des cultures faites dans du bouillon de thymus.

Roux et Vaillard se servent de doses croissantes de toxine tétanique, d'abord iodée, puis pure.

Le sérum des animaux vaccinés est antitoxique. Nous avons vu que le microbe reste localisé et qu'il n'agit que par ses toxines; malheureusement au moment où se produisent les premiers symptômes, la toxine a déjà exercé son action, surtout sur les éléments nerveux, et le mal est irréparable. Le sérum est donc surtout préventif; il ne peut produire de résultats que lorsque l'intoxication est lente et la marche chronique. Il serait tout à fait inoffensif, même employé à haute dose. — Calmette (1903) a préconisé l'emploi préventif du sérum antitétanique sec dans le pansement des plaies tétaniques, c'est-à-dire souillées de terre, etc...

Streptococcie. — Roger le premier conféra l'immunité à des lapins en leur injectant à plusieurs reprises des bouillons de culture portés à 120°; à cette température, les produits toxiques présents dans les cultures sont détruits, il n'y reste qu'une substance à propriétés vaccinales.

Marmorek se servait de cultures vivantes dont il usait, d'abord à doses très minimes, pour immuniser de grands animaux, le cheval, l'âne, etc.

Tous deux ont préconisé un sérum *antistreptococcique* qui a semblé donner d'abord quelques résultats chez l'homme dans le traitement des affections à streptocoques, mais dont l'usage est aujourd'hui presque complètement abandonné.

Peste. — Yersin et Haffhine ont préconisé, à titre préventif et à titre curatif, du sérum de cheval immunisé. — Comme préventif, ce sérum doit être injecté à la dose de 10 cc., tous les huit jours environ, tant que dure l'épidémie. — Comme curatif, il doit être injecté d'emblée à la dose de 30 cc. : s'il est injecté à temps, il amène la chute de la fièvre et la diminution des bubons; lorsque l'amélioration ne se produit pas, il convient de renouveler l'injection une ou plusieurs fois, à des intervalles variant avec l'évolution du mal.

Fièvre typhoïde. — Chantemesse, en cultivant le bacille typhique dans une solution de peptone de rate, préparée en faisant

digérer cet organe, dans de l'eau acidulée, par la pepsine d'un estomac de porc, a obtenu une toxine qui, injectée au cheval, à petites doses, une fois par huitaine ou par quinzaine, durant 2 à 3 ans, entraîne la production dans son organisme d'une antitoxine. Il s'ensuit que son sérum acquiert des propriétés préventives et des propriétés thérapeutiques contre l'infection et contre l'intoxication typhiques. Injecté à l'homme atteint de fièvre typhoïde, ce sérum agirait, au dire de l'auteur, à la façon d'un antitoxique, diminuant et supprimant les phénomènes nerveux, abaissant la température, activant la guérison.

Pneumococcie. — Pane de Naples a préconisé un sérum antipneumococcique qui n'agirait pas directement comme antibactérien ou antitoxique, mais en produisant dans l'organisme une immunité active bien distincte de l'immunité obtenue par les procédés ordinaires d'immunisation.

MALADIES MICROBIENNES DONT L'AGENT PATHOGÈNE EST INCONNU.

Le type de ce genre est la Rage. A la méthode Pastorienne qui relève de la vaccination, des expériences nouvelles semblent conduire à substituer la sérothérapie anti-rabique.

Babès et Lep reconnurent les premiers qu'un chien, ayant reçu, pendant 6 jours de suite, 5 centimètres cubes de sang d'un chien vacciné, devenait réfractaire à l'inoculation rabique; il en était de même chez le lapin.

En se servant d'animaux fortement immunisés, Tizzoni et Cantani arrivent à préparer un sérum très actif, qui confère l'immunité à un lapin de 1 kilogr. à la dose de 0 cc. 04. Pour des animaux déjà inoculés, il faut employer des doses de 6 à 8 fois plus élevées; elles atteindraient 20 ou 25 grammes pour l'homme.

SÉROTHÉRAPIE DANS LES INTOXICATIONS.

Ce fut Ehrlich qui le premier appliqua à cette étude les conséquences de la découverte de Behring et de Kitasato relativement au rôle antitoxique du sang dans les infections.

Ses expériences portèrent sur la ricine et sur l'abrine et permirent d'étendre aux toxalbumines végétales ce qui était démontré pour les toxines bactériennes.

Ehrlich arrive, par des injections de doses progressivement croissantes, à faire supporter aux souris des doses de ricine 200

et même 800 fois plus considérables que celles qui les auraient tuées auparavant. Le sang des souris préparées, injecté aux souris et aux lapins, leur confère l'immunité. Les résultats sont semblables pour l'abrine. Les tentatives ont été beaucoup moins heureuses pour les alcaloïdes végétaux.

Des résultats ont été surtout obtenus pour les venins de serpents. Serval, en 1887, avait montré que l'organisme peut s'accoutumer à l'action du venin de serpent; Kauffman obtint les mêmes résultats avec la vipère; enfin, Physalix et Bertrand, Calmette arrivèrent à conférer l'immunité aux animaux et à en obtenir un sérum antivenimeux.

On peut employer plusieurs méthodes, se servir de venins atténués par le chauffage ou par le mélange avec des substances chimiques (hypochlorites alcalins, chlorure d'or), ou bien agir par des injections de doses progressivement croissantes. Calmette conseille l'emploi du venin mélangé à des quantités décroissantes d'une solution de 1/60 d'hypochlorite de chaux.

Le sérum des animaux vaccinés contre le venin de vipère ou de cobra agit sur tous les autres venins. Calmette a pu préparer du sérum de cheval actif au 20.000^e, c'est-à-dire que 0 cc. 1 préserve 2 kilogs de lapin contre la dose mortelle. L'immunité est passagère; elle disparaît en huit jours.

Les résultats obtenus démontrent l'excellence de la méthode; de plus, ils permettent de songer à l'application de la sérothérapie dans les auto-intoxications.

Hypnothérapie.

A peine les phénomènes hypnotiques eurent-ils été scientifiquement mis en lumière, qu'on songea à les utiliser thérapeutiquement.

Ce fut d'abord l'insensibilité hypnotique qu'on songea à exploiter chirurgicalement en place de l'insensibilité produite par les anesthésiques; mais les essais tentés par Broca, Pozzi, Verneuil, etc., n'ont pas eu de suite.

Au contraire l'application de l'hypnose et de la suggestion hypnotique n'a pas cessé d'être employée, avec des succès

éclatants, dans le traitement des phénomènes morbides psychiques présentés par les hystériques et les alcooliques: paralysies, contractures, hémianesthésies, névralgies, incontinence d'urine, dipsomanie, tabacomanie, kleptomanie, aboulie, etc.

Les procédés usités pour produire l'hypnose sont: la fixation d'un objet brillant placé à 25 centimètres de distance des yeux et un peu au-dessus (Braid); la fixation du regard par l'expérimentateur obligeant le sujet à le regarder de bas en haut; l'occlusion simple des yeux avec compression plus ou moins forte des globes oculaires; la parole impérative et affirmative, etc. Pour réveiller le sujet, il suffit, le plus souvent, de lui souffler fortement dans les yeux en lui affirmant qu'il est réveillé.