

Pour ARCHINARD et WOODSON, le sérum des malades serait agglutinant.

SANARELLI aurait vacciné le cheval avec des cultures filtrées, puis stérilisées, puis vivantes et le sérum serait préventif et curateur.

## TROISIÈME PARTIE

### SÉROTHÉRAPIE

Nous voulons surtout insister sur la technique de la préparation et de l'emploi des sérums anti-infectieux ou anti-toxiques. Nous commencerons cependant par quelques notions générales, aussi abrégées que possible, mais indispensables à la compréhension.

#### CHAPITRE PREMIER

#### SÉROTHÉRAPIE EN GÉNÉRAL

**1<sup>o</sup> Définition.** — Dès son aurore, la bactériologie, non contente de découvrir les agents pathogènes, a porté ses efforts vers la recherche du traitement des maladies virulentes.

Nous avons traité la question de la vaccination, de l'immunisation artificielle au chapitre XIII (*Première partie*). Nous avons dit ce qui était acquis, à propos de chaque microbe pathogène (*Deuxième partie*). Ces méthodes préventives n'ont pas acquis droit de cité dans la médecine humaine, en raison des dangers immédiats ou éloignés qu'elles peuvent faire courir, et aussi du peu de durée de leurs effets. Voyez cependant les méthodes de HAFKINE contre le choléra (p. 689) et la peste (p. 571), celle de FERRAN contre le choléra (p. 689).

La vaccine jennérienne était découverte avant l'avènement de la bactériologie. Le traitement antirabique, qui est une véri-

table vaccination préventive, est presque le seul exemple à citer comme conquête de la bactériologie dans le domaine humain, à l'aide des inoculations vaccinales. Les injections *préventives* de sérum contre la diphtérie, le tétanos, reposent déjà sur un autre principe qui est précisément celui de la sérothérapie.

Les méthodes bactériologiques curatives, celles qui s'adressent à la maladie déclarée, peuvent se grouper sous trois dénominations : *bactériothérapie*, *toxithérapie*, *sérothérapie*.

La *bactériothérapie* utilise l'antagonisme de certains microbes entre eux. On cherche à guérir la maladie existante par l'inoculation du microbe antagoniste qui produira une seconde maladie, bénigne par elle-même et curatrice de la première. Elle a pris naissance en Italie. CANTANI pulvérisait des cultures de *Bacterium termo* dans les voies respiratoires des phthisiques cavitaires. Cliniquement et expérimentalement, les résultats ont été négatifs. On a cherché à utiliser l'antagonisme du *B. anthracis* et du *B. pyocyaneum* (CHARRIN, etc.). FOCHIER a tenté la guérison de la septicémie puerpérale au moyen d'*abcès de fixation* à *staphylocoques*. On a cherché à modifier des tumeurs malignes par des inoculations de *Streptocoque de l'érysipèle* (KÖCH et PETRUCHSKY, etc.). La bactériothérapie n'a pas encore fait ses preuves.

La *toxithérapie* n'utilise que les toxines microbiennes. Le traitement de la tuberculose par la tuberculine de KOCH (voy. p. 495) fut la tentative la plus retentissante et la plus malheureuse de la toxithérapie.

La *sérothérapie* a une portée bien plus grande; elle est une des plus importantes conquêtes de la bactériologie. Elle est née (bien qu'en réalité ses effets soient presque exclusivement *antitoxiques*) de la théorie qui expliquait en grande partie l'immunité par les propriétés bactéricides des humeurs. Si les humeurs de l'animal ayant acquis l'immunité contiennent des substances qui sont antiseptiques pour le microbe originel, l'injection de ces liquides dans un organisme infecté doit apporter un appui sérieux à l'effort curateur de celui-ci. Telle est l'origine de la sérothérapie. On peut la définir : *une méthode de traitement qui consiste à injecter à un individu sain (action préventive) ou déjà malade*

(*action curative*) une dose appropriée de sérum provenant d'un animal hypervacciné contre la même infection. Ce sérum a des propriétés *bactéricides*, *agglutinantes*, *lysantes*, etc., mais surtout *antitoxiques*; il empêche la pullulation du microbe mais a pour rôle principal de neutraliser les effets de ses toxines : tel est, en deux mots, le mécanisme de son action. Les sérums thérapeutiques sont, avant tout, les véhicules des *antitoxines*.

**2° Histoire de la découverte de la sérothérapie.** — La découverte de la sérothérapie appartient, sans contestation possible, à BEHRING et KITASATO qui montrent, en 1890, les propriétés préventives et curatives du sérum des animaux immunisés contre le *tétanos* et la *diphtérie*. Il n'en est pas moins juste de reconnaître que les travaux antérieurs des partisans de la théorie bactéricide des humeurs (Ecole allemande, BOUCHARD et ses élèves, etc.), ceux de RICHET et HERICOURT, de BOUCHARD, CHARRIN, etc., sur les propriétés curatives du sang, du sérum, avaient préparé la voie suivie par BEHRING et KITASATO.

Peu de temps après la découverte expérimentale, BEHRING et EHRLICH essayèrent, sur des enfants atteints de diphtérie, les effets des injections de sérum antidiphtérique. Ces tentatives n'eurent pas tout le retentissement qu'elles auraient mérité, en raison surtout de l'échec du traitement antitétanique. Nous savons aujourd'hui que le sérum antitétanique peut prévenir mais ne peut guérir le tétanos, contrairement aux premières affirmations de BEHRING et KITASATO. Il faut arriver au Congrès de Budapest, en 1894, pour trouver, dans le travail retentissant de ROUX, une technique précise pour la fabrication du sérum antidiphtérique, une statistique importante de cas de diphtérie traités par le sérum, des indications d'une netteté absolue sur la façon d'employer celui-ci. Dès ce jour, le sérum antidiphtérique entra dans la pratique courante.

Le nom d'EHRLICH doit être aussi mis en première ligne, pour le nombre des travaux qu'on doit à ce savant sur la mesure d'activité des sérums, sur les théories des antitoxines, etc.

Depuis la communication de ROUX, on a fabriqué une foule

de sérums thérapeutiques; la plupart n'ont pas encore fait leurs preuves.

**3° Théories d'Ehrlich sur l'immunité, la constitution des toxines et des antitoxines.** — Il nous paraît indispensable d'expliquer, en quelques mots, les théories d'EHRLICH, qui ont fait entrer dans le langage courant de la bactériologie des mots absolument nouveaux dont il faut connaître le sens.

EHRLICH distingue, avec tous les bactériologistes :

a) L'immunité naturelle.

a') *passive*, par injection de sérum d'animaux immunisés activement.

b) L'immunité acquise.

α) *bactéricide*, par injection de microbes ou de toxines intra-protoplasmiques (toxoprotéines).  
β) *antitoxique*, par injection de toxines extra-protoplasmiques (toxalbumines).

C'est l'immunité acquise qui nous intéresse surtout, à propos des sérums.

a. *Immunité antitoxique (antitoxines).* — Les *toxines* (toxalbumines, substances extra-protoplasmiques) sont des substances très instables, existant dans les produits de sécrétion d'origine animale ou végétale. Leurs caractères principaux, les distinguant des poisons chimiquement définis, sont d'agir seulement après une période fatale d'incubation (J. COURMONT et DOYON), de contracter, avec le protoplasma de certains groupements cellulaires, des combinaisons chimiques et spécifiques, et surtout de déterminer, dans certaines conditions, la formation d'*antitoxines* spécifiques dans l'organisme.

La théorie explicative d'EHRLICH, dite des *chaines latérales*, est basée sur deux hypothèses.

La première de ces hypothèses, c'est que la cellule vivante (fig. 354) est composée d'un corps, ou masse protoplasmique centrale (C), et de sortes de bras, *récepteurs* (R) ou *chaines latérales* (d'un nom emprunté à la chimie), capables de prendre

(de happer) aux humeurs normales les substances nutritives, aux humeurs pathologiques les poisons microbiens.

La deuxième hypothèse est que la molécule de toxine (T), donnant tantôt la mort et tantôt l'immunité, est formée de deux groupements atomiques distincts, le groupe haptophore et le groupe toxophore.

Le *groupe haptophore* (h) plus stable, doué d'affinité pour les récepteurs de cellules déterminées (variables suivant les toxines), forme immédiatement avec eux des combinaisons chimiques, ce qui fixe la molécule de toxine aux cellules. Le *groupe toxophore* (t), très labile, n'agit pas toujours, et seulement à la faveur du premier (qui sert de mordant) et par conséquent toujours après lui : ce qui expliquerait la nécessité de l'incubation dans l'intoxication microbienne. Le groupe toxophore est la partie active.

Dans le cas d'immunisation à l'aide de toxines ou de toxoïdes, le groupe toxophore ne doit pas entrer en jeu. Le groupe haptophore de la molécule toxique injectée, *comme une clef trouvant sa serrure*, contracte des combinaisons chimiques avec les chaines latérales de certaines cellules, à l'exclusion de certaines autres : cette affinité spéciale explique bien la spécificité du processus. Les combinaisons formées sont stables au point qu'elles empêchent les récepteurs d'emprunter aux humeurs les substances nutritives dont la cellule a besoin : celle-ci se trouve comme physiologiquement amputée, et périrait, si elle ne se mettait à former de *nouvelles chaines latérales* (R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>) (fig. 354).

Or, d'après une loi de WEIGERT, toute néoformation est une surproduction, et, en répétant les injections de toxine, on finit par entraîner la cellule à produire un excès de récepteurs. Ces

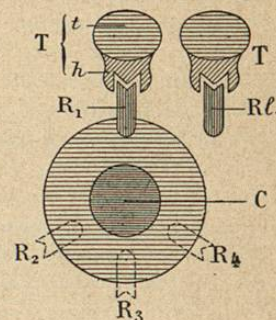


Fig. 354.

Schéma de la production de l'antitoxine (d'après la théorie d'EHRLICH).

C, cellule. — R, récepteurs. — T, toxine avec son groupe haptophore (h) et son groupe toxophore (t). — R<sub>l</sub>, récepteur libre (antitoxine).

chaines latérales en excès se détachent de la cellule-mère et tombent dans les humeurs (récepteurs libres, R). Là, elles seront capables de fixer les molécules de cette même toxine (T) qu'elles rencontreront, et d'en préserver ainsi leurs cellules d'origine. Les chaines latérales sont donc des sortes de paratonnerres, pouvant attirer le danger sur les cellules lorsqu'elles ne sont pas isolées (récepteurs fixes), et les en préserver lorsqu'elles sont séparées d'elles (récepteurs libres). Ces récepteurs neufs et devenus libres, ces groupes atomiques, capables de préserver les organes en fixant la toxine, ce sont les *antitoxines*, et leur apparition dans le sérum caractérise l'immunité. La toxine est happée par les récepteurs libres avant d'arriver aux récepteurs cellulaires (*immunité active*).

En dernière analyse, d'après la théorie d'EHRlich, les *antitoxines* sont des produits normaux de l'activité cellulaire, et non des dérivés de la toxine, comme le voulait BÜCHNER; ce que tout le monde admet d'ailleurs. Il existe des dérivés de la toxine dans les bouillons de culture eux-mêmes : ce sont des *toxoides* (voy. p. 338), conservant le groupe haptophore, mais dépourvues du groupe toxophore. Elles peuvent donc se fixer sur les cellules avec leur groupe haptophore, elles exigent pour leur neutralisation autant d'antitoxine que les toxalbumines non modifiées, mais sont peu toxiques. Ce sont des toxines amputées. De plus, à côté des toxines, les microbes produisent des *toxones*, à groupe toxophore simplement affaibli, mais en somme véritables toxines existant à côté de celles-ci : la toxone diphtérique, par exemple, est incapable de tuer le cobaye en cinq jours, est dépourvue de pouvoir nécrosant, mais produit des paralysies tardives (MADSEN), et peut conférer l'immunité (DREYER).

La théorie des chaines latérales a le grand mérite d'expliquer la plupart des faits, concernant l'immunité antitoxique. Pour EHRlich, elle s'applique très bien aux expériences de J. COURMONT et DOYON (tétanos de la grenouille), à celles de WASSERMANN et TAKAKI (neutralisation de toxine tétanique *in vitro* par la substance cérébrale normale, etc.).

b. *Immunité bactéricide (immunisines, agglutinines)*. — L'immunisation active par injection de microbes, ou de substances

(toxoprotéines) contenues dans le protoplasma *microbien*, c'est-à-dire la production dans le sang d'*immunisines*, d'*agglutinines*, peut être rapprochée de la production de poisons cellulaires ou *cytotoxines* en général (hémolysine, spermo ou néphrotoxine, etc.) BORDET, en effet, a montré que des cellules inoffensives, telles que les globules, peuvent déterminer les mêmes réactions humorales que l'immunité bactérienne.

Dans les sérums bactéricides, il y a deux substances en jeu (fig. 355) : 1° On peut admettre qu'il existe à l'état normal, soit à l'intérieur des phagocytes (METCHNIKOFF), mais pouvant s'en échapper par leur altération (comme dans l'expérience de PFEIFFER), soit dans le plasma (M. GRÜBER), une substance capable de dissoudre les éléments figurés accidentels (microbes, hématies ou autres cellules), mais non spécifique, et thermolabile, c'est-à-dire ne résistant pas au chauffage à + 55°, disparaissant au bout de quelques jours. On la

nomme *alexine* (BÜCHNER), *complément* ou *addiment* (EHRlich), *cytase* (METCHNIKOFF). Pour EHRlich, il faudrait même distinguer une *microcytase*, bactéricide, dans les polynucléaires, et une *macrocytase*, globulicide et cytolytique, dans les mononucléaires. L'alexine (A) a, comme la toxine, un groupe *zymotoxe* (z) et un groupe *haptophore* (h);

2° L'immunisation contre les microbes, l'injection de cellules normales, font apparaître, dans le plasma, une substance nouvelle (S) spécifique, thermostable, c'est-à-dire résistant au chauffage à + 55°, incapable de dissoudre elle-même les bactéries ou les cellules (non bactéricide), mais rendant ces éléments figurés sensibles à l'alexine et, favorisant, comme un mordant,

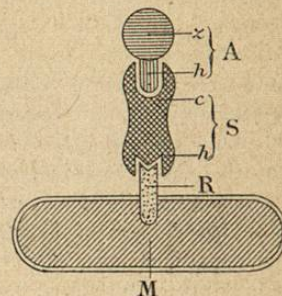


Fig. 355.

Schéma de la production de l'immunisine (d'après la théorie d'EHRlich).

M, microbe. — A, alexine avec son groupe zymotoxe (z) et son groupe haptophore (h). — S, sensibilisatrice avec son groupe complémentophile (c) et son groupe haptophore (h). — R, récepteur.

la fixation de l'alexine sur le corps microbien. METCHNIKOFF la croit formée par les phagocytes. On l'appelle *auticorps*, *matière préventive* ou *sensibilisatrice* (BORDER), *immunisine* (BÜCHNER), *Immunkörper* ou *Zwischenkörper* ou *Amboceptor* (EHRlich), *fixateur*, *philocytase* (METCHNIKOFF), *préparateur* (M. GRÜBER), *desmon* (LONDON), *ambocepteur* (LEVADITI). Elle correspondrait au groupe haptophore, ou plutôt elle serait munie de deux groupes haptophore, l'un *complémentophile* (*c*) pour l'alexine, l'autre *cytophile* haptophore (*h*) pour la cellule ou le microbe : d'où les noms d'ambocepteur et de « *Zwischenkörper* » (corps intermédiaire).

Bactérolysine et cytotoxine seraient donc les résultantes de deux éléments : l'alexine, groupe toxophore préformé dans le sang, la sensibilisatrice, groupe haptophore artificiellement développé et agissant le premier sur les chaînes latérales du microbe, du globule, etc. Ainsi s'explique aisément ce fait, qu'un sérum cytolitique, ayant perdu son pouvoir par la chaleur, le recouvre par addition de sérum normal.

*c. Immunité passive. Immunité naturelle.* — Nous n'avons parlé jusqu'ici que d'immunité active et durable.

L'*immunité passive* est celle que l'on confère par injections de sérum d'immunisé. C'est une immunité passagère, car elle consiste dans l'addition d'antitoxine préformée, c'est-à-dire de récepteurs libres qui ne se reproduisent pas.

L'*immunité naturelle* est, de même, facilement explicable, d'après les idées d'EHRlich, soit par le manque de récepteurs chez certaines espèces, soit par la présence de récepteurs nombreux dans des organes d'importance vitale minime.

*En somme*, à la lumière de la théorie des chaînes latérales, l'immunité, quelle qu'elle soit, ne nous apparaît plus comme un processus de défense, mais comme un ensemble de processus de nutrition.

**4° Exposé des idées directrices à suivre dans la fabrication des sérums thérapeutiques.** — La fabrication des sérums thérapeutiques est basée sur un certain nombre de principes, les uns bien établis, les autres encore sujets à discussion. Formulons ces principes sans entrer dans aucun débat théorique.

a. *Quel mode d'immunisation adoptera-t-on ?* — Nous les avons tous étudiés au chapitre XIII (1<sup>re</sup> partie). On préférera, puisqu'on recherche surtout des sérums antitoxiques, les injections de produits solubles, obtenus par filtration ou par chauffage (ces derniers contiennent les toxines intraprotoplasmiques) aux inoculations de microbes vivants, toutes les fois que les produits solubles seront suffisamment actifs (diphthérie, tétanos, etc.). Ce mode d'immunisation a des avantages multiples. On connaît d'avance, on peut graduer les effets de l'intoxication chez l'animal ; on craint moins de perdre un sujet déjà aux trois quarts immunisé ; enfin, le sérum de l'animal, vacciné par des inoculations de microbes vivants, peut toujours contenir quelqu'un de ces derniers et le transporter sur l'homme traité. Dans les cas où l'emploi des cultures complètes est obligatoire (sérum antistreptococcique, les cultures stérilisées de *Streptocoque* étant très peu inactives) on aura soin d'attendre assez longtemps entre la dernière inoculation et la saignée de l'animal.

Quelle que soit la méthode employée, les microbes devront toujours posséder une *virulence maxima*. Le degré d'activité du sérum est proportionnel à celui de l'immunisation, qui est elle-même d'autant plus forte que les toxines injectées sont plus actives. Peut-être ce principe demandera-t-il à être révisé ultérieurement ! Il est fort possible que l'exaltation d'un virus, par rapport à un animal, éloigne le microbe de sa virulence *humaine*, et que le sérum obtenu avec le microbe exalté soit très actif contre lui chez l'animal et reste sans effets chez l'homme.

Un des avantages des toxines actives est de pouvoir être introduites en grandes quantités sous un petit volume, ce qui n'est pas négligeable en pratique.

b. *Quelle espèce animale immunisera-t-on ?* — On laissera de côté les petits animaux tels que : chien, chèvre, mouton et à plus forte raison : lapin, cobaye, etc. Ils ne fourniraient pas assez de sérum. En outre, les sérums de mouton, de chien, sont assez toxiques pour l'homme ; leur injection est douloureuse et donne lieu à des éruptions. Le bœuf, la vache, répondraient assez bien aux indications, si la fréquence de la tuberculose chez ces animaux et leur prix de revient élevé ne les faisaient rejeter. On

préfèrera l'âne et surtout le cheval. On peut trouver des sujets jeunes, robustes, résistants, capables de fournir une longue carrière, et cependant sans valeur en raison d'une tare quelconque des membres. Les équidés sont en général très dociles, peu sensibles à la douleur, faciles à manier ; la disposition de leurs veines jugulaires rend les saignées commodes à pratiquer ; celles-ci peuvent être copieuses et répétées. Le cheval réagit peu à la plupart des toxines, son immunisation peut être menée rapidement. Son sérum est inoffensif, et facilement résorbé par les tissus. Toutes ces raisons ont dicté à ARONSON, ROUX, et à tous leurs successeurs, le choix du cheval comme animal producteur de sérum. La seule crainte réside dans l'existence de la morve, maladie mortelle transmissible à l'homme, et souvent difficile à diagnostiquer chez le cheval. On éprouvera toujours l'animal à la malléine (voir p. 541), avant de commencer l'immunisation.

c. *Comment obtiendra-t-on l'immunisation ?* — Les premières injections de toxines ou inoculations de cultures vivantes devront être faites à doses extrêmement faibles, sous peine de perdre l'animal. L'addition de substances antiseptiques ou antitoxiques (trichlorure d'iode, solution de Lugol), l'atténuation par la chaleur ou tout autre moyen, permettront de diminuer encore les effets nocifs des premières injections. On attendra toujours que les manifestations locales ou générales d'une injection aient disparu pour pratiquer la suivante. Les doses seront progressivement croissantes, jusqu'à ce que l'animal, étant immunisé, puisse recevoir sans réagir une quantité énorme de toxine ou de culture très active. On aboutira ainsi lentement mais sûrement.

On peut immuniser avec des toxones (voy. p. 338), et l'immunité acquise l'est contre les toxines aussi bien que contre les toxones. DREYER et MADSEN ont immunisé des chevaux contre la diphtérie avec les seules toxones (1901).

BABÈS (1895) avait pensé qu'on peut vacciner rapidement le cheval contre la diphtérie en lui injectant, au début, des mélanges de toxine et de sérum, ce qui permet d'atteindre rapidement de grosses doses de toxine. C'était, en somme, injecter des toxones. S. ARLOING et NICOLAS (1901), ont repris la question. Ils concluent très nettement qu'il n'y a aucun avantage à uti-

liser ce procédé. Dès qu'on abandonne le sérum, il faut revenir à des doses très petites de toxines, absolument comme si on avait suivi la marche ordinaire. Le sérum permet d'injecter une grosse dose de toxine sans danger, mais, celle-ci étant neutralisée n'incite pas les cellules à produire des antitoxines ; l'immunisation n'avance pas. REHNS (1901) a confirmé ce fait.

L'asepsie la plus rigoureuse devra présider aux injections, pour éviter non seulement la suppuration des régions piquées, mais surtout le tétanos, la gangrène gazeuse, affections si redoutables pour le cheval et toujours à craindre dans une écurie.

L'immunisation n'est que passagère. Il ne faudra donc pas abandonner un animal immunisé et se contenter de le saigner. Il faut toujours continuer les injections pour entretenir l'état d'immunité qui disparaîtrait rapidement ; avec lui les propriétés du sérum disparaîtraient aussi. En général, on se contente d'injections rares et abondantes ; des injections répétées seraient préférables pour exciter continuellement les cellules à sécréter les substances bactéricides et antitoxiques.

d. *Quand faut-il pratiquer la saignée ?* — On pourra pratiquer, quand on voudra, une saignée peu abondante, à une petite veine, pour essayer expérimentalement la puissance du sérum de l'animal. Mais la saignée, destinée à fournir le sérum définitif, ne devra être faite que longtemps (dix à vingt jours) après la dernière injection, pour laisser aux toxines le temps de s'éliminer complètement.

Le manuel opératoire de la saignée et de la récolte du sérum sera exposé plus loin (p. 829). Une asepsie absolue est naturellement de rigueur. On pourra même additionner les flacons de sérum d'une petite dose de certains antiseptiques inoffensifs.

e. *Conservation du sérum.* — Il sera conservé dans un endroit frais à l'abri de l'air et de la lumière. Au bout d'un nombre de mois très variable son activité diminue ; les provisions non employées doivent être renouvelées.

f. *Mensuration du sérum.* — On ne livrera qu'un sérum dont l'activité, mesurée expérimentalement, a été reconnue suffisante. Cette mensuration doit être faite à chaque saignée, les propriétés du sérum d'un même animal pouvant varier beaucoup d'une sai-

gnée à l'autre. Nous indiquerons plus loin les différentes méthodes de mensuration employées par BEHRING, ROUX, etc.

**5° Mode d'administration du sérum.** — La voie habituelle d'introduction du sérum est la voie sous-cutanée. On injecte avec une seringue de 10 centimètres cubes.

On a cherché à augmenter le pouvoir thérapeutique du sérum en modifiant la porte d'entrée. ROUX et BORREL ont injecté le sérum antitétanique, directement dans le cerveau (voy. p. 850). SICARD et d'autres l'ont introduit sous les méninges rachidiennes.

ARLOING, dès 1898, a préconisé la voie veineuse pour le sérum antidiphthérique et anticharbonneux (charbon symptomatique). CALMETTE et SALIMBENI ont injecté avec succès le sérum antipesteux, par cette voie, pendant l'épidémie d'Oporto.

DESCOS et BARTHÉLEMY (1902) ont étudié l'influence de la voie d'introduction sur les effets préventifs et curateurs du sérum antitétanique. Au point de vue préventif, la voie veineuse est dix fois supérieure à la voie sous-cutanée, qui est elle-même supérieure aux voies cérébrale et sous-arachnoïdienne et surtout à la voie péritonéale. Au point de vue curateur, les voies les meilleures sont les voies intraveineuse et intracérébrale ; la voie péritonéale est la plus déficiente.

Il faut retenir de tous ces faits que l'injection intraveineuse doit être recommandée quand on veut agir vite et énergiquement. La technique est simple. On injecte dans une veine du pli du coude, avec une seringue stérilisée, et on met sur la plaie une perle de collodion. Il n'y a aucun accident à redouter. Quelques bulles d'air, elles-mêmes, sont sans danger. Nous avons injecté, à des variolux, des doses considérables, jusqu'à 200 centimètres cubes, de sérum de génisse vaccinée dans l'une des veines du pli du coude sans jamais avoir le moindre incident.

## CHAPITRE II

### LES SÉRUMS THÉRAPEUTIQUES

Nous allons nous appesantir longuement sur la fabrication, la conservation et l'emploi du sérum antidiphthérique, ce qui nous permettra d'être plus bref pour les autres.

#### § 1. — SÉRUM ANTIDIPHTHÉRIQUE

**1° Fabrication du sérum antidiphthérique.** — L'immunisation du cheval s'obtient à l'aide d'injections de *toxines*.

a. *Isolement d'un bacille de Löffler typique.* — La première opération consiste à isoler d'une fausse membrane diphthérique un *B. de Löffler* typique (voy. p. 611). Il sera bon de faire plusieurs générations successives, afin de s'assurer de la pureté parfaite de l'agent isolé, avant de l'employer.

b. *Virulence du bacille.* — Lorsqu'on est en possession d'une culture pure de *B. de Löffler*, il faut s'assurer de son degré de virulence. D'après ROUX, pour qu'un échantillon de cet agent pathogène soit apte à être utilisé pour la fabrication des toxines, sa virulence doit être telle qu'un cobaye du poids de 500 grammes meure en moins de trente heures, lorsqu'on lui injecte sous la peau un demi-centimètre cube de culture en bouillon âgée de vingt-quatre heures. On rencontre parfois des bacilles doués d'une virulence bien supérieure. Nous possédons notamment, un échantillon de bacille qui tue le cobaye dans les délais précédents à la dose de 1/80 de centimètre cube. La virulence du bacille persiste fort bien si l'on a soin de réensemencer les cultures en bouillon (voy. les différents bouillons,